

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE MATEMÁTICA, ASTRONOMÍA Y FÍSICA

TRABAJO ESPECIAL DE LA CARRERA
LICENCIATURA EN FÍSICA

*ESTUDIO DE PARÁMETROS FÍSICOS
DE INTERÉS EN DOSIMETRÍA DE HADRONES*

AUTORA

Flavia Quiroga

DIRECTORA

Dra. Mariel Elisa Galassi

Córdoba, 19 de diciembre de 2013

*Con todo mi amor, dedicado a
Claudia, Aldana, Lautaro, Nahuel y Herminia.*

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas las personas que me brindaron su apoyo durante el tiempo que me llevo esta carrera:

A mi directora de Trabajo Final, Mariel Galassi, por toda su amabilidad, su dedicación, por compartir sus conocimientos conmigo y por estar siempre dispuesta a ayudarme y enseñarme con alegría =)

A Mariel y a Roberto Rivarola, director del I.F.I.R. (Instituto de Física de Rosario), muchísimas gracias por darme un lugar en sus oficinas en el que pude estudiar cómodamente durante estos seis meses que estuve en Rosario trabajando en esta Tesina, y durante mis dos estadías del año pasado en las que comenzamos con este proyecto. Además, por su puesto, gracias ambos dos y a la gente del Instituto de Oncología A. H. Roffo por la ayuda económica que me brindaron en todos estos viajes.

Gracias a toda la gente linda que conocí en Rosario, a Mica, Rodri, Yani, Migue, Jou, Seba, Fer, Kelo, por haber hecho de estos meses en Rosario, un tiempo genial, inolvidable!

Y con todo mi corazón, gracias a mi familia: a Claudia, mi mamá; Lautaro y Aldana, mis hermanos y a Nahuel, mi compañero de vida. Gracias por toda la paciencia, todo el aliento, toda la confianza y por el apoyo incondicional. Sin ellos nada de todo esto hubiera sido posible =)

Resumen

La radioterapia utiliza radiaciones ionizantes para producir daño en las células con las cuales interactúa. Tiene numerosas aplicaciones en el ámbito de la medicina; la aplicación más difundida, que corresponde casi al 90 % de los casos, es como uno de los tratamientos empleados para combatir el cáncer. El objetivo de la radioterapia a este respecto, es destruir las células tumorales, afectando al mínimo los tejidos sanos colindantes. La hadronterapia es la técnica de radioterapia que emplea haces de iones pesados como radiación ionizante. En contraste con la distribución de dosis depositada por fotones y electrones, utilizados en radioterapia convencional, los iones depositan baja dosis en superficie, presentando un máximo agudo (pico de Bragg) a una determinada profundidad que depende de la energía inicial de la partícula. Luego del pico de Bragg la dosis cae abruptamente a cero para el caso de protones, o a valores despreciables en relación al máximo para iones de carbono. La alta precisión balística y eficacia biológica de este tipo de haces permite concentrar altas dosis en la zona tumoral preservando el tejido sano y órganos vecinos. Luego, errores en la administración de la dosis representan serios riesgos en la salud del paciente (protocolos actuales recomiendan errores menores al 5 %). La dosimetría de hadrones se basa en la determinación de dosis absorbida en profundidad en agua (principal componente del tejido vivo), a partir del porcentaje de ionización que ocurre cuando el haz atraviesa cámaras de ionización que contienen aire. Tanto la calibración de los equipos como el subsiguiente cálculo de dosis a ser suministrada al paciente dependen de diversos parámetros físicos que intervienen en esta conversión, siendo el cociente de poderes de frenado agua-aire ($S_{agua,aire}$) uno de los que aporta la mayor fuente de incerteza. En el presente trabajo se realiza un estudio exhaustivo de los modelos teóricos y experimentales del cociente de poderes de frenado agua-aire.

Debido a que los tratamientos contra el cáncer son la principal aplicación de la radioterapia, en el Capítulo 1 se explican nociones biológicas de las mutaciones, las cuales dan origen a las células tumorales. Se describe cómo los distintos tipos de radiación provocan el daño celular y cómo son los perfiles de distribución de dosis en profundidad, quedando de manifiesto las ventajas de la hadronterapia frente a la radioterapia convencional. Al final del capítulo se hace una breve mención del equipamiento utilizado en terapia de partículas.

En el Capítulo 2 se describen los procesos físicos que ocurren cuando la radiación penetra en la materia y se estudian las probabilidades de ocurrencia (secciones eficaces) de los distintos procesos, destacando la influencia de los eventos de ionización, excitación y captura, que son los dominantes en el rango de energía de interés. Se analizan y comparan modelos semiempíricos y simulaciones para el cálculo de secciones eficaces de protones y de iones de carbono.

En el Capítulo 3 se aborda brevemente el formalismo dosimétrico en condiciones de referencia y fuera de condiciones de referencia; se describen los instrumentos usados en la calibración y suministro del tratamiento (cámaras de ionización); y se introducen los parámetros que intervienen en el factor de corrección por la calidad de haz k_{Q,Q_0} .

En el Capítulo 4 se estudia el poder de frenado (Stopping Power) y su cálculo a partir de las secciones eficaces de los eventos más probables (ionización y excitación). Luego se analizan estudios semiempíricos, cálculos y simulaciones para la obtención del factor que nos atañe: el cociente de poderes de frenado.

Finalmente se presentan conclusiones generales y perspectivas futuras.

Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	V
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XIII
Índice de siglas	XV
1. Introducción	1
1.1. Motivaciones	1
1.2. ¿Qué es el cáncer?	1
1.3. ¿Cómo se combate esta enfermedad?	4
1.3.1. Quimioterapia	4
1.3.2. Radioterapia	5
1.4. Distribución de dosis en profundidad	7
1.5. Respuesta biológica	11
1.5.1. Eficacia biológica relativa	11
1.5.2. Efecto oxígeno	12
1.5.3. Elección del proyectil óptimo	14
1.6. Equipamiento para hadronterapia	16
2. Procesos físicos y secciones eficaces	19
2.1. Procesos físicos	19
2.1.1. Fotones	19
2.1.2. Electrones	22
2.1.3. Neutrones	24

2.1.4. Protones e iones pesados	26
2.2. Secciones eficaces	27
2.2.1. Secciones eficaces por impacto de electrones	27
2.2.2. Secciones eficaces por impacto de iones	30
2.2.3. Secciones eficaces de captura electrónica	38
2.2.4. Análisis de resultados y conclusiones	38
3. Dosimetría	43
3.1. Dosimetría en condiciones de referencia	44
3.2. Incertidumbre en la determinación de la dosis absorbida en condiciones de referencia .	45
3.3. Dosimetría relativa	46
4. Poder de frenado y Cociente de poderes de frenado	49
4.1. Cálculo del poder de frenado	49
4.1.1. Secciones eficaces de stopping	54
4.1.2. Resultados	55
4.2. Cociente de poderes de frenado	57
4.2.1. Definición	57
4.2.2. Modelos semiempíricos y códigos de transporte de partículas	59
4.2.3. Análisis de Resultados	64
4.3. Conclusiones	67
Conclusiones Generales	69
A. Secciones eficaces	71
Presentaciones a congresos	77
Bibliografía	79

Índice de figuras

1.1. ADN dentro del núcleo en una célula eucariota.	2
1.2. A la derecha, molécula de ADN; a la izquierda, molécula de ARN, ambas con sus respectivas bases.	3
1.3. Estructura de las trazas de protones y de iones de carbono al atravesar un espesor delgado de agua líquida. Cada punto representa un proceso de ionización, tanto directo como provocado por electrones secundarios rápidos generados por las colisiones del proyectil con las moléculas del medio [3].	5
1.4. Dosis relativa en función de la profundidad de penetración en agua para distintos tipos de radiación. Figura extraída de [5]	7
1.5. Perfiles de dosis en profundidad normalizados a profundidad cero, para haces de iones de carbono con diferentes energías iniciales. Figura extraída de [7]	8
1.6. Pico de Bragg y pico extendido para haces de iones de carbono en comparación con haces de protones del mismo rango en agua.	9
1.7. Penumbra lateral para haces de protones y de iones de carbono. Figura extraída de [8].	11
1.8. Definición de RBE. Figura extraída de [9].	12
1.9. Distribuciones de dosis biológica en la figura (a), y dosis física en la figura (b) para haces de iones de carbono de 290 [MeV/u]. Figura extraída de [11].	13
1.10. Dosis absorbida y eficacia biológica para haces de iones de carbono y de protones. Figura extraída de [10]	13
1.11. Factor OER para la caracterización del efecto oxígeno.	14
1.12. Variación de la RBE y del OER en función de la LET. Se indican los rangos de LET para iones de carbono. Figura extraída de [12].	15
1.13. Sistema de aceleración del centro CNAO, Pavia, Italia. Figura extraída de [14].	17
2.1. Interacciones de fotones con la materia. Figura extraída de [15]	20

2.2. Distribuciones normalizadas de dosis en profundidad para distintos tipos de radiación. Figura extraída de [16]	22
2.3. Interacciones de electrones con la materia. Figura extraída de [15]	23
2.4. Interacciones de neutrones con la materia.	25
2.5. Secciones eficaces para el impacto de electrones en oxígeno molecular. Figura extraída de [18]	28
2.6. Secciones eficaces para el impacto de electrones en nitrógeno molecular. Figura extraída de [19]	28
2.7. Secciones eficaces para el impacto de electrones en agua molecular. Figura extraída de [20]	29
2.8. Secciones eficaces para el impacto de electrones en nitrógeno molecular. Figura extraída de [22]	31
2.9. Secciones eficaces para el impacto de iones de carbono en agua comparando los modelos de Dingfelder y Bernal-Liendo.	33
2.10. Contribuciones de los diferentes estados excitados al valor de la sección eficaz de excitación electrónica para el impacto de protones en nitrógeno a la izquierda y en oxígeno a la derecha.	34
2.11. Contribuciones de los diferentes estados excitados al valor de la sección eficaz para el impacto de protones en aire.	35
2.12. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre agua líquida	39
2.13. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre nitrógeno molecular.	39
2.14. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre oxígeno molecular.	40
2.15. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre agua líquida	40
2.16. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre nitrógeno.	41
2.17. Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre oxígeno.	41
3.1. Cámara de ionización cilíndrica. Figura extraída de [5].	44
3.2. Peakfinder. Figura extraída de [14].	45
3.3. Cámara de ionización plano-paralela. Figura extraída de [5].	46

4.1. Contribuciones electrónica y nuclear al stopping power. Figura extraída de [7] 50

4.2. Fracciones de carga para impacto de protones. Figura extraída de [33] 53

4.3. Poder de frenado másico para protones en agua. 55

4.4. Poder de frenado másico para iones de carbono en agua. 56

4.5. Poder de frenado para el impacto de protones en oxígeno molecular, nitrógeno molecular y aire. 57

4.6. Poder de frenado para el impacto de iones de carbono en oxígeno molecular, nitrógeno molecular y aire. 58

4.7. Rango residual y rango práctico para una haz de protones. La distribuciones de dosis en profundidad han sido medidas en las instalaciones del CNAO, Pavia, Italia. 60

4.8. Rango residual y rango práctico para una haz de iones de carbono C^{6+} . La distribuciones de dosis en profundidad han sido medidas en las instalaciones del CNAO, Pavia, Italia. 61

4.9. Comparación de los valores del cociente de poderes de frenado agua-aire para haces de protones calculados con la fórmula de Lühr, y con el ajuste de la IAEA. 63

4.10. Código Monte Carlo SHIELD-HIT, fórmula de Lühr y fórmula de Sánchez Parcerisa en función de la profundidad para haces de iones de carbono. 63

4.11. Cociente de poderes de frenado agua-aire para impacto de protones utilizando las diferentes aproximaciones presentadas. Los triángulos, son los cocientes de las tablas de ICRU Report 49 para agua líquida y aire, los cuadrados son cálculos realizados según fórmula de Lühr, los diamantes son los cálculos realizados con la fórmula de IAEA en los cuales las barras indican márgenes de error del 3%. La línea de puntos y trazos es el cociente de poderes de frenado de agua y aire de acuerdo a los modelos teóricos presentados en los que se consideran los procesos de excitación e ionización, mientras que la línea llena involucra sólo procesos de ionización. 65

4.12. Cociente de poderes de frenado agua-aire para impacto de iones de carbono. Triángulos: cociente de valores tabulados para agua y aire en ICRU Report 73, círculos: cociente de valores tabulados para agua y aire en ICRU Report 73 - errata; línea de trazos constante: valor recomendado por IAEA; diamantes: experimentos de Sanchez-Parceriza; línea de puntos y trazos: cociente de poderes de frenado de agua y aire de acuerdo a los modelos teóricos presentados en los que se consideran los procesos de excitación e ionización; línea llena: modelos teóricos en los que se consideran sólo procesos de ionización. 66

A.1. Esquema de un experimento de colisiones. Figura extraída de [39].	71
A.2. Dispersión clásica de una partícula por un centro de fuerzas.	72
A.3. Dispersión cuántica de una partícula por un potencial central $V(r)$	73

Índice de cuadros

2.1. Parámetros para el cálculo de secciones eficaces de excitación (SEE) de N_2 y O_2 por impacto de electrones.	30
2.2. Parámetros para el cálculo de la sección eficaz de excitación según Dingfelder para agua líquida.	32
2.3. Parámetros para el cálculo de la sección eficaz de excitación según Bernal-Liendo para agua líquida.	32
2.4. Poblaciones y energías de los orbitales moleculares de N_2	36
2.5. Poblaciones y energías de ligadura del blanco molecular de O_2	37
2.6. Poblaciones y energías de ligadura del blanco molecular de H_2O . Energías de enlace en [eV]	37

Índice de siglas

Sigla	Significado
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
CDW-EIS	Continuum Distorted Wave - Eikonal Initial State
CNAO	Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (Centro Nacional de Hadronterapia Oncológica)
CSDA	Continuous Slowing Down Approximation (Aproximación de frenado continuo)
FLUKA	Código de transporte
IAEA	International Atomic Energy Agency (Agencia internacional de energía atómica)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMPT	Intensity Modulated Proton Therapy (Protonterapia de intensidad modulada)
LET	Linear Energy Transfer (Tranferencia Lineal de Energía)
LINAC	Linear Particle Accelerator (Acelerador lineal de partículas)
MSP	Modelo Sanchez Parcerisa
MT	Método Teórico
OER	Oxygen Enhancement Ratio
PET	Positron Emission Tomography (Tomografía de emisión de positrones)
PETRA	Código de transporte
QRF	Radio Frequency Quadrupole (Cuadrupolo de radiofrecuencia)
RBE	Relative Biological Effectiveness (Efectividad biológica relativa)
SEE	Sección Eficaz de Excitación Electrónica
SEI	Sección Eficaz de Ionización
SHIELD-HIT	Código de transporte
SOBP	Spread Out Bragg Peak (Pico de Bragg extendido)
S	Stopping Power (Poder de frenado)
$S_{agua,aire}$	Stopping Power Ratio agua-aire (Cociente entre poderes de frenado agua-aire)

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivaciones

A nivel mundial, las enfermedades oncológicas presentan una alta incidencia. Se le atribuyen aproximadamente 8 millones de defunciones por año en todo el mundo, representando un 13 % del total. Se prevé que este número siga aumentando y supere los 13 millones en 2030 (OMS).

En nuestro país se estima que se diagnostican 170.000 nuevos casos por año. A nivel local los tipos más probables de cáncer en hombres se deben a tumores de próstata, pulmón y colorrectal; mientras que en las mujeres encabezan la lista los cánceres de mama, pulmón y colorrectal. Esta situación es suficiente para considerar al cáncer como problema prioritario de Salud Pública, de ahí el creciente interés en la búsqueda incesante de mejoras en los tratamientos para el combate de esta enfermedad.

1.2. ¿Qué es el cáncer?

Para poder responder a esta pregunta se hará una breve introducción sobre la constitución de la unidad morfológica y funcional de todo ser vivo: la célula.

Las células eucariotas (presentes en animales), están constituidas por un citoplasma que contiene diversos organelos inmersos en un medio acuoso y un núcleo que alberga el material genético (ver figura 1.1).

Muchas estructuras celulares están formadas por grandes moléculas llamadas polímeros, compuestas por unidades estructurales más básicas llamadas monómeros, enlazados por medio de uniones covalentes. En los organismos vivos abundan los polímeros; son sólo algunos de ellos los ácidos nucleicos y las proteínas. Las proteínas son macro moléculas formadas por la combinación de 20 aminoácidos (ácidos orgánicos con ciertas características especiales). Una molécula de ácido nucleico es

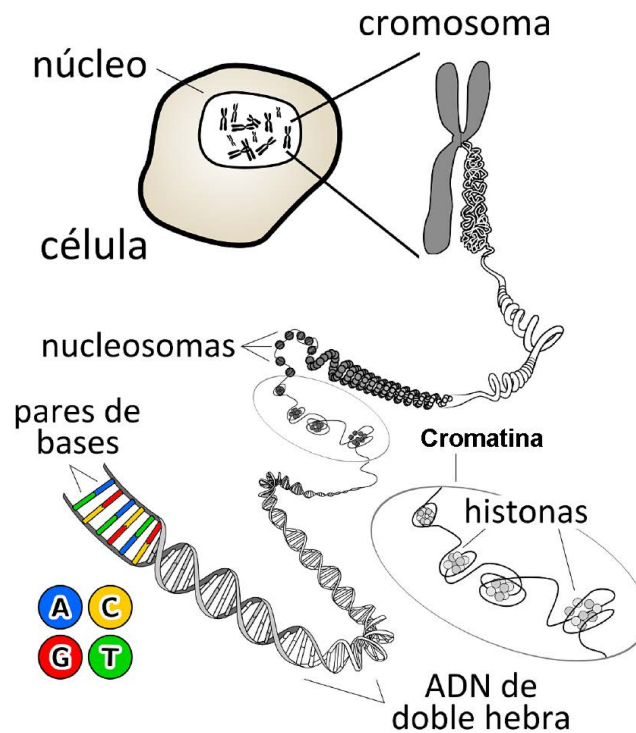


Figura 1.1: ADN dentro del núcleo en una célula eucariota.

un polímero lineal en el cual los monómeros son los denominados nucleótidos, cada uno de los cuales consta de una base nitrogenada formada por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. El eje de un ácido nucleico está formado por pentosas y fosfatos, y las bases nitrogenadas están unidas a las pentosas del eje. Las propiedades ácidas de estos polinucleótidos dan lugar a la formación de uniones iónicas con proteínas básicas.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos, el ADN y el ARN. El ADN constituye el depósito fundamental de la información genética y está contenido en el núcleo de las células eucariotas, como vemos en la figura 1.1 enrollado en *nucleosomas* que se organizan a su vez en fibras de *cromatina* (conjunto de ADN, proteínas básicas -histónicas- y no histónicas que constituyen el *cromosoma* de dichas células). Los *telómeros* (extremos de los cromosomas) tienen como función principal la replicación de los extremos cromosómicos.

Se denomina *genoma* a la información que se transmite de generación en generación, contenida en los *genes* (regiones de ADN que constituyen unidades de herencia de cierta característica particular, por ejemplo, el color de ojos).

En el ADN existen 4 bases nitrogenadas (adenina, guanina, timina y citocina), un azúcar o pentosa (que contiene 5 carbonos) y un grupo fosfato (PO_4^{3-}), ver figura 1.2. La molécula de ADN está formada por dos cadenas antiparalelas de ácidos nucleicos helicoidales con giro a la derecha, que

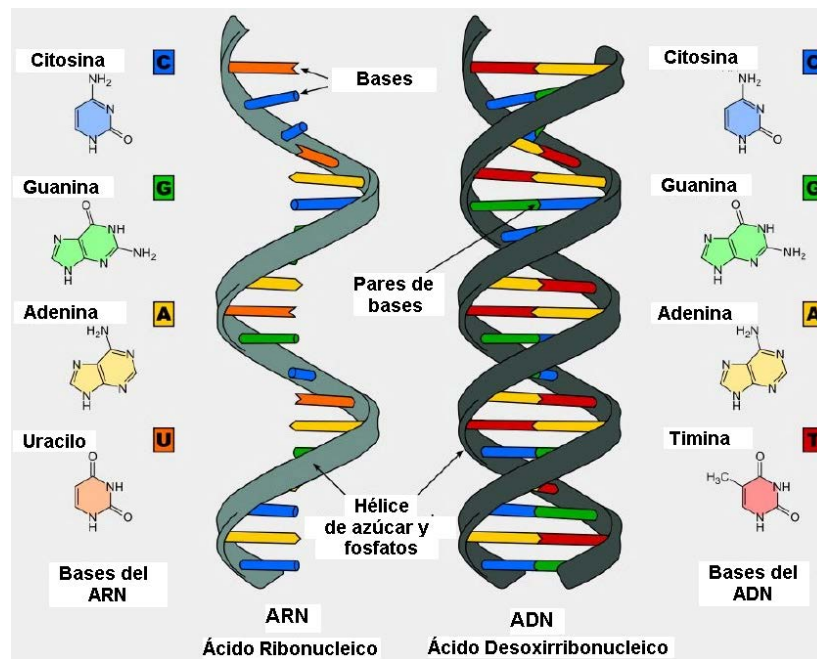


Figura 1.2: A la derecha, molécula de ADN; a la izquierda, molécula de ARN, ambas con sus respectivas bases.

componen una doble hélice alrededor de un mismo eje central. Las bases están situadas en el interior de la hélice, en un plano perpendicular al eje helicoidal. Ambas cadenas se encuentran unidas entre sí por medio de puentes de hidrógeno establecidos entre los pares de bases.

Dado que entre dos pentosas de cadenas opuestas existe una distancia fija, sólo pueden darse ciertos pares de bases dentro de la estructura y son: guanina-citocina; adenina-timina. Las secuencias axiales de las bases a lo largo de las cadenas de polinucleótidos pueden variar, pero siempre las secuencias deben ser complementarias. Debido a esta propiedad, al separarse una cadena de la otra durante la duplicación del ADN, cada una sirve de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria; de este modo se generan dos moléculas hijas de ADN de doble cadena que tienen la misma constitución molecular que la doble cadena progenitora. La información genética es copiada o *transcrita* en las moléculas de ARN, cuyas secuencias de nucleótidos contienen el código para las secuencias específicas de aminoácidos. Entonces se produce la síntesis de proteínas en el proceso de *traducción* del ARN. El ARN, como el ADN, está formado por una cadena de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster cargados negativamente. Cada nucleótido está formado por una pentosa llamada ribosa (desoxirribosa en el ADN), un grupo fosfato, y una base nitrogenada. A diferencia del ADN, el ARN es una cadena simple.

La información genética contenida en el ADN se encuentra en constante peligro de ser alterado no sólo por la acción de agentes ambientales, sino también espontáneamente como consecuencia de errores durante la replicación. Cuando las alteraciones del genoma involucran a uno o a unos pocos

nucleótidos, se denominan mutaciones génicas. En contraste, en las mutaciones cromosómicas, se ve afectado el propio cariotipo (patrón cromosómico). Las mutaciones génicas más comunes consisten en la sustitución de un nucleótido por otro; en la pérdida (o delección) de uno o varios nucleótidos; o en la inserción (o intercalación) de uno o varios nucleótidos en la molécula de ADN. Cualquiera sea el tipo de mutación, genera un cambio en la información contenida en el gen, y lleva a la producción de una proteína distinta a la esperada o a su falta de producción.

Las consecuencias son diversas. Cuando las mutaciones afectan a ciertos genes llamados proto-oncogenes involucrados en el control de la reproducción celular, se descontrola la proliferación de las células; o bien, pueden producirse defectos en los genes denominados supresores tumorales, lo cual hace que se pierdan los frenos normales de producción celular. La mayor parte de las mutaciones génicas que afectan a las células, se producen espontáneamente durante la replicación del ADN. Ello se debe a que mientras se sintetizan las cadenas hijas, suelen insertarse nucleótidos incorrectos, o nucleótidos de menos, o de más. Por otro lado, las aberraciones cromosómicas estructurales, que afectan partes extensas de los cromosomas, se asocian sólo a algunos tipos de cuadros neoplásicos.

Esta patología no se genera a partir de células normales que se transforman en malignas en forma explosiva, sino que surge después de que sucesivas generaciones de células pasan por progresivos estados precancerosos como consecuencia de la acumulación de alteraciones genéticas en sus genomas, al cabo de los cuales la enfermedad se instala en un grupo de células descendientes [1].

1.3. ¿Cómo se combate esta enfermedad?

Muchos tipos de cáncer pueden someterse a resección quirúrgica; sin embargo cuando se han desarrollado metástasis, o bien cuando se presenta en órganos cuyo funcionamiento se vería gravemente afectado por una cirugía, la quimioterapia y la radioterapia podrían ser la siguiente opción.

1.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos. Es un tratamiento sistémico en el cual los medicamentos viajan a través del torrente sanguíneo hasta llegar a las células malignas donde sea que estas se hayan propagado. Hay diferentes mecanismos de acción [2]:

- Los agentes aniquilantes dañan directamente el ADN evitando la reproducción de las células, y no son específicos de la fase del ciclo celular, es decir, no dependen del estadio del crecimiento celular ni de la etapa en el proceso de división en dos células hijas.

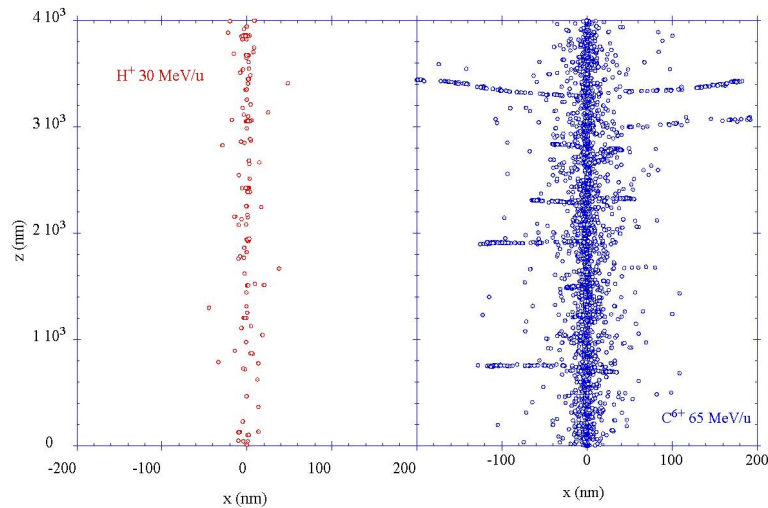


Figura 1.3: Estructura de las trazas de protones y de iones de carbono al atravesar un espesor delgado de agua líquida. Cada punto representa un proceso de ionización, tanto directo como provocado por electrones secundarios rápidos generados por las colisiones del proyectil con las moléculas del medio [3].

- Los antimetabolitos (substancia que reemplaza, inhibe o compite con cualquier molécula utilizada o producida durante el metabolismo, es decir, durante las reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos que ocurren en una célula y en el organismo) interfieren en el crecimiento del ADN y del ARN, y sólo dañan a la célula en la fase S del ciclo celular, en la cual los cromosomas que contienen el código genético (ADN) se replican para que las células hijas contengan iguales hebras de ADN.
- Los inhibidores de la topoisomerasa interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas, que ayudan a separar las hebras del ADN para que éstas se puedan copiar.
- Los inhibidores de la mitosis (proceso nuclear previo a la división celular, en el cual se divide el material hereditario y se forman dos núcleos separados) pueden detener la mitosis o evitar la síntesis de proteínas necesarias para la reproducción celular, etc.

Otro método de tratamiento es la radioterapia. En él nos vamos a concentrar a partir de ahora.

1.3.2. Radioterapia

La radioterapia es una disciplina de la medicina que utiliza radiaciones ionizantes para destruir las células cancerosas.

El principal objetivo de la radiación es el ADN dentro de los núcleos celulares, ya que su integridad

es esencial para la supervivencia de la célula. Existe un sistema de reparación que permite restaurar roturas simples o dobles. Pero cuando el ADN es expuesto a dosis locales muy altas (gran densidad de ionización, como vemos en la figura 1.3), las lesiones se concentran y los sistemas de reparación no pueden corregir el daño. Éste se puede clasificar del siguiente modo:

- Daño Directo: en este caso las lesiones causadas por la radiación afectan directamente a las moléculas de ADN, excitándolas o ionizándolas. Si la molécula se daña en dos o más partes, la misma no podrá repararse; luego, no podrá duplicarse y morirá.
- Daño Indirecto: la radiación ioniza el agua presente en el citoplasma celular (el agua constituye aproximadamente el 70 % del tejido biológico). Las moléculas de agua ionizadas se disocian y reaccionan con moléculas vecinas, dando lugar a la formación de nuevas especies químicas: radicales libres, especies moleculares, electrones acuosos, etc (proceso conocido como radiólisis del agua), ver [3]. Estos radicales libres, altamente reactivos y ávidos de electrones, pueden atravesar la membrana del núcleo celular dañando al ADN contenido en el mismo.

No todas las radiaciones del espectro electromagnético son capaces de producir daño biológico, ya que deben tener la energía suficiente para ionizar las moléculas de la materia con la cual interactúan. Las radiaciones ionizantes de interés en radioterapia son:

- Radiación electromagnética: fotones de rayos gamma y rayos x.
- Neutrones.
- Electrones rápidos.
- Partículas pesadas cargadas rápidas: protones, iones de helio o de carbono.

Fotones, neutrones, electrones y protones provocan daño biológico indirecto (a través de la radiólisis del agua), mientras que los iones pesados provocan mayormente daño directo al ADN. Esto está relacionado a la alta densidad de ionización que producen estas partículas pesadas rápidas al atravesar el tejido biológico, tal como se observa en la figura 1.3, en la que se muestran las trazas de protones (procesos de ionización dispersos) y de iones de carbono al atravesar un espesor delgado de agua.

La radiación interactúa con la materia mediante una serie de procesos, en los cuales la energía del proyectil se *convierte* y luego se *deposita* en la materia [4], tal como se verá en el próximo capítulo. Conversión se refiere a la transferencia de energía del proyectil a las partículas secundarias ionizantes.

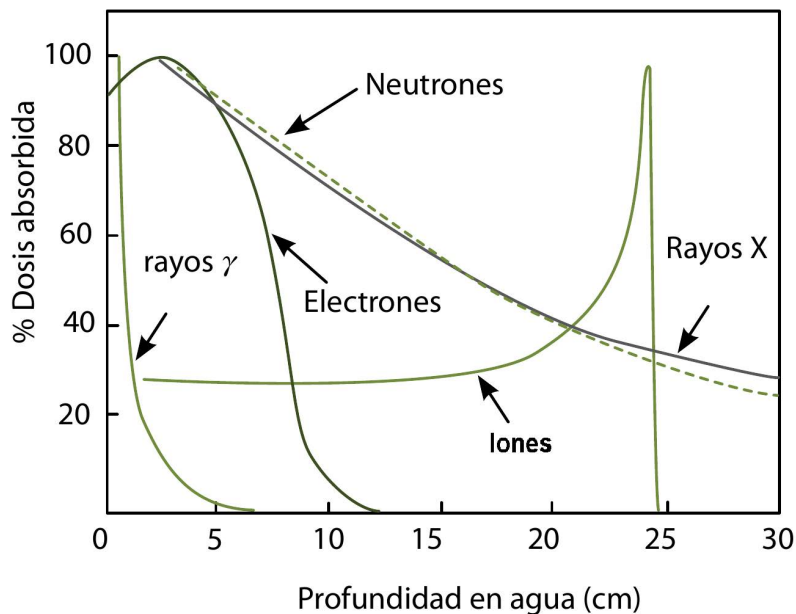


Figura 1.4: Dosis relativa en función de la profundidad de penetración en agua para distintos tipos de radiación. Figura extraída de [5]

Deposición se refiere al proceso mismo de absorción. Los procesos físicos constituyen un frente de fluencia energética, donde no toda la energía transferida en un volumen V es absorbida en dicho volumen [6].

La **dosis absorbida**, es la *energía impartida* ϵ , (energía que finalmente se deposita en el medio) por la radiación ionizante, por unidad de masa del material irradiado. Esta cantidad es relevante para todos los tipos de radiación, tanto directa como indirectamente ionizante y su valor está representado por la siguiente ecuación:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm}, \quad (1.1)$$

cuyas unidades son Gray = Joule/kg.

Luego, a mayor dosis suministrada mayor será la energía absorbida, aumentando entonces el daño producido al tejido biológico.

1.4. Distribución de dosis en profundidad

En virtud de los procesos físicos (ionización, excitación electrónica, interacciones nucleares, etc) que experimentan al atravesar la materia, las partículas que componen los distintos tipos de radiación depositan su energía de una manera particular, dando lugar a un perfil de dosis en profundidad característico.

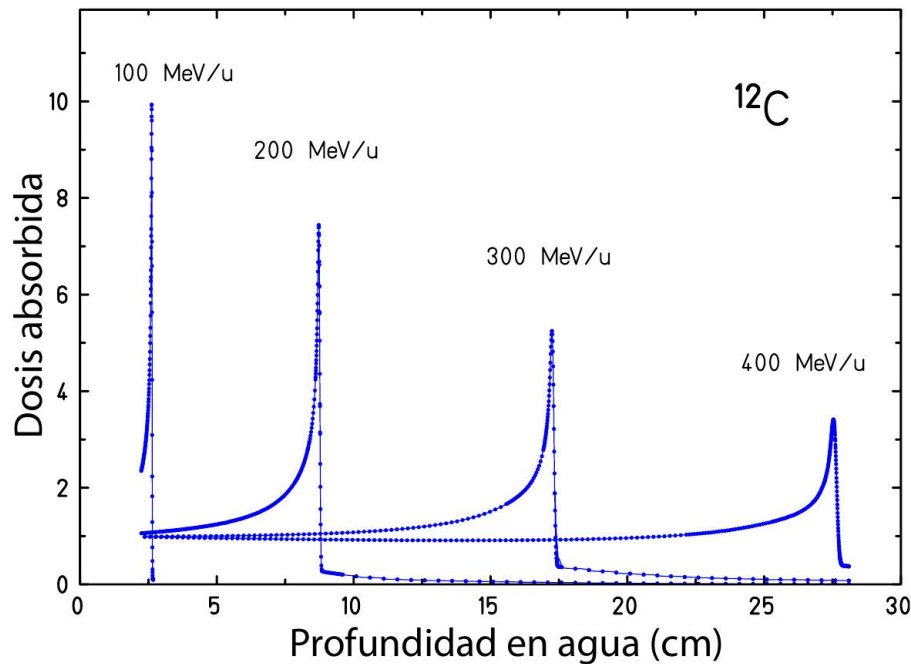


Figura 1.5: Perfiles de dosis en profundidad normalizados a profundidad cero, para haces de iones de carbono con diferentes energías iniciales. Figura extraída de [7]

En la figura 1.4 vemos las distribuciones de dosis relativa (dosis normalizadas al máximo) como función de la profundidad en agua (principal componente del tejido vivo). Haces de fotones usados en radioterapia convencional, depositan energía en todo su recorrido: el máximo está cerca de la superficie y la caída tras el máximo es exponencial, al igual que para neutrones rápidos. Esto hace que los fotones no sean adecuados para irradiar zonas rodeadas de órganos vitales, pues éstos recibirían altas dosis indeseadas. Para electrones el máximo también está cerca de la superficie, pero la dosis cae a cero luego de cierta profundidad, lo cual permite usar haces de electrones para tratamientos en los cuales la zona tumoral se encuentre cerca de la superficie. Protones e iones pesados poseen un perfil con características totalmente diferentes: un canal de entrada denominado *plateau* seguido de un pico agudo, denominado *Pico de Bragg* tras el cual la dosis decrece abruptamente.

A continuación nos detendremos en el análisis de la distribución de dosis depositada en función de la profundidad de penetración para haces monoenergéticos de protones e iones pesados.

- Perfil: al comienzo de su trayecto, cuando el proyectil penetra en la materia, su velocidad es muy alta, y la dosis depositada es relativamente baja; así, en la región del plateau se produce un daño mínimo. Casi al final del recorrido, cuando la partícula está casi frenada, ocurre la máxima deposición de energía ("Pico de Bragg") y por ende tiene lugar la máxima efectividad del haz en producir daño biológico.
- Rango: el **rango** es la distancia que recorre la partícula antes de depositar toda su energía.

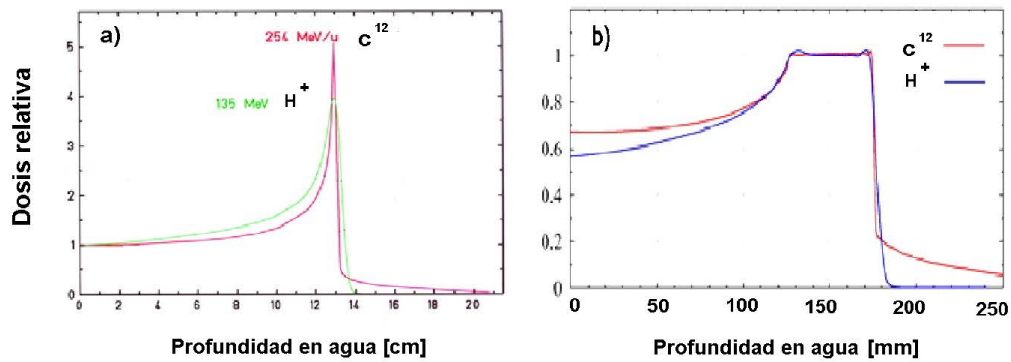


Figura 1.6: Pico de Bragg y pico extendido para haces de iones de carbono en comparación con haces de protones del mismo rango en agua.

Como se observa en la figura 1.5, al aumentar la energía de incidencia aumenta el rango, es decir, el pico de Bragg se corre hacia mayores profundidades.

- Altura y ancho del pico de Bragg: como puede observarse en la figura 1.5, a medida que crece la energía del haz incidente aumenta el ancho del pico de Bragg (dispersión longitudinal). Este efecto está relacionado al hecho de que la energía se deposita a través de sucesivas colisiones inelásticas que sufren las partículas que componen el haz con el medio que atraviesan. A mayor espesor atravesado, mayor probabilidad de colisión. Puesto que estos procesos son aleatorios, las pérdidas de energía y por tanto las profundidades de penetración de las partículas cambiando lugar al ensanchamiento observado, aún para haces monoenergéticos. Además, la razón entre la dosis del pico y la del canal de entrada decrece al aumentar la energía inicial del proyectil; esto se debe al proceso que acabamos de explicar. Para pequeñas profundidades de penetración (energía de 100 MeV/u), prácticamente todas las partículas se frenan a la misma profundidad, superponiéndose de este modo sus picos de Bragg y dando lugar al pico agudo mostrado en la figura. En cambio, al atravesar mayores espesores de agua, los picos de Bragg de las partículas que componen el haz se formarán a distintas profundidades provocando el ensanchamiento y la disminución del máximo.

Para una misma profundidad de penetración, el ensanchamiento del pico de Bragg para protones es mayor al de iones de carbono, como se observa en la figura 1.6 en donde se muestra un pico único de Bragg (con la dosis normalizada al valor en el canal de entrada) y un pico extendido (con la dosis normalizada al máximo). La explicación es simple: en general, mientras más liviano sea el proyectil, más deflectado será en cada evento de scattering. Esto se pone de manifiesto en la siguiente expresión para la dispersión longitudinal del pico:

$$\sigma = \frac{R}{\sqrt{m}} f\left(\frac{E}{mc^2}\right) \quad (1.2)$$

donde f es una función que depende del objetivo y m es la masa del ion [8], siendo el ancho del pico, inversamente proporcional a la masa del proyectil.

- Cola: las interacciones nucleares (mayormente probables en el rango de energías en las que se conforma el Pico de Bragg) modifican la fluencia de partículas, pues generan partículas secundarias y fragmentos los cuales alcanzan zonas mas profundas de aquellas en las cuales las partículas primarias incidentes se detienen, y conforman la cola tras el pico de Bragg. En el caso de protones, la fragmentación es baja, es por eso que la dosis depositada decae prácticamente a cero. Para iones de carbono en cambio, estos fragmentos, principalmente protones, deuterones y partículas alfa, aproximadamente conservan la velocidad de la partícula primaria, e interactúan electromagnéticamente con el objetivo (debido a que su carga es menor, la interacción es mas débil). Queda así depositada una colita de dosis mas allá del rango de las partículas primarias. Para distintas energías de entrada, la dosis entregada en esta zona, crece a medida que aumenta la energía inicial del proyectil, debido a que aumenta también la energía de las partículas secundarias. La dosis depositada en la colita corresponde a un 15 % de la dosis en el pico para el caso de iones de litio y de carbono, y asciende al 30 % para el caso de neón.
- Dispersión lateral: los eventos de scattering coulombiano múltiple (interacción electromagnética con los núcleos atómicos del blanco), son los responsables de la deflexión lateral del haz; los ángulos de scattering siguen una distribución gaussiana:

$$f(\alpha) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\alpha} \exp\left(-\frac{\alpha^2}{2\sigma_\alpha^2}\right) \quad (1.3)$$

donde σ_α es la desviación estándar.

Mientras mayor sea la masa de la partícula incidente, menor será la dispersión lateral; de este modo se pueden lograr haces de iones de carbono muy delgados, aún a profundidades de penetración de varios centímetros. Como se observa en la figura 1.7: la penumbra lateral de los iones de carbono tiene forma mucho mas aguda que la penumbra de haces de protones.

Así, si comparamos haces de distintas partículas con energías tales que sus rangos sean iguales (ver figura 1.6(a)), vemos que los iones de carbono, en comparación con los protones, presentan:

- ★ menor dispersión lateral

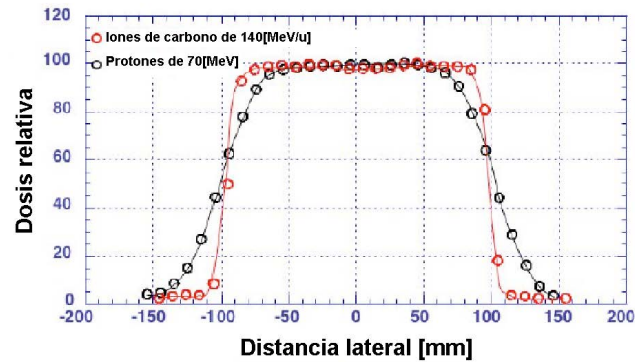


Figura 1.7: Penumbra lateral para haces de protones y de iones de carbono. Figura extraída de [8].

- ★ un pico de Bragg mas agudo
- ★ una caída mas abrupta
- ★ una cola de dosis mas alta tras el máximo

Para haces monoenergéticos, el pico de Bragg es muy delgado. Para cubrir todo el volumen tumoral se necesita barrer un área extensa, lo que se logra superponiendo haces de distintas intensidades y energías, conformando el denominado *pico de Bragg extendido* (SOBP por sus siglas en inglés: Spread-Out Bragg Peak), ver figura 1.6(b).

En IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) se usan haces de distintas energías y se los modula en intensidad para irradiar toda la zona deseada; de esta manera se logra aumentar la dosis en la región tumoral.

1.5. Respuesta biológica

1.5.1. Eficacia biológica relativa

En hadronterapia, para la determinación de la dosis clínica, se requiere tanto de la dosis física (energía depositada por la radiación en el medio), como del efecto biológico. Introducimos aquí la **Eficacia Biológica Relativa** (RBE, por sus siglas en inglés), que relaciona los efectos de haces de la radiación en estudio, en comparación con haces de fotones, cuyos efectos son bien conocidos. Se define como el cociente entre la dosis en Gray para una fuente de cobalto (referencia), y la dosis en Gray para la radiación de interés, necesaria para producir el mismo efecto:

$$RBE = \frac{\text{Dosis en Gy para una fuente de } ^{60}\text{Co}}{\text{Dosis en Gy para otra radiación que produce el mismo efecto biológico}} \quad (1.4)$$

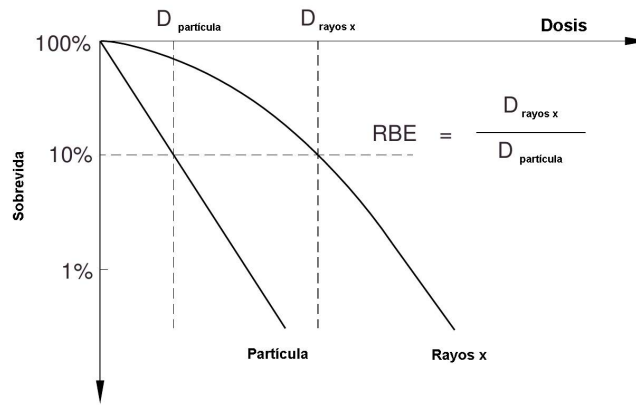


Figura 1.8: Definición de RBE. Figura extraída de [9].

En la figura 1.8 se muestran las curvas de sobrevivida celular en función de la dosis suministrada. Para lograr el mismo porcentaje de sobrevivida, la dosis con radiación de fotones es mayor a la dosis con radiación de iones; la RBE es el cociente entre estas dos cantidades.

La RBE para fotones y electrones es 1. Para protones, aproximadamente 1,1. Para otros tipos de radiación este factor depende de la profundidad, la energía y la carga de la partícula; como así también de la radiosensibilidad de los tejidos irradiados. Luego, la dosis clínica (o biológica) se calcula como el producto entre la dosis física y la RBE.

El beneficio fundamental que presentan los hadrones, es el aumento localizado de la RBE en la zona del pico de Bragg, lo que da lugar a una precisión balística, eficiente y eficaz en la eliminación tumoral. La convexidad de la dosis absorbida en la zona tumoral irradiada (ver figura 1.9 (b)) es la necesaria para que el efecto biológico allí sea homogéneo (ver figura 1.9 (a)).

Como se observa en la figura 1.10 (a), la RBE pesada con la dosis (producto de la dosis física absorbida, con la RBE), es mucho mayor para el caso de iones que en el caso de protones. Además, a pesar de que la dosis entregada con iones sea menor a la dosis con protones, la sobrevivida celular (ver figura 1.10 (b)) es menor para iones, mientras que en el canal de entrada, los efectos son muy parecidos. Se evidencia el gran aumento de la eficacia biológica cuando se usan haces de carbono, frente al uso de protones [10].

1.5.2. Efecto oxígeno

La presencia de algunas sustancias fijan las lesiones aumentando así el efecto de la radiación en los tejidos vivos. Se conoce como **efecto oxígeno** a la naturaleza radiosensibilizadora del oxígeno. Como índice para cuantificar este efecto (para un cierto tipo de radiación) se utiliza el cociente entre la

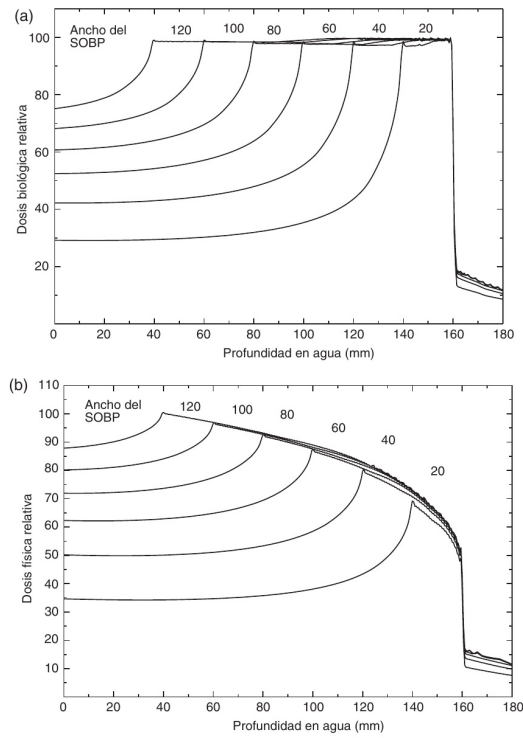


Figura 1.9: Distribuciones de dosis biológica en la figura (a), y dosis física en la figura (b) para haces de iones de carbono de 290 [MeV/u]. Figura extraída de [11].

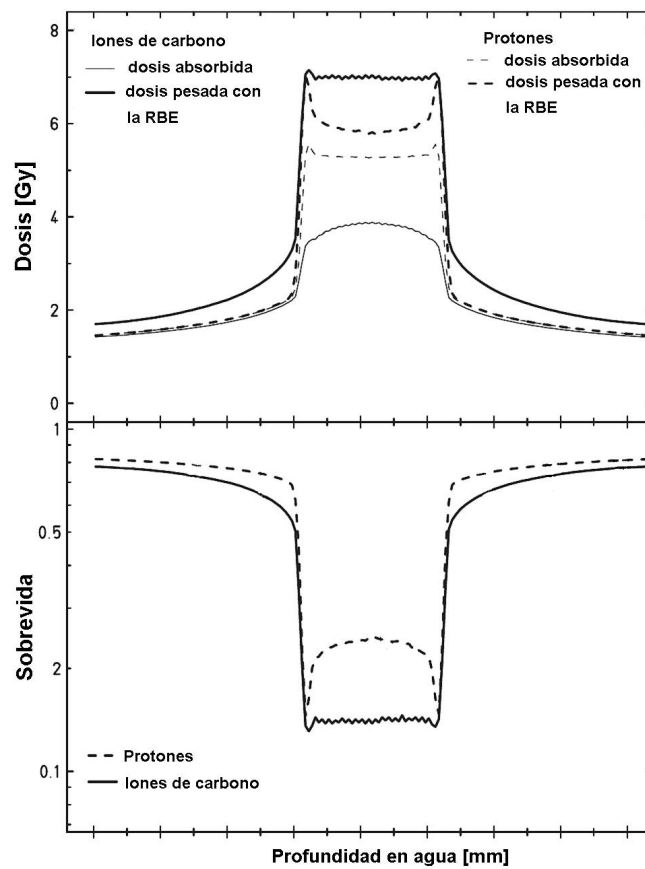


Figura 1.10: Dosis absorbida y eficacia biológica para haces de iones de carbono y de protones. Figura extraída de [10]

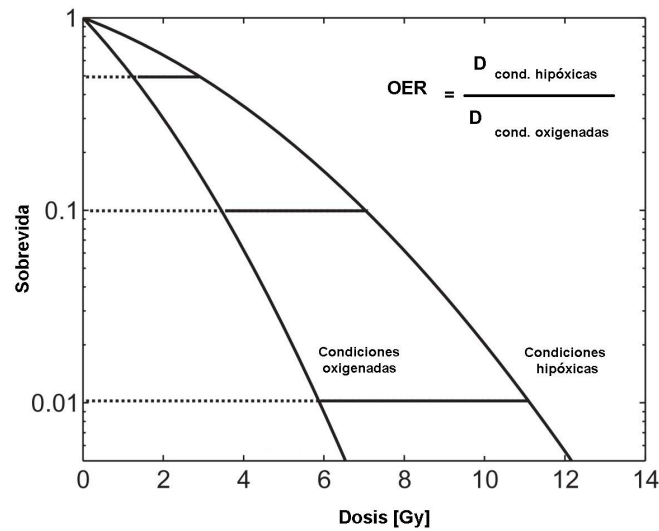


Figura 1.11: Factor OER para la caracterización del efecto oxígeno.

dosis requerida para producir un dado efecto en ausencia de oxígeno (hipoxia) y la dosis necesaria para producir el mismo efecto en presencia de oxígeno; es el denominado OER por sus siglas en inglés (Oxygen Enhancement Ratio):

$$OER = \frac{\text{Dosis en condiciones hipóxicas}}{\text{Dosis en condiciones aireadas}} \quad (1.5)$$

En la figura 1.11 se muestran las curvas de supervivencia celular para la incidencia de fotones sobre una zona tumoral en condiciones hipóxicas, comparada con la supervivencia en condiciones aireadas. Para alcanzar un mismo porcentaje de supervivencia, en el caso hipóxico la dosis entregada es mucho mayor que para el caso oxigenado. Un rasgo destacado de la terapia con iones pesados, es que no depende del estado de oxigenación del objetivo (las dos curvas de la figura 1.11 estarían superpuestas para el caso de iones), es decir que $OER=1$.

1.5.3. Elección del proyectil óptimo

La baja densidad de ionización para haces de protones aumenta cuando se utilizan partículas más pesadas como iones de helio, puesto que las interacciones inelásticas se producen tanto con las nubes electrónicas, como con los núcleos atómicos. Para iones de carbono la densidad de ionización es mayor todavía a lo largo de la traza de la partícula, y ahora los pedazos que resultan de la fragmentación nuclear, se convierten en proyectiles muy energéticos que depositan su energía a lo largo de sus recorridos.

Para iones más pesados que el carbono, el rango de valores elevados de la RBE, comienza demasiado pronto y entonces se extiende a tejidos normales localizados antes de la zona que se desea

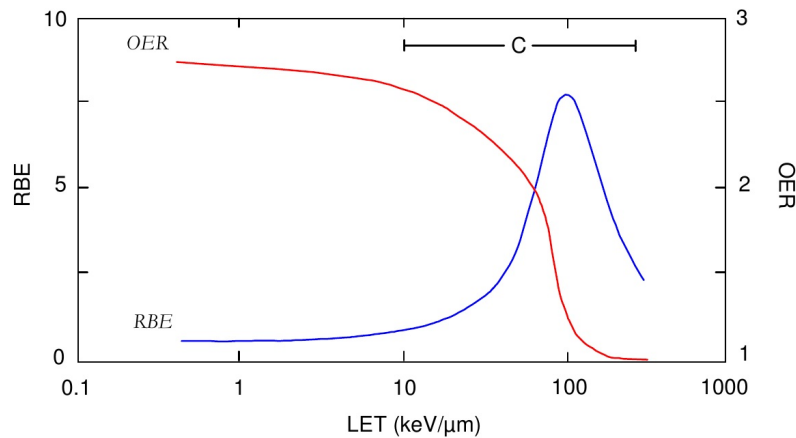


Figura 1.12: Variación de la RBE y del OER en función de la LET. Se indican los rangos de LET para iones de carbono. Figura extraída de [12].

irradiar; además, los productos de la fragmentación tienen rangos más grandes; generando mayor deposición de energía indeseada luego del pico de Bragg.

Así, para la elección del proyectil óptimo, se ha tenido en cuenta que la ganancia de RBE sea la mayor posible en la zona del pico de Bragg, en combinación con la menor OER, como vemos en la figura 1.12, graficada en función de la energía media impartida localmente en el medio, por unidad de longitud de camino recorrido, denominada **Transferencia Lineal de Energía (LET)**.

Se ha determinado, para el tratamiento de tumores ubicados en zonas profundas, que los proyectiles más adecuados son los iones de carbono debido a las siguientes propiedades físicas y biológicas fundamentales [13]:

- Los iones de carbono depositan la máxima densidad de energía en el pico de Bragg, al final de su rango, donde pueden producir daños severos a las células sin producir daño a los tejidos sanos, tanto transversalmente adyacentes como en los tejidos más profundos. Concretamente, tiene lugar un gran aumento de la LET hacia el final del recorrido, siendo mayor el aumento para el caso de iones que de protones.
- Se pueden obtener haces de iones de carbono muy colimados, de profundidad de penetración variable, para irradiar cualquier parte del volumen con óptima precisión. Además, el scattering longitudinal y lateral es tres veces menor que para protones porque al ser partículas mucho más masivas, en cada colisión es pequeño el ángulo de deflexión y así, los haces penetran en el cuerpo con el menor daño al tejido sano. Esto es particularmente importante y provechoso en el caso de que el objetivo tenga inhomogeneidades: para protones el gran scattering lateral se traduce en picos de dosis en los lugares donde ocurre un pasaje de baja densidad a alta densidad del volumen blanco.

- Los haces de carbono tienen un perfil favorable de la variación de la RBE con la profundidad: lo beneficioso no es una alta RBE en sí misma, sino su crecimiento localizado en la zona del pico de Bragg. Esta es la principal ventaja con respecto a los protones: a altas energías se producen la mayoría de los daños reparables (lo cual corresponde a valores bajos de la RBE); mientras que en los últimos centímetros del rango, la RBE crece significativamente a valores entre 2 y 5 dependiendo del tipo de tumor. En las colisiones, el 80 % de la energía del haz es transferida a los electrones del blanco, los cuales son emitidos y pasan a formar parte de una nube electrónica alrededor de la trayectoria del ion primario. Como los efectos radiobiológicos son producidos mayormente por electrones, la alta densidad electrónica genera una alta densidad de ionización y esto da lugar a una gran efectividad biológica. Se ha observado que este aumento de la RBE ocurre también en tumores radio resistentes y en tumores hipóxicos (tumores poco oxigenados con lentísima velocidad de reproducción), debido a que la efectividad de esta terapia no depende de la fase celular.
- La localización donde la dosis depositada puede ser determinada por medio de una PET (tomografía de emisión de positrones). A grandes rasgos, se analiza la distribución que adopta en el interior del cuerpo, un isótopo administrado por vía intravenosa. La imagen se obtiene a partir de la detección los fotones gamma emitidos por el paciente. Éstos fotones gamma de 511 Kev son el producto de una aniquilación entre un positrón, emitido por el radio fármaco, y un electrón del cuerpo del paciente. Esta aniquilación da lugar a la emisión, fundamentalmente, de dos fotones correlacionados. El control mediante la PET permite la exploración y la precisión milimétrica del haz, dando lugar a una alta efectividad biológica aun para objetivos que estén cerca o dentro de una estructura crítica tales como nervios ópticos o la médula espinal.

1.6. Equipamiento para hadronterapia

Los haces de partículas se aceleran en varias etapas; describiremos a continuación el sistema de aceleración del CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) ubicado en Pavía, Italia (ver figura 1.13): las **fuentes** producen iones de hidrógeno (H^+) y de carbono (C^{4+}). La **línea de baja energía** transporta el haz en un trayecto en cuyo último tramo el haz se hace monoenergético y se deposita en una cámara de vacío, previo a llegar hasta el **cuadrupolo de radiofrecuencia** (RFQ, energía de ingreso: $8 [KeV/u]$, energía de salida: $400 [KeV/u]$) que colima el haz longitudinal y transversalmente, otorgándole además la energía necesaria para ser posteriormente acelerado por el **acelerador lineal** (LINAC, energía de egreso: $7 [MeV/u]$), por aproximadamente 4 metros. Los

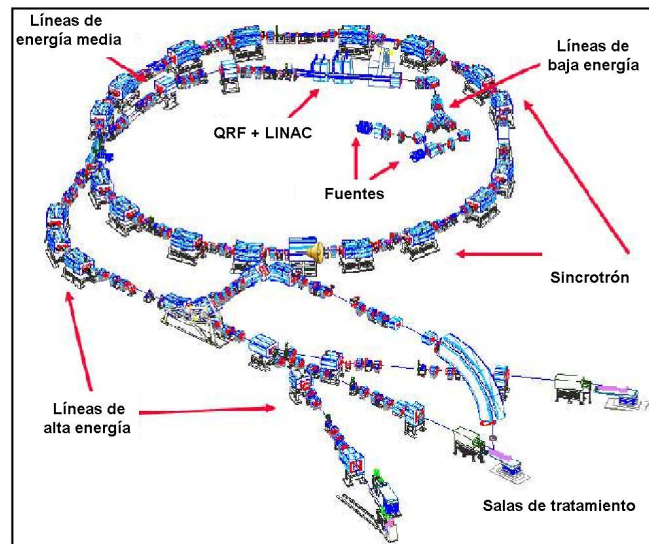


Figura 1.13: Sistema de aceleración del centro CNAO, Pavia, Italia. Figura extraída de [14].

iones finales C^{6+} o protones H^+ se producen arrancando los electrones mediante colisiones con una hoja de stripping colocada luego del LINAC. A continuación la **línea de energía media** transporta las partículas hasta la inyección en el **sincrotrón** de 25 metros de diámetro, en que viajan guiadas por sistemas magnéticos hasta la adquisición de la energía deseada: para protones, $60 [MeV]$ como mínimo, y $400 [MeV/u]$ como máximo para iones de carbono. La **línea de extracción de alta energía** transporta el haz unos 50 metros hasta las salas de tratamiento en las que se encuentran los **sistemas de distribución de dosis**: en la técnica pasiva se usan elementos absorbentes como filtros y compensadores; y en la técnica de barrido activo se usan sistemas magnéticos para cambiar dinámicamente la energía y dirección de haces muy estrechos (pencil beams), controlando así el volumen a irradiar.

En la presente tesina se han usado valores de dosis en profundidad medidos en el CNAO, instalaciones en las cuales se usa la técnica de barrido activo.

Conclusión:

Hemos visto que haces de carbono C^{6+} presentan características insuperables a la hora de tratar tumores profundos vecinos a órganos vitales o radiorresistentes, con precisión milimétrica en la zona a tratar. Luego, es fundamental lograr un cálculo de la dosis a ser suministrada al paciente con la menor incerteza posible. En esta tesina se abordará el estudio de la dosimetría de hadrones analizando el parámetro físico que representa la mayor fuente de error al cálculo de dosis.

Capítulo 2

Procesos físicos y secciones eficaces

Cuando un haz de fotones, electrones o iones penetra el tejido vivo se producen una serie de procesos físicos (llamados críticos y de muy corta duración) que pueden ocasionar daño biológico (observable en tiempos del orden de los minutos hasta los años). Por este motivo es fundamental comprender el modo en el cual estas partículas depositan su energía en el medio ya que de eso depende la respuesta biológica.

Dependiendo del tipo de partícula y energía de incidencia la probabilidad de ocurrencia de los distintos procesos cambia. Una forma de cuantificarlo es a través del estudio de las secciones eficaces (ver Apéndice A). En el presente capítulo se describirán brevemente los efectos producidos por impacto de fotones, electrones y neutrones (partículas utilizadas en radioterapia convencional y/o secundarias presentes en hadronterapia) y se hará especial énfasis en el estudio de las interacciones ion-molécula blanco, presentando secciones eficaces de ionización, excitación electrónica y captura electrónica para agua líquida y gases que componen el aire por su relevancia en el desarrollo de la presente tesina.

2.1. Procesos físicos

2.1.1. Fotones

La **radioterapia convencional**, utiliza fotones de rayos x y electrones. Consideremos primero el caso de fotones incidiendo con energía E , sobre átomos de número atómico Z . Ocurren múltiples procesos de interacción, tanto con el núcleo (fotodesintegración, producción de pares electrón-positrón), como con los electrones de los orbitales del blanco. En el rango de energía que nos interesa (de unas decenas de keV a algunos MeV aproximadamente), dominan las esquematizadas en la figura 2.1: el scattering Rayleigh o coherente, el efecto fotoeléctrico, el scattering Compton o incoherente, y la creación de

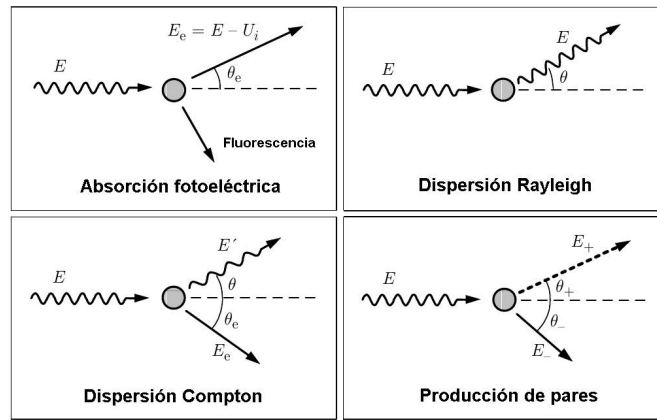


Figura 2.1: Interacciones de fotones con la materia. Figura extraída de [15]

pares electrón-positrón.

Para describirlos vamos a ignorar la distorsión de los orbitales es decir, vamos a suponer que la respuesta del átomo no es distorsionada por los enlaces moleculares, y así, la teoría de un átomo aislado puede ser extendida a moléculas, sumando las contribuciones individuales.

Clasificamos a las interacciones en **elásticas** (en las cuales el blanco no cambia de estado, es decir, su estado inicial y final son los mismos) e **inelásticas** (en las que el estado final del blanco, es distinto al inicial).

Para representar los estados atómicos usamos un modelo de electrones independientes en el cual cada electrón ocupa un orbital con energía de ionización bien definida. El conjunto de orbitales con el mismo número cuántico momento angular principal y total constituyen una capa u orbital atómico. Cada capa contiene una cantidad finita de electrones con energía de ionización $E_{B,i}$ característica, es decir, $-E_{B,i}$ es la energía de ligadura de cada electrón individual en la i -ésima capa.

En lo que sigue, la energía de ligadura E_B del electrón en el átomo, se compara con la energía $h\nu$ del fotón incidente: si $E_B \ll h\nu$, se considera que el electrón es esencialmente libre; de otro modo, si la energía de ligadura es comparable con la del fotón $E_B \geq h\nu$, se considera que la interacción es con el átomo como un todo [16].

- Interacciones con electrones fuertemente ligados ($E_B \geq h\nu$):
 - Efecto fotoeléctrico: Esta interacción inelástica tiene probabilidad de ocurrencia, relativamente apreciable, cuando el fotón incidente tiene energías de 1keV a 50KeV.

El fotón incidente interactúa con los electrones de los orbitales atómicos. Un fotón de energía E es absorbido por un átomo blanco, el cual experimenta una transición a un estado excitado.

Entonces, en el efecto fotoeléctrico el fotón incidente es absorbido por un electrón individual en la i -ésima capa, el cual abandona el átomo con energía cinética $E_e = E - E_{B,i}$. Luego se ocupa la vacancia con la consecuente emisión de un rayo x característico cuya energía corresponde a la diferencia de energía entre los niveles entre los cuales se realiza la transición. Las nuevas vacancias que surgen se van llenando con las correspondientes liberaciones de energía, pero estas últimas no son relevantes en radioterapia.

- Interacciones con electrones débilmente ligados ($E_B \ll h\nu$):
 - Scattering Compton (scattering incoherente): Este scattering inelástico es muy probable para fotones de energías que van desde los 50 KeV hasta 1 o 2 MeV.

En este proceso el fotón incidente de energía E interactúa con los electrones de los orbitales mas externos de los átomos, conservándose la energía y el momento. El electrón blanco absorbe el fotón incidente y reemite un fotón secundario (fotón Compton), con energía E' en una dirección que forma un ángulo θ con la dirección de propagación del fotón inicial. Luego de la interacción, supongamos, con la capa i -ésima, el electrón blanco es expulsado hacia un estado no ligado, con energía cinética $E_e = E - E' - E_{B,i} > 0$, donde $E_{B,i}$ es la energía de ionización de la capa i , y el átomo residual queda en un estado excitado con una vacancia en la i -ésima capa. El electrón liberado se convierte en un nuevo proyectil, el cual transfiere energía al medio, hasta su absorción en el mismo.

- Scattering Rayleigh (scattering coherente): Esta interacción elástica es mas probable cuando la energía del proyectil es baja, de 100 eV a 1000 eV.

En este proceso, los fotones son deflectados por el campo de los electrones ligados del átomo, sin excitación del átomo objetivo, es decir, las energías del fotón incidente y del fotón dispersado, son las mismas. El scattering es llamado coherente porque se observa interferencia entre ondas electromagnéticas secundarias provenientes de distintas partes de la distribución de carga atómica. Tiene como efecto un cambio en la dirección del fotón incidente; por conservación del momento, también cambia la dirección de movimiento del objetivo, pero al ser ínfima esta variación, el retroceso puede despreciarse.

- Interacciones con los núcleos: Creación de pares electrón-positrón. La producción de pares es dominante para proyectiles muy energéticos, de 2 MeV en adelante.

Un par electrón positrón puede ser creado por la absorción de un fotón en la vecindad de una partícula masiva, un núcleo o un electrón, el cual absorbe la energía y el momento necesarios

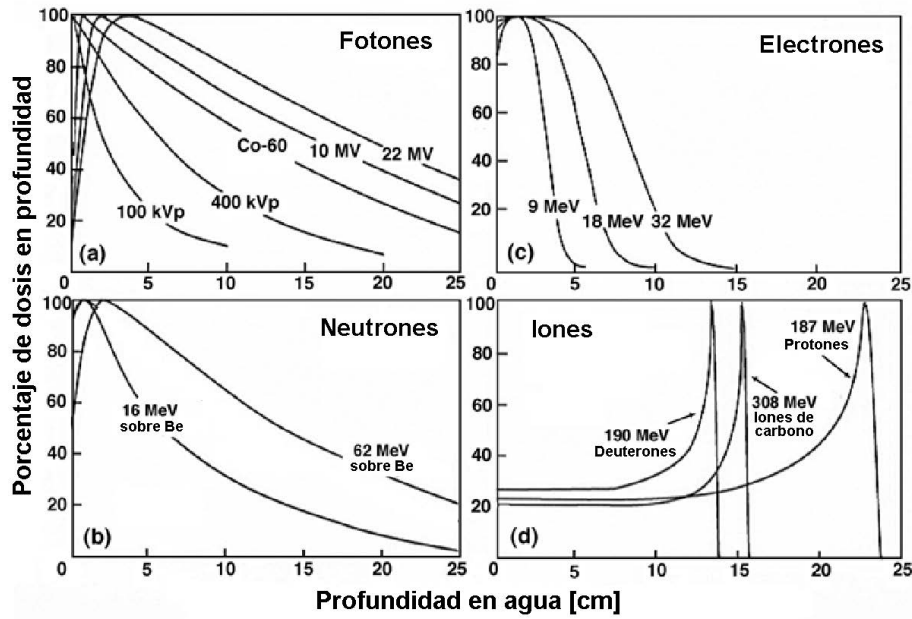


Figura 2.2: Distribuciones normalizadas de dosis en profundidad para distintos tipos de radiación.

Figura extraída de [16]

para que se conserven estas dos cantidades. Este proceso ocurre solo por encima de la energía de umbral, $2m_e c^2$.

Para haces de fotones, la dosis absorbida en la materia tiene la forma aproximadamente exponencial decreciente luego de un aumento inicial, ver figura 2.2. Como se ha descrito previamente, los efectos de los haces de fotones sobre la materia se deben principalmente a los electrones secundarios que generan. Los fotones generan electrones de distintas energías que se frenan a distintas profundidades. Así, la profundidad del máximo aumenta con la energía.

Para aumentar la dosis sobre el tumor, con el objetivo de irradiar selectivamente zonas situadas en profundidad, los radioterapeutas usan haces múltiples apuntando hacia el centro geométrico del objetivo. La terapia conformal (o conformacional) usa colimadores multilámina para delimitar la zona a irradiar. Esta técnica es aplicada usando un haz externo que rota alrededor de un eje horizontal. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) usa de 6 a 10 puertos de entrada, y en ella los haces pueden ser no-coplanares y su intensidad se varía haciendo uso de colimadores multicapa que son controlados por computadora.

2.1.2. Electrones

En radioterapia convencional se utilizan también haces de electrones; además, hemos visto que uno de los productos de la radiación con fotones son electrones secundarios que, debido a la energía cinética con la que son liberados, se comportan como nuevos proyectiles. Es de interés, pues, conocer como

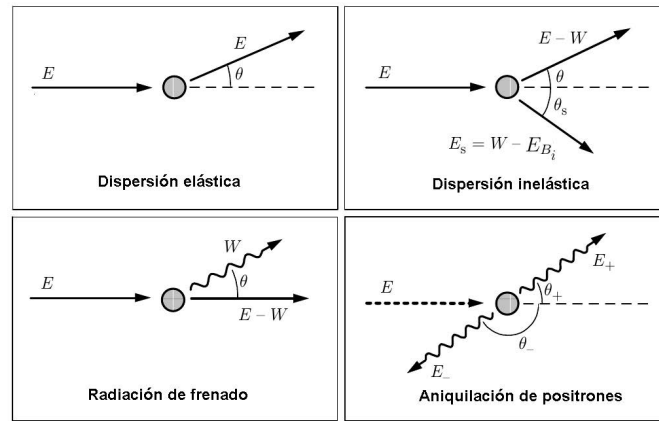


Figura 2.3: Interacciones de electrones con la materia. Figura extraída de [15]

se comporta la radiación de electrones cuando interactúa con la materia. Distinguiamos al igual que antes, tres tipos de interacción: elástica, inelástica y de emisión radiativa. Ver figura 2.3.

- Las colisiones elásticas predominan a bajas energías. Las colisiones elásticas de un electrón con átomos blanco, de número atómico Z , que vamos a considerar en reposo, pueden ser descritas como el scattering del proyectil por el campo electrostático del blanco, creado por el núcleo y la nube electrónica. El efecto de esta interacción es la deflexión de la trayectoria del proyectil, caracterizada por los ángulos polar θ y azimutal ϕ . Para un campo central, la distribución angular de electrones dispersados es axialmente simétrica alrededor de la dirección de incidencia (es decir, es independiente del ángulo de scattering azimutal). Hay, como antes, una pequeña cantidad de energía transferida del proyectil al objetivo la cual causa el retroceso de este último, pero debido a la gran masa del blanco en comparación con el electrón incidente, este efecto es usualmente ignorado, y el scattering se considera elástico.
- Las colisiones inelásticas son las predominantes en el rango de energías que nos interesan. Constituyen el principal mecanismo de pérdida de energía. Los electrones incidentes no acceden al núcleo sino que interactúan con los electrones de los orbitales más externos de los átomos blanco, produciendo ionizaciones en ellos. Luego de la colisión inelástica con un electrón de la i -ésima capa, el electrón primario tiene una energía $E - W$, y el electrón secundario (rayo delta) es expulsado con energía cinética $E_\delta = W - E_{B,i}$. El ion residual queda en un estado excitado con una vacancia en la capa i , que corresponde a una energía de excitación igual a $E_{B,i}$, la cual eventualmente relaja mediante la emisión radiativa de rayos x cuando la vacancia se llena con un electrón de una capa más externa; o la emisión no radiativa de electrones Auger cuando la vacancia se llena con un electrón (externo al átomo o proveniente de otra capa), y el exceso de energía se compensa con la emisión de un electrón de alguna capa (electrón Auger).

- Los procesos de emisión radiativa predominan a altas energías. Como resultado de la aceleración causada por el campo electromagnético de los átomos, los electrones incidentes emiten radiación de frenado (Bremsstrahlung). En cada cambio en el modulo o la dirección de la velocidad del proyectil, ocurre un proceso radiativo de este tipo en el que un electrón de energía cinética E , genera un fotón de energía W cuyos valores barren todo el espectro desde cero hasta E , es decir, las emisiones tienen espectro continuo.
- En la creación de pares, se obtiene tanto un electrón como un positrón. Cuando un positrón penetra en el tejido, puede aniquilarse con los electrones del medio mediante la emisión de dos fotones. En este proceso se conservan el momento y la energía.

Para el caso de blancos moleculares, se pueden producir además otros procesos, tales como excitación de estados vibracionales, rotacionales, etc.

Debido al perfil de deposición de dosis que tienen los electrones, ver figura 2.2, la cual es muy alta en la primera parte del recorrido una vez que comienza a interactuar con la materia, y luego tiene un decaimiento mucho más rápido que los fotones, la radiación de electrones se usa sobre todo para terapias superficiales, en las que se necesitan altas dosis en la zona de la piel.

Existe una gran diferencia entre la absorción de electrones y la de fotones. El haz de fotones penetra a todas profundidades del medio a pesar de que el flujo de fotones vaya disminuyendo. Para los electrones en cambio, existe un rango máximo. Así, las ventajas del uso de haces de electrones son obvias si se quiere tratar un volumen a una profundidad determinada con un órgano de riesgo inmediatamente debajo. Conforme aumenta la energía de los electrones y el tamaño del campo, la dosis en piel aumenta. El máximo se va acercando a la superficie.

2.1.3. Neutrones

Debido a su gran capacidad de penetración en profundidad, los neutrones de baja energía fueron los primeros hadrones usados en radioterapia. Los neutrones de energías altas, del orden de los 0.1 MeV en adelante, tienen un perfil de dosis depositada en profundidad similar al de fotones: un pequeño aumento inicial, que forma el build up hasta llegar al equilibrio electrónico en una caída aproximadamente exponencial. Ver figura 2.2. Los neutrones térmicos, de pequeña energía cinética, del orden de $E_k = 0,025eV$, son usados en BNCT (terapia por captura neutrónica en boro); ésta es una terapia mixta que aprovecha el alto consumo de carbohidratos de las células tumorales en comparación con el de las células sanas: se introducen en el torrente sanguíneo moléculas de glucosa

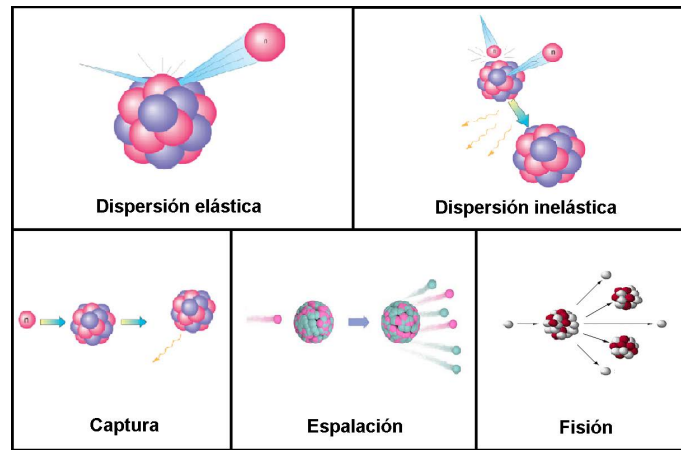


Figura 2.4: Interacciones de neutrones con la materia.

con boro 10 (isotopo formado por 5 protones y 5 neutrones). Debido a la afinidad química que tienen las células neoplásicas con la glucosa, éstas viajan naturalmente hacia la zona tumoral. Al irradiar con una columna de neutrones, ocurre un proceso de captura, en el cual el boro 10 captura un neutrón, convirtiéndose en boro 11, altamente inestable. A continuación éste decae en un núcleo de litio y una partícula alfa, que tienen un rango aproximadamente igual al tamaño de la célula. Así, estas dos partículas van a depositar su energía en una zona altamente localizada. El daño al tejido colindante es mínimo y sólo se debe a la liberación de un fotón de unos 470 KeV con una distribución isotrópica en el decaimiento del boro 11 (además de la contaminación con rayos γ del haz de neutrones).

En su recorrido en la materia los neutrones interactúan fuertemente con los núcleos del blanco, en vez de con los electrones de los orbitales, como ocurre en el caso de fotones; experimentan eventos de scattering elástico, inelástico e interacciones nucleares (captura, espalación, fisión). Debido a que las partículas secundarias cargadas tienen rango muy pequeño, no genera radiación de frenado.

- **Dispersión elástica:** tanto el núcleo objetivo (considerado inicialmente en reposo), como el proyectil, se deflecan respecto de la dirección inicial del neutrón, conservándose el momento y la energía cinética.
- **Dispersión inelástica:** el núcleo objetivo primero captura el neutrón incidente y luego lo reemite con energía y dirección diferentes a la inicial; en este proceso se emiten rayos gamma según se desexcita el núcleo blanco.
- **Captura neutrónica:** cuando el neutrón térmico accede al núcleo, ocurre la emisión de un protón o de un rayo gamma.
- **Espalación:** cuando el neutrón muy energético accede al núcleo, éste se desintegra en varios fragmentos (como protones y partículas alfa, que depositan su energía localmente) con la liberación

de fotones de rayos gamma.

- Fisión: neutrones térmicos se unen a núcleos pesados (Z grande), excitándolos, provocando su inestabilidad y desintegración posterior en núcleos más ligeros y otras partículas como neutrones muy energéticos. En este proceso ocurre una gran liberación de energía.

2.1.4. Protones e iones pesados

En 1946, Robert Wilson [17] midió que para protones, el perfil de dosis depositada en profundidad, presentaba un aumento significativo al final del rango de la partícula, conocido como pico de Bragg. Ver figura 2.2. En 1954, es decir casi 10 años después, se trata al primer paciente usando haces de protones. En todos estos tratamientos iniciales, el haz era distribuido sobre el volumen del objetivo usando sistemas de barrido pasivos, como scatterers, compensadores y colimadores adaptados de la terapia convencional con fotones, sin aprovechar el hecho de que los protones tienen carga eléctrica, lo cual permite detectar y controlar los haces por medio de campos magnéticos. Recién en 1997 se desarrollan los sistemas de barrido activos en los cuales los hadrones son guiados magnéticamente sobre el área a tratar.

En cuanto a los procesos físicos que tienen lugar cuando el hadrón penetra en la materia, tenemos interacciones electromagnéticas y nucleares (a diferencia de otras partículas más livianas, se observa que los hadrones tienen una probabilidad no nula de acceder al núcleo); en el rango de energía de interés clínico (de 60 a 400 MeV/u) son dominantes las interacciones inelásticas con los electrones del medio, ya sea para producir excitaciones como ionizaciones. Tenemos [8]:

- Interacciones electromagnéticas: son las principales responsables de la pérdida de energía en el recorrido a través de la materia.
 - Scattering coulombiano múltiple: cuando la partícula atraviesa la materia, experimenta una sucesión de eventos de scattering coulombiano, los cuales se engloban en el denominado scattering múltiple. El resultado es el aumento de la sección del haz y de la divergencia angular. El cociente entre las masas del ion incidente y del blanco deflectado, determina la magnitud del scattering (por este motivo los iones más masivos sufren menos scattering que los protones).
 - Ionización y excitación: los iones pueden excitar los electrones de los átomos blanco, ionizar átomos, y si los electrones emitidos son lo suficientemente energéticos, estos pueden ser capaces de producir nuevas ionizaciones. Estos electrones secundarios son denominados **electrones delta**.

- Interacciones nucleares.

- Elásticas: ocurren cuando un proyectil es dispersado por un núcleo, y ninguno de los dos cambia su estado interno, es decir, se conserva la energía cinética total.
- Inelásticas: son aquellas en las cuales se fragmenta o cambia de estado cuántico el núcleo blanco, el proyectil, o ambos; por lo tanto no se conserva la energía cinética. Este proceso ocurre con una liberación de energía, típicamente en forma de rayos gamma con distribución isotrópica. La energía transferida a los fragmentos es depositada localmente; las partículas secundarias pueden viajar distancias considerables antes de frenarse; o bien producir otra reacción nuclear en la cual se produzcan partículas terciarias y así siguiendo...

Además ocurren procesos de emisión radiativa debido al frenado de la partícula en el medio absorbente, pero tienen baja probabilidad de ocurrencia (proporcional a $1/\text{masa del proyectil}$).

2.2. Secciones eficaces

El número medio de colisiones que ocurren durante el pasaje de una partícula por una distancia infinitesimal dx en la materia, es $N\sigma dx$, donde N es la cantidad de moléculas por unidad de volumen y σ es la **sección eficaz diferencial microscópica**. Para un medio de N fijo se elige $\Sigma = N\sigma$ como cantidad para describir la probabilidad de colisión y se la llama **sección eficaz diferencial macroscópica**. La probabilidad de ocurrencia de los distintos procesos de interacción depende tanto de la energía cinética y carga del proyectil, como de las características particulares del blanco. (Ver apéndice A).

2.2.1. Secciones eficaces por impacto de electrones

En las figuras 2.5, 2.6 y 2.7 se observan las secciones eficaces de los diferentes procesos en función de la energía del electrón incidente, en blancos de oxígeno, nitrógeno y agua, respectivamente.

En el rango de energías graficado, para nitrógeno y oxígeno se observan: Q_T , la sección eficaz total de scattering; Q_{elas} , la sección eficaz de colisión elástica; Q_{rot} y Q_{vib} , las secciones eficaces de excitación de estados rotacionales y vibracionales respectivamente; y las secciones eficaces de ionización y excitación electrónica Q_{ion} y Q_{exc} , de momento transferido, correspondientes a procesos de disociación, etc (ver [18], [19], [20]).

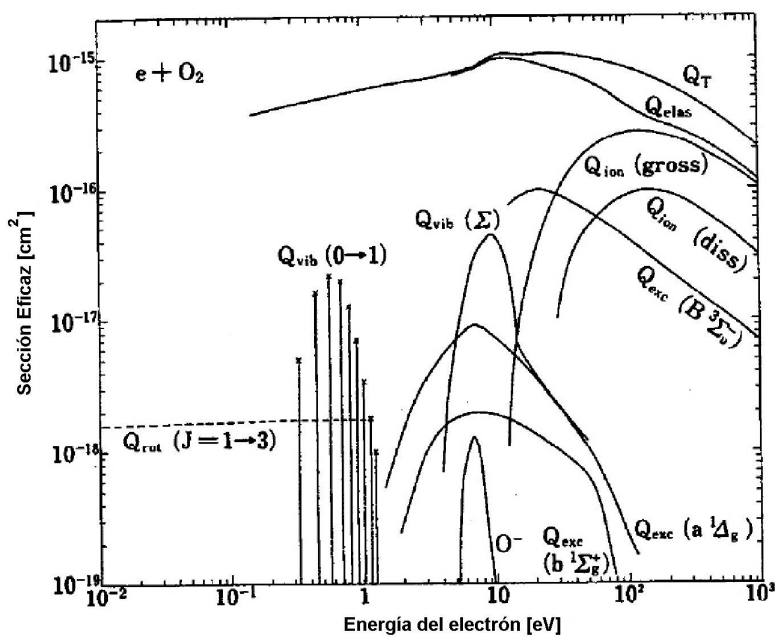


Figura 2.5: Secciones eficaces para el impacto de electrones en oxígeno molecular. Figura extraída de [18]

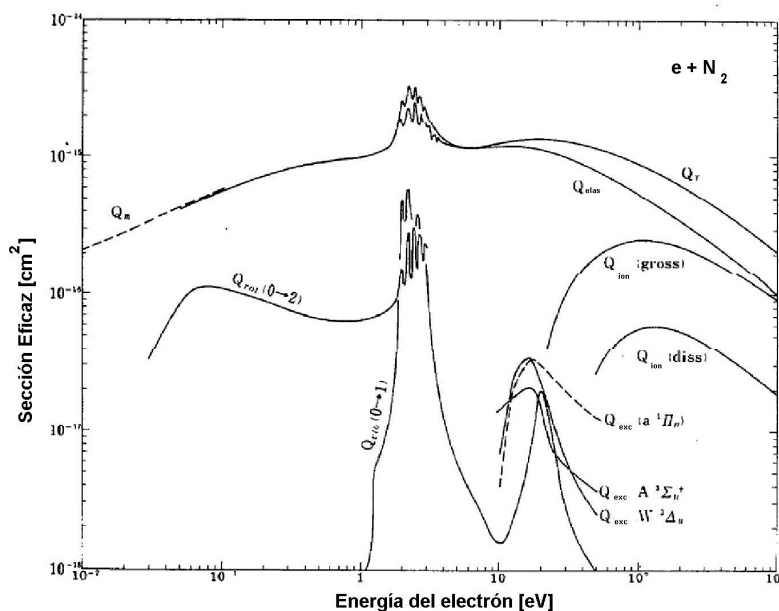


Figura 2.6: Secciones eficaces para el impacto de electrones en nitrógeno molecular. Figura extraída de [19]

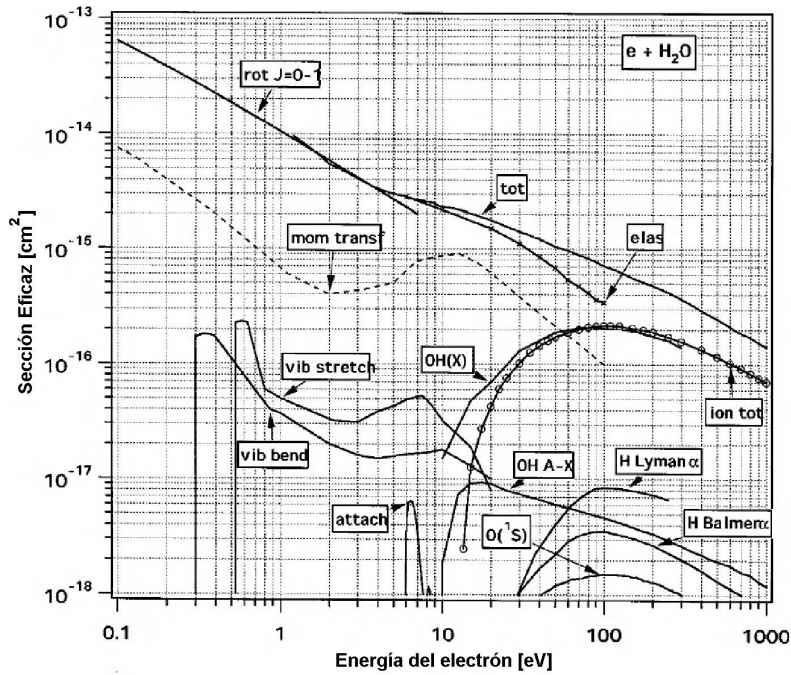


Figura 2.7: Secciones eficaces para el impacto de electrones en agua molecular. Figura extraída de [20]

Como puede verse, a altas energías utilizadas en radioterapia convencional, los procesos de deposición de energía dominantes son la ionización y la excitación electrónica. Veremos a continuación algunos detalles sobre el cálculo de las secciones eficaces de excitación electrónica (por sus aplicaciones en la siguiente sección).

Para evaluar la sección eficaz de excitación electrónica total (SEE), en primer lugar calculamos las secciones eficaces $\sigma_{exc,k}(T)$ correspondientes a las más importantes líneas y bandas de excitación, caracterizadas por el índice k sobre el cual se realiza la suma a la hora de obtener la sección eficaz total. Para el impacto de electrones en blancos de N_2 y O_2 moleculares, siguiendo la propuesta de Green-Stolarski se tiene [22]:

$$\sigma_{exc,k}^{electrón}(T) = \frac{Aq_0}{E_k^2} \left(\frac{T}{E_k}\right)^{-\Omega} \left[1 - \left(\frac{T}{E_k}\right)^{-\gamma}\right]^\nu \quad (2.1)$$

donde $q_0 = 6,514 \times 10^{-14} [eV^2 cm^2]$; E_k = energía de excitación del k -ésimo estado excitado; T es la energía del electrón incidente; Ω , ν y A son parámetros de ajuste listados en la tabla 2.1.

En la figura 2.8 se observa la contribución de los diferentes estados a la sección eficaz total de electrones en nitrógeno. Los estados $A^3\Sigma_u^+$, $B^3\pi_g$ y $C^3\pi_u$ que caen abruptamente corresponden a excitación por intercambio de carga, por eso sólo pueden ser excitados por impacto de electrones.

Cuadro 2.1: Parámetros para el cálculo de secciones eficaces de excitación (SEE) de N_2 y O_2 por impacto de electrones.

Blanco	Estado Excitado	E_k (eV)	A	Ω	ν	γ
N_2	$A^3\Sigma_u^+$	6.14	0.226	3.0	1	1
	$B^3\pi_g$	7.30	0.178	3.0	1	3
	$C^3\pi_u$	11.03	0.28	3.0	1	3
	$a^1\pi_g$	9.10	0.136	1.0	1	1
	$b^1\pi_u$	12.85	0.67	0.75	3	1
	$b^1\Sigma_u^+$	14.00	0.33	0.75	3	1
	Σ Rydberg	13.75	2.66	0.75	3	1
O_2	$a^1\Delta_g$.98	0.0005	3	1	3
	$b^1\Sigma_g$	1.64	0.0005	3	1	3
	$A^3\Sigma_u^+$	4.5	0.021	9	1	3
	$B^3\Sigma_u^-$	8.4	0.23	0.75	2	1
	9,9	9.9	0.08	0.75	3	1
	Σ Rydberg	13.5	2.77	0.75	3	1

2.2.2. Secciones eficaces por impacto de iones

Los procesos de deposición de energía dominantes que ocurren durante el pasaje del hadrón a través de la materia son: ionización, excitación y captura electrónica. En esta sección se analizarán secciones eficaces correspondientes a impacto de protones e iones de carbono sobre blancos de O_2 , N_2 (principales constituyentes del aire) y H_2O por sus aplicaciones en dosimetría, tal como se verá en el capítulo siguiente.

Secciones eficaces de excitación electrónica (SEE)

En el marco de esta tesina se utilizan dos aproximaciones diferentes para calcular la sección eficaz de excitación electrónica por impacto de protones sobre agua líquida:

- Según Dignfelder [21]:

$$\sigma_{exc,k}^{protón}(\tau) = \frac{\sigma_0(Z_m a)^\Omega (\tau - E_k)^\nu}{J^{\Omega+\nu} + \tau^{\Omega+\nu}} \quad (2.2)$$

donde τ = energía del protón incidente; E_k = energía de excitación del k-ésimo estado; Z_m es el

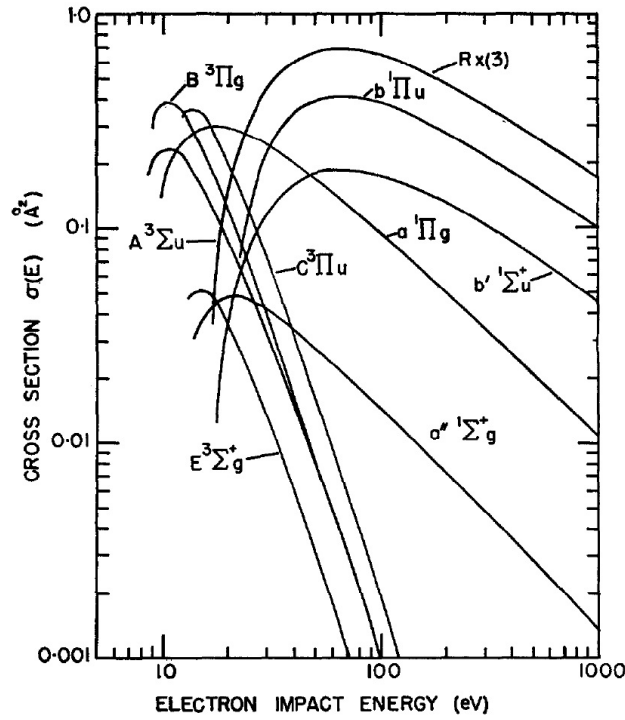


Figura 2.8: Secciones eficaces para el impacto de electrones en nitrógeno molecular. Figura extraída de [22]

número de electrones del elemento que compone medio; ν y Ω son parámetros adimensionales que describen el comportamiento a bajas energías, mientras que a y J (en eV) representan aproximadamente el límite superior de la energía y están relacionados con la sección de excitación electrónica máxima σ_{max} de un electrón de energía τ_{max} . Los valores de los parámetros figuran en la tabla 2.2.

Debido a que este trabajo se centra en el estudio de parámetros físicos de interés en hadronterapia, es necesario realizar una extensión de las expresiones de las secciones eficaces de la literatura, para obtener las secciones eficaces de iones de carga Z_p : basándonos en la primera aproximación de Born se multiplican las secciones correspondientes a protones, por Z_p^2 :

$$\sigma_{exc,k}^{ion}(\tau) = \frac{Z_p^2 \sigma_0 (Z_m a)^\Omega (\tau - E_k)^\nu}{J^{\Omega+\nu} + \tau^{\Omega+\nu}} \quad (2.3)$$

donde ahora τ = energía por nucleón del ion incidente.

- Según Bernal y Liendo [23]:

$$\sigma_{exc,k}^{ion}(\tau) = 4\pi q_0 Z_p^2 \frac{A}{E_k^2} \left(\frac{E_k}{\tau}\right)^\omega \left[1 - \left(\frac{E_k}{\tau}\right)^\gamma\right]^\nu \quad (2.4)$$

para la excitación del k -ésimo estado, donde τ = energía por nucleón de la partícula inci-

Cuadro 2.2: Parámetros para el cálculo de la sección eficaz de excitación según Dingfelder para agua líquida.

k	Estado Excitado	E_k [eV]	a [eV]	J [eV]	Ω	ν
1	\tilde{A}^1B_1	8.17	876	19820	0.85	1
2	\tilde{B}^1A_1	10.13	2084	23490	0.88	1
3	Ryd $A + B$	11.31	1373	27770	0.88	1
4	Ryd $C + D$	12.91	692	30830	0.78	1
5	Bandas difusas	14.5	900	33080	0.78	1

Cuadro 2.3: Parámetros para el cálculo de la sección eficaz de excitación según Bernal-Liendo para agua líquida.

k	Estado Excitado	E_k [eV]	A	ω	γ	ν
1	\tilde{A}^1B_1	8.40	0.0302	0.6537	1.561	3
2	\tilde{B}^1A_1	10.10	0.0617	0.6447	1.537	3
3	Ryd $A + B$	11.26	0.0142	0.6670	1.415	3
4	Ryd $C + D$	11.93	0.0590	0.5796	1.813	3
5	Bandas difusas	14.10	0.0860	0.4535	3.000	3
6	Excitación de plasmones	21.4	3.7250	0.7360	0.679	1

dente; Z_p = número atómico del proyectil; E_k = energía de excitación del k-ésimo estado; $q_0 = 4\pi a_0^2 R^2 = 6,514 \times 10^{-14} [eV^2 cm^2]$, a_0 el radio de Bohr, R la energía de Rydberg; A , ω , γ y ν son parámetros de ajuste que se resumen en la tabla 2.3.

En la figura 2.9 se observan las contribuciones de los distintos estados excitados y los valores totales de la sección eficaz de excitación de agua líquida por impacto de C^{6+} calculadas de las dos maneras. Observamos diferencias considerables en las secciones eficaces correspondientes a los distintos estados excitados (órdenes de magnitud); mientras que la diferencia en el valor total es relativamente pequeña a altas energías de impacto si se suma la excitación de plasmones al desarrollo de Bernal y Liendo (que no es considerado por Dingfelder). Estas diferencias muestran la necesidad de seguir investigando en el tema, comparando los ajustes semiempíricos aquí presentados con modelos mecánico-cuánticos que describan estos procesos. En el capítulo 4 veremos como influyen estas discrepancias en el valor del poder de frenado, cantidad de fundamental interés en este trabajo.

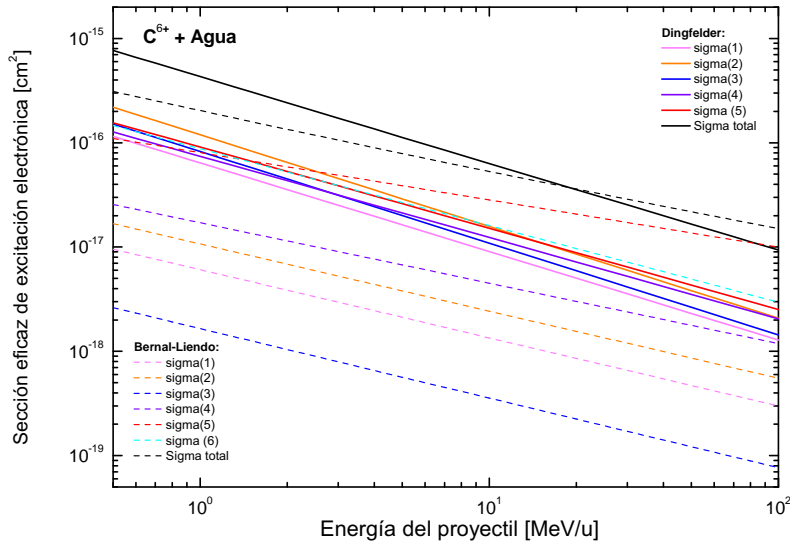


Figura 2.9: Secciones eficaces para el impacto de iones de carbono en agua comparando los modelos de Dingfelder y Bernal-Liendo.

Se ha observado que a las altas velocidades de impacto las secciones eficaces de electrones, protones, antiprotones y positrones convergen a los mismos valores. Teniendo en cuenta esto, en el presente trabajo las secciones eficaces para el impacto de protones e iones de carbono en nitrógeno y oxígeno, han sido calculadas en base al formalismo de Green y Stolarski desarrollado para electrones. Más precisamente, las secciones eficaces de protones se han obtenido a partir de la expresión 2.1, usando el hecho de que para altas velocidades, las secciones eficaces para electrones, coinciden con las secciones eficaces para protones de la misma velocidad:

$$\sigma_{exc}^{protón}(\tau) = \sigma_{exc}^{electrón}(T), \text{ con } T = \frac{m_e}{M_p} \tau \quad (2.5)$$

para energías del protón por encima de 10^5 [eV]. Es decir, la expresión para la sección eficaz es la misma ecuación 2.1, donde ahora la energía será la de un electrón con la misma velocidad que el protón incidente.

Para obtener las secciones eficaces de iones en nitrógeno y oxígeno, se han multiplicado las secciones de protones, por Z_p^2 :

$$\sigma_{exc,k}^{ion}(\tau) = \frac{Z_p^2 A q_0}{E_k^2} \left(\frac{\tau}{E_k} \right)^{-\Omega} \left[1 - \left(\frac{\tau}{E_k} \right)^{-\gamma} \right]^\nu \quad (2.6)$$

En ninguno de los dos cálculos (ni para protones ni para iones de carbono) se ha considerado la excitación de todos los estados que se mencionaron en el caso de impacto de electrones. Debido al

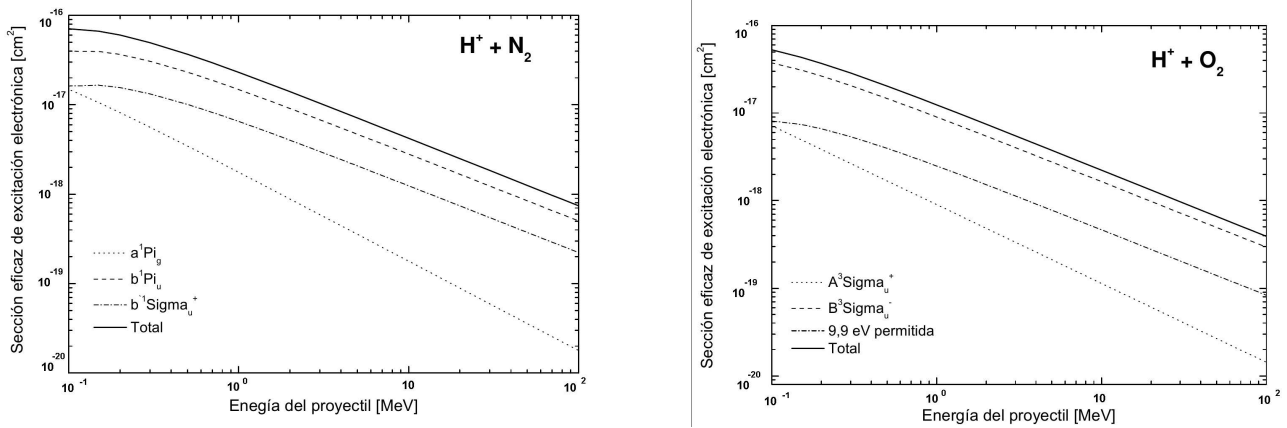


Figura 2.10: Contribuciones de los diferentes estados excitados al valor de la sección eficaz de excitación electrónica para el impacto de protones en nitrógeno a la izquierda y en oxígeno a la derecha.

hecho que la excitación de estados tipo Rydberg a menudo llevan a autoionización y que el mínimo potencial de ionización es menor que la energía requerida para excitar estos estados, la contribución de los mismos no se considera dentro del cálculo de la excitación; tampoco se considerarán los estados que corresponden a intercambio de electrones (debido a que ocurren, justamente, para el caso de impacto de electrones). Específicamente, refiriéndonos a los estados de la tabla 2.1 sólo se consideran:

- Para nitrógeno: los estados $a^1\pi_g$, $b^1\pi_u$, $b^1\Sigma_u^+$
- Para oxígeno: $A^3\Sigma_u^+$, $B^3\Sigma_u^-$, 9.9 eV permitido.

Las contribuciones de los distintos estados excitados y el valor de la sección eficaz total de excitación electrónica se muestran en la figura 2.10.

El aire es una mezcla de gases; los principales componentes son nitrógeno (76 %) y oxígeno (24 %). Las secciones eficaces en aire, son consideradas como combinación lineal de las secciones de sus componentes, pesadas por el factor que caracteriza la concentración de las diferentes moléculas; esta aproximación es válida a altas velocidades de impacto:

$$\begin{aligned}\sigma_{exc}(Aire) &= \sigma_{exc}(N_2) + \sigma_{exc}(O_2) \\ &= 0,76 \cdot \sigma_{exc}(N_2) + 0,24 \cdot \sigma_{exc}(O_2)\end{aligned}\tag{2.7}$$

Finalmente las secciones eficaces para el impacto de protones en aire tienen la forma graficada en la figura 2.11.

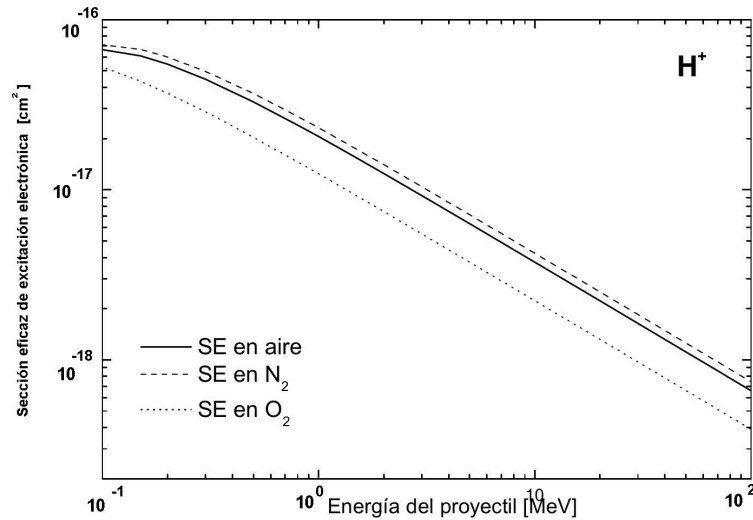


Figura 2.11: Contribuciones de los diferentes estados excitados al valor de la sección eficaz para el impacto de protones en aire.

Secciones eficaces de ionización (SEI)

En el estudio de la pérdida de energía de un ion rápido atravesando un medio, los procesos que involucran la ionización del blanco revisten gran importancia ya que no sólo son los más probables (especialmente la ionización simple, o sea, la emisión de un sólo electrón), sino que también dan lugar a mayores transferencias de energía. Por esta razón, desde hace más de cinco décadas la ionización simple ha sido objeto de estudio por parte de investigadores en áreas experimentales y teóricas de la física.

En muchas aplicaciones, para calcular las secciones eficaces de emisión electrónica desde blancos moleculares (problema más complejo que el caso atómico por tratarse de blancos multicéntricos) se utilizan modelos muy sencillos. En la aproximación conocida como *Regla de Bragg* se modeliza a la molécula como una superposición de átomos independientes, lo que reduce el cálculo de las secciones eficaces moleculares a una suma de secciones eficaces atómicas. Este tipo de modelos da resultados satisfactorios para altas velocidades de impacto, donde se transfieren cantidades importantes de energía e impulso. Sin embargo, a velocidades intermedias, estas aproximaciones dan resultados que se alejan de los valores recomendados. Es necesario entonces recurrir a otros métodos que tomen en cuenta el carácter molecular del blanco (ver [24] y [3]). En esta aproximación, las SEI correspondientes a cada orbital molecular son calculadas a través de una combinación lineal de SEI de orbitales atómicos, cuyos coeficientes son obtenidos a partir de un análisis poblacional. Finalmente, estos cálculos parciales son sumados y pesados teniendo en cuenta el número de electrones presentes en cada orbital molecular [3].

Cuadro 2.4: Poblaciones y energías de los orbitales moleculares de N_2

Orbital Molecular	Población	Energías de enlace (eV)
$N1s$	4.00 N1s	-409.9
$\sigma_g 2s$	1.50 N2s+0.50 N2p	-37.23
$\sigma_u 2s$	1.47 N2s+0.53 N2p	-18.6
$\pi_u 2p$	4.00 N2p	-16.8
$\sigma_g 2p$	0.50 N2s+1.50 N2p	-15.5

Las secciones eficaces correspondientes a la ionización de orbitales atómicos han sido calculadas utilizando la aproximación CDW-EIS (continuum distorted wave-eikonal initial state) [24]. Este modelo, a diferencia de la primer aproximación de Born (que representa muy bien la ionización para altas energías), da una muy buena descripción del proceso de ionización también a energías de impacto intermedias (permitiendo una buena representación de los procesos que ocurren en la zona del pico de Bragg).

1. Nitrógeno molecular (N_2) La configuración del estado fundamental es:

$$(N1s)^4(\sigma_g 2s)^2(\sigma_u 2s)^2(\pi_u 2p)^4(\sigma_g 2p)^2.$$

En la tabla 2.4 figuran las poblaciones y energías de ligadura correspondientes a cada orbital molecular. Las poblaciones electrónicas pueden hallarse utilizando los desarrollos de orbitales moleculares como combinación lineal de orbitales atómicos en un campo auto-consistente. En la tabla 2.4 se muestran las poblaciones estimadas con este método.

Las secciones eficaces correspondientes a los orbitales atómicos intervinientes han sido calculadas utilizando el modelo de onda distorsionada CDW-EIS, donde el estado ligado inicial del átomo es descrito por funciones de onda de Roothan-Hartree-Fox (R-H-F) [25].

6. Oxígeno molecular (O_2) Los datos correspondientes a oxígeno molecular están dados en la tabla 2.5. Los 16 electrones de esta molécula se encuentran distribuidos en 6 orbitales a saber:

$$(O1s)^4(\sigma_g 2s)^2(\sigma_u 2s)^2(\sigma_g 2p)^2(\pi_u 2p)^4(\sigma_g 2p)^2.$$

5. Agua (H_2O) En estos cálculos se toma en cuenta la energía de ligadura de cada orbital molecular de acuerdo a Dingfelder (ver [21]). En la tabla 2.6 figuran las poblaciones electrónicas de cada nivel, así como también los pesos correspondientes a las secciones eficaces atómicas y los valores (en u.a.) de las energías de ligadura correspondientes a las fases líquida y vapor.

Cuadro 2.5: Poblaciones y energías de ligadura del blanco molecular de O_2 .

Orbital Molecular	Poblaciones	Energías de enlace (eV)
$O1s$	4.00 O1s	-543.1
$\sigma_g 2s$	2.00 O2s	-39.6
$\sigma_u 2s$	2.00 O2s	-25.3
$\sigma_g 2p$	2.00 O2p	-18.8
$\pi_u 2p$	4.00 O2p	-17.0
$\pi_g 2p$	2.00 O2p	-13.1

Cuadro 2.6: Poblaciones y energías de ligadura del blanco molecular de H_2O . Energías de enlace en [eV]

Orbital Molecular	Población	Energía (liq.)	Energía (gas)
$O1s$	2 O1s	-539.00	-539.70
$1a1$	1.48 O2s+0.5 H1s	-32.30	-32.20
$1b2$	1.18 O2p+0.82 H1s	-16.05	-18.55
$2a1$	1.44 O2p+0.34 H1s+0.2 O2s	-13.39	-14.73
$1b1$ ($2 e^-$)	2 O2p	-10.79	-12.61

En este caso se han utilizando funciones de Slater para describir el estado ligado inicial de los orbitales de oxígeno, mientras que se han utilizado funciones de onda hidrogénicas para describir el estado 1s del átomo de hidrógeno.

2.2.3. Secciones eficaces de captura electrónica

Las secciones eficaces de captura electrónica (proceso en el cual un electrón ligado al blanco pasa a un estado ligado del proyectil luego de la colisión) han sido calculadas utilizando el método molecular descrito en la sección precedente. Las secciones eficaces correspondientes a los orbitales atómicos intervinientes en el modelo han sido calculadas utilizando la aproximación de onda distorsionada CDW-EIS. Para mayores detalles ver [26]. Este modelo teórico permite un muy buen acuerdo cuando se lo compara con datos experimentales para blancos atómicos y moleculares.

2.2.4. Análisis de resultados y conclusiones

En las figuras 2.12, 2.13 y 2.14 se presentan secciones eficaces de ionización, excitación y captura electrónica por impacto de protones sobre agua, N_2 y O_2 respectivamente, en función de la energía de incidencia del proyectil. Como puede observarse en estas figuras, los modelos teóricos muestran un excelente acuerdo con datos medidos o recomendados para ionización y captura electrónica (ver[24] y [26]). La sección eficaz de ionización es la que domina a energías de impacto mayores a 0.2 MeV. La sección eficaz de excitación electrónica, corresponde aproximadamente a un 10 % de la sección de ionización para N_2 y O_2 , siendo menor para agua. La sección eficaz de captura solo es importante para bajas energías de impacto; siendo despreciable su contribución para energías superiores a 100 keV.

En las figuras 2.15, 2.16 y 2.17 se muestran las secciones eficaces de los procesos de ionización y excitación electrónica para agua, N_2 y O_2 respectivamente, por impacto de iones de C^{6+} . En este caso los valores calculados no pueden ser comparados con datos experimentales ya que no se han encontrado datos en la literatura para estos blancos. Las secciones eficaces de captura no se presentan ya que resultan despreciables a las altas energías requeridas en hadronterapia y que se estudiarán en el marco de esta tesina (lejos de la zona del pico de Bragg).

En el capítulo 4 se utilizarán las secciones eficaces introducidas aquí para calcular el poder de frenado (o pérdida de energía del proyectil por unidad de longitud atravesada) de protones e iones de carbono en agua y aire, para aplicarlo luego al estudio de un parámetro de fundamental importancia en dosimetría de hadrones, tal como se verá más adelante.

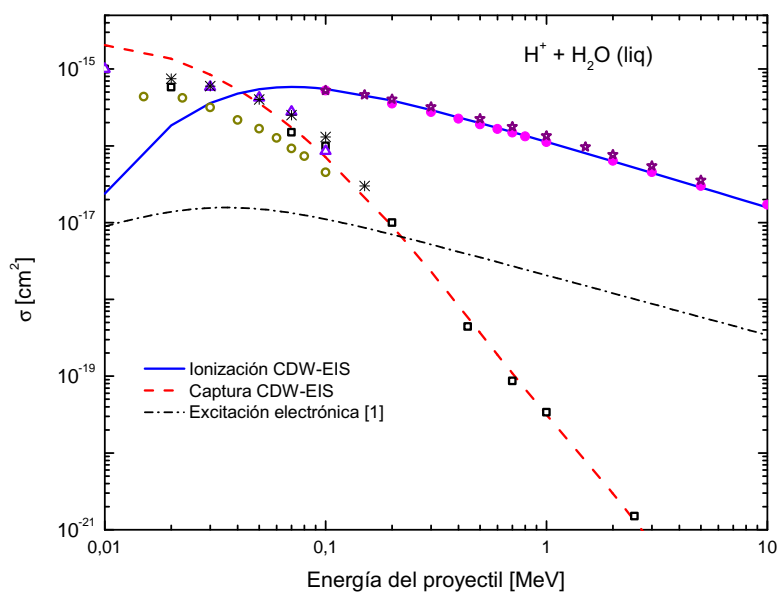


Figura 2.12: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre agua líquida

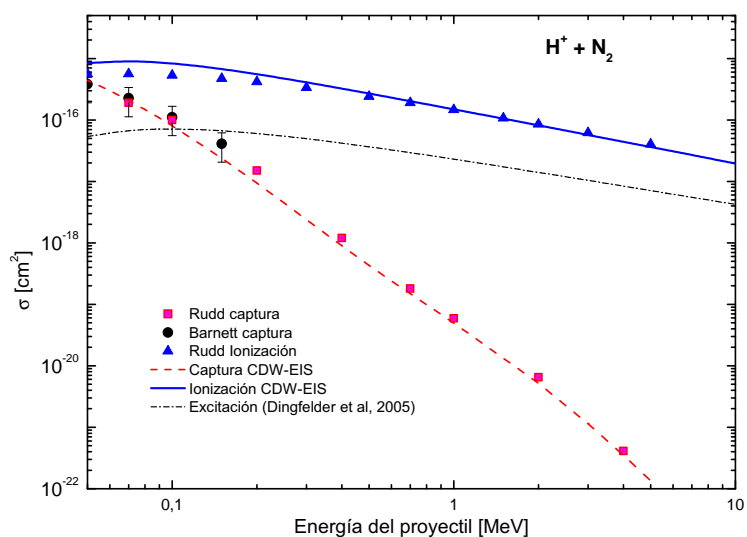


Figura 2.13: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre nitrógeno molecular.

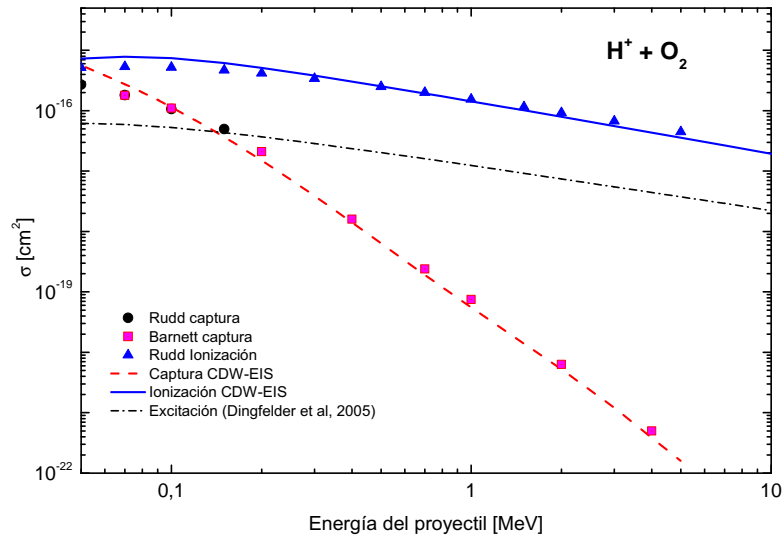


Figura 2.14: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para protones sobre oxígeno molecular.

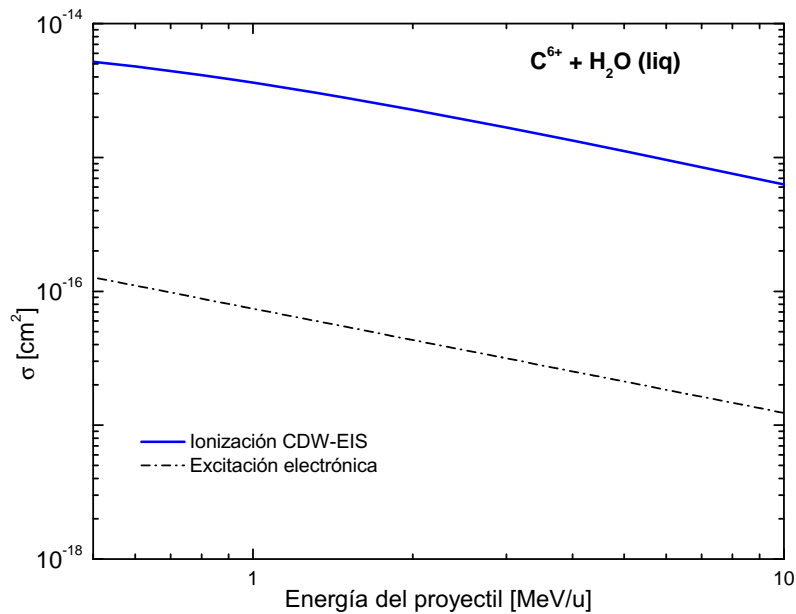


Figura 2.15: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre agua líquida

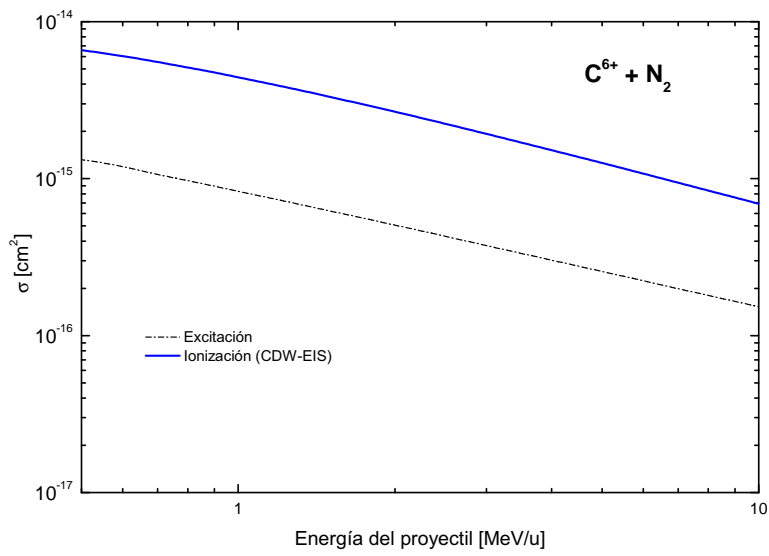


Figura 2.16: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre nitrógeno.

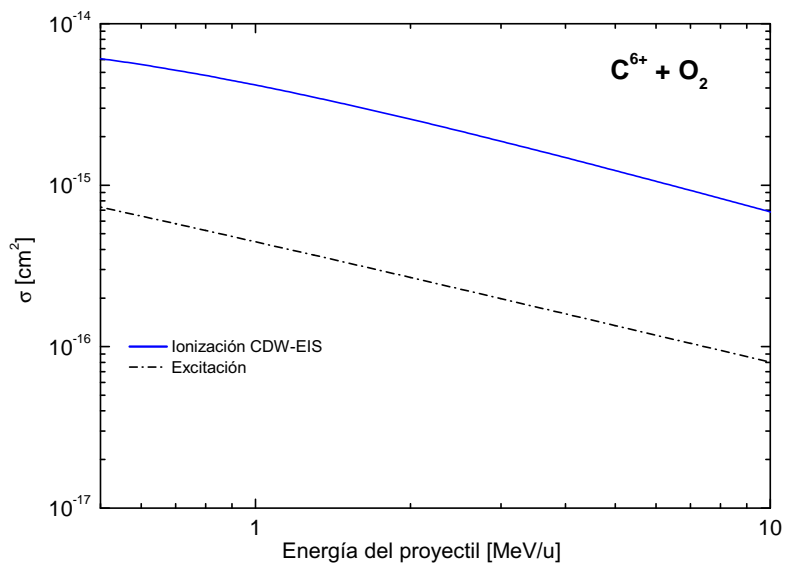


Figura 2.17: Secciones eficaces de ionización, excitación y captura para iones de carbono sobre oxígeno.

Capítulo 3

Dosimetría

En radioterapia los efectos de la radiación ionizante están relacionados con la dosis suministrada, que se define como la energía absorbida por unidad de masa del material irradiado. Ya que tanto el control local del tumor como la probabilidad de complicaciones en tejido normal dependen fuertemente de la dosis, la predicción de resultados clínicos requiere de un conocimiento preciso de la dosis absorbida por dos razones: 1- para obtener resultados reproducibles para diferentes pacientes dentro de la misma unidad de radioterapia y 2- para transferir resultados clínicos de una unidad de radioterapia a otra.

En prácticamente todas las aplicaciones de las radiaciones ionizantes (tanto en radioterapia como en diagnóstico por imágenes), constituye un requisito previo indispensable una dosimetría de precisión, esto es, una determinación cuantitativa de la dosis de radiación absorbida. Una dosimetría carente de precisión puede conducir a un tratamiento inadecuado, dando lugar a que no sea posible salvar vidas que, de otro modo, hubieran podido serlo.

Cuando hablamos de dosimetría, nos referimos al cálculo de la dosis absorbida como resultado de la exposición a la radiación ionizante, considerando el efecto del haz primario, como así también el de las partículas secundarias. Como veremos a continuación, este cálculo se puede hacer de dos maneras diferentes: a partir de condiciones de referencia, y fuera de condiciones de referencia (dosimetría relativa).

La dosimetría práctica de hadrones se basa en la determinación de dosis absorbida en profundidad en agua (principal componente del tejido vivo), a partir del porcentaje de ionización que ocurre cuando el haz atraviesa cámaras de ionización que contienen aire. Tanto la calibración de las cámaras de ionización en los laboratorios de calibración dosimétrica, como el subsiguiente cálculo de dosis a ser suministrada al paciente en los hospitales, dependen de varios coeficientes correctivos, factores de perturbación y parámetros físicos, constituyendo estos últimos, la mayor fuente de incerteza en el proceso de conversión.

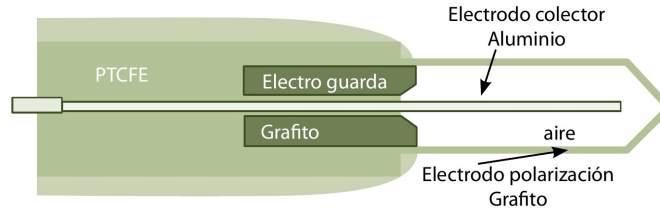


Figura 3.1: Cámara de ionización cilíndrica. Figura extraída de [5].

3.1. Dosimetría en condiciones de referencia

La dosis física absorbida en agua, en la profundidad de referencia z_{ref} , para un haz de calidad Q , distinta a la calidad Q_0 del haz de referencia con el que se ha calibrado el dosímetro (usualmente radiación gamma de una fuente de ^{60}Co), y en ausencia de la cámara, es [11]:

$$D_{w,Q} = M_Q \cdot N_{D,w,Q_0} \cdot k_{Q,Q_0} \quad (3.1)$$

donde:

- M_Q es la lectura del dosímetro corregida por los valores particulares de la temperatura, la presión y la humedad del día en particular, la influencia de utilizar tensiones de colección de polaridades diferentes y la colección incompleta de cargas debida a la recombinación iónica,
- N_{D,w,Q_0} es el factor de calibración del dosímetro en términos de dosis absorbida en agua,
- k_{Q,Q_0} es el factor de corrección por la calidad real del haz, la cual es diferente a la calidad del haz de referencia, y se define como el cociente entre los factores de calibración de la cámara de ionización, en términos de dosis absorbida en agua, en las calidades Q y Q_0 :

$$k_{Q,Q_0} = \frac{N_{D,w,Q}}{N_{D,w,Q_0}} = \frac{D_{w,Q}/M_Q}{D_{w,Q_0}/M_{Q_0}} \quad (3.2)$$

Idealmente este factor de corrección debería medirse directamente para cada cámara, en la misma calidad que el haz del usuario, pero cuando esto no es posible, se procede al cálculo teórico. Para todos los tipos de haces de alta energía vale:

$$k_{Q,Q_0} = \frac{(S_{agua/aire})_Q}{(S_{agua/aire})_{Q_0}} \cdot \frac{(W_{aire})_Q}{(W_{aire})_{Q_0}} \cdot \frac{p_{Q_0}}{p_Q} \quad (3.3)$$

con:

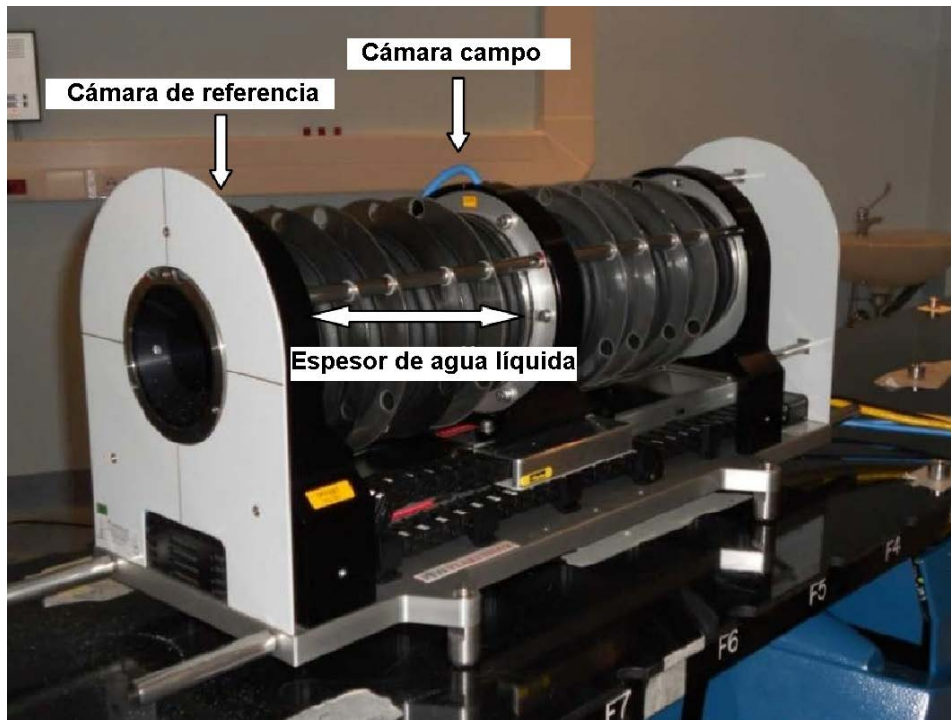


Figura 3.2: Peakfinder. Figura extraída de [14].

- $S_{agua/aire}$ el cociente de los poderes de frenado másicos de colisión agua-aire (el poder de frenado es la pérdida de energía por unidad de camino recorrido, ver sección 4.2);
- W_{aire} la energía media necesaria para generar un par iónico en aire;
- p la corrección por las perturbaciones que genera la presencia de la cámara de ionización en el interior del fantoma de agua.

Para las mediciones de dosis absoluta se usan las cámaras de ionización tipo cilíndricas Farmer, como la de la figura 3.1. Para protones e iones pesados, el uso de cámaras plano-paralelas en la dosimetría de referencia, genera un error mayor en el cálculo de dosis, así que se recomienda el uso de cámaras cilíndricas; solo en el caso de haces con SOBP estrecho, son apropiadas las cámaras plano-paralelas.

3.2. Incertidumbre en la determinación de la dosis absorbida en condiciones de referencia

Tenemos que considerar la incerteza introducida en el proceso de calibración de la cámara ($\Delta N_{D,w}$) y las incertezas producto de la calibración del haz por parte del usuario ($\Delta k_{Q,Q_0}$ y Δz_{ref}). Como ya mencionamos con anterioridad, los factores que introducen mayor error son los stopping power ratio.

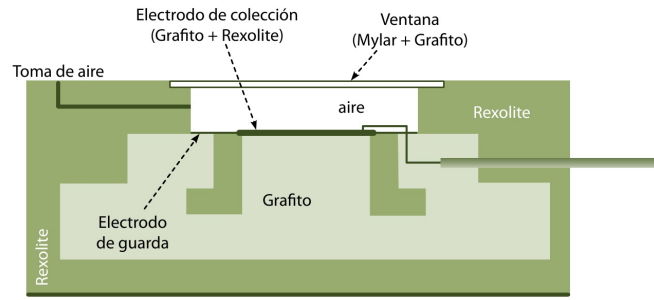


Figura 3.3: Cámara de ionización plano-paralela. Figura extraída de [5].

Para un detalle de los valores estimados de las incertezas en los distintos factores que intervienen en el cálculo de la dosis física, remitirse a [11].

3.3. Dosimetría relativa

En la medición de la curva de dosis en profundidad y la determinación del pico de Bragg de un haz delgado o "pencil beam", se utiliza una columna de agua Peakfinder (tanque sellado, lleno de agua) de espesor variable, junto con dos cámaras de ionización planas Bragg Peak llenas de aire: una ubicada en el ingreso (cámara de referencia) y otra en la salida (cámara campo) (figura 3.2). Las cámaras planas son más adecuadas debido al gran gradiente de dosis que tiene lugar en la medición de las curvas de Bragg. Un electrómetro de dos canales recepta las señales eléctricas de las cámaras al medir la tensión de polarización en el interior de las mismas [14].

Para obtener la dosis en función de la profundidad a partir de la distribución de la densidad de ionización medida dentro de la cámara, se multiplica la carga o la corriente medida en cada profundidad (z), por el factor de perturbación en z (para el caso de protones y de iones pesados se le asigna el valor 1 debido a la carencia de información); y por el stopping power ratio ($S_{agua,aire}$), dependiente de la profundidad. Ver sección 4.2.

Además de los perfiles de dosis en profundidad, es de gran interés en radioterapia tener conocimiento de los perfiles transversales del haz y de la penumbra de los campos de radiación (ver sección 1.4); para tal fin, el uso de cámaras de ionización plano-paralelas es más adecuado tanto para protones como para iones pesados. Por otro lado, para mediciones en el SOBP se pueden usar cualquiera de los dos tipos de cámara.

Los equipos utilizados en el comisionamiento y la medición de haces de protones e iones de carbono son:

- Cámaras de ionización. Tenemos de tipo cilíndrico, o plano paralelas (ver sección 3.1);

- Electrómetro y fuente de alimentación que suministra la tensión de colección a la cámara de ionización;
- Fantomas o maniqués de agua (o de un material equivalente al agua, es decir, con sus mismas propiedades de absorción y dispersión).

Capítulo 4

Poder de frenado y Cociente de poderes de frenado

El perfil de deposición de dosis de iones, favorable en radioterapia, se debe a las características de las interacciones electromagnéticas y nucleares de los proyectiles con el medio: la pérdida de energía de los iones al atravesar la materia, se debe fundamentalmente a las interacciones coulombianas con los electrones atómicos (contribución alta), como así también con los núcleos positivos (contribución pequeña, solo relevante a bajas energías del ion). La magnitud que permite cuantificar estas pérdidas de energía es el **Poder de Frenado** (Stopping Power), S , definido como la energía perdida por el proyectil (dE), por unidad de camino recorrido (dz):

$$S = -\frac{dE}{dz} \quad (4.1)$$

Distinguimos el *Stopping electrónico* (debido a la interacción con los electrones) del *Stopping nuclear* (debido a la interacción con los núcleos): $S = S_{electrónico} + S_{nuclear}$.

Para las altas energías de interés en hadronterapia, $S_{electrónico}$ domina sobre el nuclear (ver figura 4.1); por esta razón, en el presente trabajo ignoraremos las reacciones nucleares entre la partícula y los núcleos objetivo, restringiéndonos al estudio del stopping power electrónico únicamente.

4.1. Cálculo del poder de frenado

Basado en la primer aproximación de Born (teoría cuántica de scattering), en 1930 Bethe propone la siguiente expresión para el stopping power [27]:

$$S = \frac{4\pi e^4 Z_p^2 n_e}{m_e v^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) \right] \quad (4.2)$$

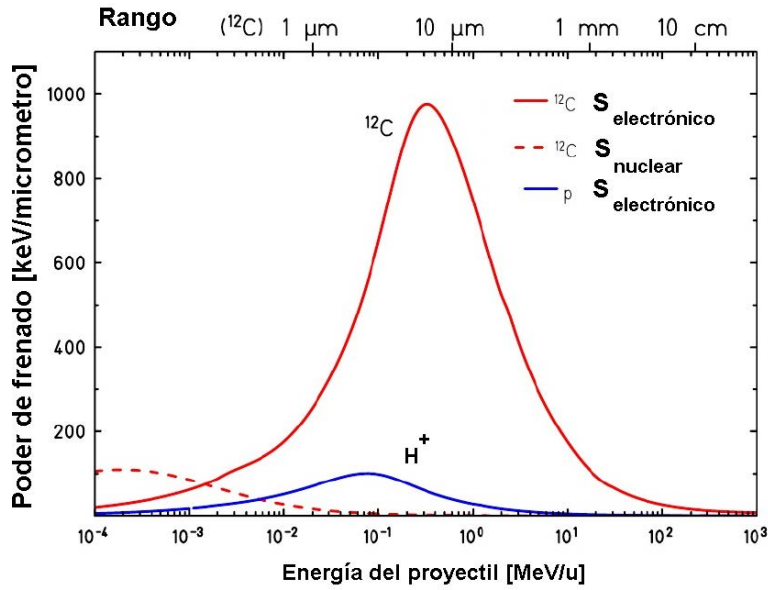


Figura 4.1: Contribuciones electrónica y nuclear al stopping power. Figura extraída de [7]

donde Z_p es la carga del proyectil, v su velocidad, n_e es la densidad electrónica del medio, e y m_e son la carga y la masa del electrón respectivamente, e I el valor medio del potencial de ionización de blanco. Como puede observarse en esta fórmula, el poder de frenado presenta una dependencia con la carga del proyectil al cuadrado, independizando los resultados del signo de la carga. Además, a energías de impacto intermedias y bajas y al aumentar el estado de carga del proyectil, varios factores influyen el valor del stopping power. Deben entonces introducirse correcciones a la fórmula anterior. La expresión más general, conocida como aproximación de Bethe-Bloch es [28]:

$$\begin{aligned}
 S &= \frac{\kappa Z_m}{\beta^2} Z_p^2 L(\beta) \\
 &= \frac{\kappa Z_m}{\beta^2} Z_p^2 \left[L_0(\beta) + Z_p L_1(\beta) + Z_p^2 L_2(\beta) + \dots \right]
 \end{aligned}
 \tag{4.3}$$

donde Z_m es el número atómico del medio, $\beta = v/c$ la velocidad relativa del proyectil y $\kappa = 4\pi r_0^2 m_e c^2$, con $r_0 = e^2/m_e c^2$, el radio de Bohr para el electrón.

El factor $L(\beta)$ es llamado *número de stopping*. Los factores que preceden al número de stopping permiten describir el comportamiento grosero de los procesos de transferencia de energía, mientras que en $L(\beta)$ se introducen correcciones que tienen en cuenta los detalles finos. A continuación se describen los términos que componen al *número de stopping*:

- El primer término, es el número de stopping primario:

$$\begin{aligned}
 L_0 &= \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 \right] - \frac{C}{Z_m} - \ln \langle I \rangle - \frac{\delta}{2} \\
 &= f(\beta) - \frac{C}{Z_m} - \ln \langle I \rangle - \frac{\delta}{2}
 \end{aligned}
 \tag{4.4}$$

- en $f(\beta)$ se condensa toda la dependencia con la velocidad de la partícula;
 - $\langle I \rangle$, es el valor medio del potencial de ionización del medio. Como veremos mas adelante, el término dependiente de $\langle I \rangle$ tiene gran influencia en el valor del cociente de poderes de frenado y constituye la mayor fuente de incerteza.
 - la corrección por capa $\frac{C}{Z_m}$ es importante a bajas energías y está relacionado con la estructura interna de los átomos blanco;
 - la corrección por densidad $\frac{\delta}{2}$, importante a energías ultra relativistas, contempla los efectos de polarización del medio sólido, responsables de la reducción del stopping power. Para las energías que son de interés en radioterapia, la corrección por el efecto densidad es despreciable; ver tabla (2.12) de [30] (esta corrección es grande para proyectiles cuya energía cinética es del orden o mayor que su energía en reposo: para protones la energía en reposo vale $m_p c^2 = 938,272046 MeV$ y para iones de carbono C^{6+} , es $6 \times m_p c^2 + 6 \times m_n c^2 = 6 \times 938,272046 MeV + 6 \times 939,565379 MeV = 7,991 GeV$, ver [29]).
- El segundo término de la ecuación 4.3, $Z_p L_1$ es la corrección de Barkas, la cual aporta la dependencia con el signo de la carga del proyectil y tiene importancia decreciente a medida que aumenta su energía.
 - Por último, el tercer término de la ecuación 4.3, $Z_p^2 L_2$ es la corrección de Bloch, que contempla las interacciones ion-electrón con parámetros de impacto altos, cuya contribución es importante a muy bajas energías.

Debido a la dependencia del stopping power con la velocidad del proyectil, se sigue que la densidad de energía depositada por el mismo se hace máxima al final de su recorrido, donde su velocidad es próxima a cero. Este máximo de la tasa de pérdida de energía es el que determina la posición del pico de Bragg.

Es de utilidad cuando se quiere estudiar el efecto local de la radiación, distinguir las colisiones que depositan energía localmente, de las que transportan energía lejos de la traza del ion primario (electrones delta). Definimos el **stopping power restringido**, como aquel que incluye las colisiones donde se transfiere sólo una cierta cantidad de energía; más precisamente, es el stopping power que no considera electrones δ con energía superior a cierta energía de umbral Δ . Esta cantidad viene de la mano con la definición de LET, introducida en la sección 1.5.3. Básicamente LET y SP restringido representan la misma cantidad: cuando queremos hablar a cerca de la deposición de dosis, usamos

LET, que se enfoca en la energía absorbida por el medio; mientras que S se refiere a la pérdida de energía del proyectil.

En general, para minimizar la dependencia del stopping power con el medio, se usa el **stopping power másico**, que se obtiene dividiendo el stopping power S por la densidad del medio: $\frac{1}{\rho}S$.

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) es el organismo encargado de establecer normas internacionales para los valores de las cantidades que intervienen en radioterapia. Los valores tabulados para el stopping power másico en los reportes ICRU 49 (protones y partículas α [30]) y 73 (iones de litio a argón [31]) han sido calculados utilizando la fórmula de Bethe-Bloch (ecuación 4.3), con parámetros de ajuste a valores medidos sobre blancos gaseosos y sólidos. Para el caso del agua los valores recomendados en ICRU Report 73 han sido modificados teniendo en cuenta variaciones en los potenciales de ionización para las fases líquida y vapor [32].

Fracciones de carga

En su recorrido los iones experimentan múltiples mecanismos de pérdida de energía al atravesar la materia. Los dominantes en el rango de energías de interés (de $1MeV/u$ hasta $400MeV/u$):

- Excitación: $X^{q+} + A \longrightarrow X^{q+} + A^*$
- Ionización de n electrones del blanco: $X^{q+} + A \longrightarrow X^{q+} + A^{n+} + ne^-$
- Captura de s electrones del blanco: $X^{q+} + A \longrightarrow X^{(q-s)+} + A^{s+}$

entre otros; donde X^{q+} representa el ion de carga $q > 0$ y A es el blanco. El asterisco indica excitación electrónica (excitaciones de estados moleculares vibracionales y rotacionales no tienen relevancia en el rango de altas energías de interés en el presente trabajo) [3].

Como resultado de la captura, se obtienen nuevos proyectiles con diferentes estados de carga (iones con electrones ligados también llamados *iones vestidos*). En interacciones sucesivas con las moléculas del medio, estos *iones vestidos* pueden a su vez ionizarse (proceso conocido como pérdida electrónica o *electron loss*). Si se miden las fracciones de las partículas del haz con distintos estados de carga en función de la energía, se observa que no varían en el tiempo (equilibrio de carga). Las interacciones en los diferentes estados de carga influenciará el valor del poder de frenado total:

$$\bar{S} = f(X^{q+})S^{q+} + \sum_{i=1}^q f(X^{(q-i)+})S^{(q-i)+} \tag{4.5}$$

donde $f(X^{(q-i)+})$ representan las distintas fracciones de carga $(q - i)$ que componen el haz; S^i son los stopping power electrónicos para un haz formado íntegramente por la especie iónica i

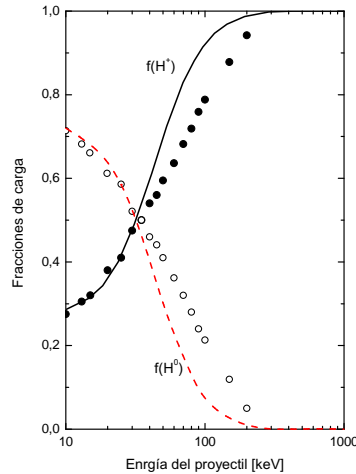


Figura 4.2: Fracciones de carga para impacto de protones. Figura extraída de [33]

Las fracciones de carga en el equilibrio ($\sum_{i=0}^q f(X^{(q-i)+}) = 1$), están relacionadas con las secciones eficaces de captura electrónica (σ^C) y pérdida electrónica (σ^p), del siguiente modo:

Captura electrónica:

$$f(X^{q+}) = \frac{\sigma^p}{\sigma^p + \sigma^c} \quad (4.6)$$

Pérdida electrónica:

$$f(X^{(q-s)+}) = \frac{\sigma^{c_s}}{\sigma^p + \sigma^c} \quad (4.7)$$

Así pues, teniendo conocimiento de las probabilidades de ocurrencia de los distintos procesos de interacción, es decir de las secciones eficaces totales de captura electrónica ($\sigma^C = \sum_{s=1}^q \sigma^{c_s}$ donde σ^{c_s} es la sección eficaz de captura de s electrones) y pérdida electrónica (σ^p), es posible conocer la composición del haz.

Consideremos como ejemplo, el caso de impacto de protones sobre vapor de agua. Los proyectiles incidentes pueden capturar electrones y así, ser neutralizados; a su vez los átomos neutros pueden experimentar pérdida de electrones, convirtiéndose nuevamente en protones. La composición del haz es, pues, una mezcla de hidrógeno neutro (H^0) y protones (H^+) [34]. Para las altas energías involucradas en hadronterapia (lejos de la región del pico de Bragg), la sección eficaz de captura electrónica es mucho menor a la sección eficaz de ionización; esto se traduce en fracciones de carga despreciables para H^0 (ver figura 4.2), y entonces el haz estará constituido por partículas en estado inicial de carga únicamente. Para haces de C^{6+} no existen datos publicados sobre fracciones de carga en equilibrio en función de la energía. Por razones de simplicidad se tomará la fracción correspondiente a la carga $Z_p = 6$, lo que limita el análisis de resultados a la región de altas energías del proyectil.

4.1.1. Secciones eficaces de stopping

La **sección de stopping electrónico** es una cantidad muy útil a la hora de describir la pérdida de energía de las partículas al atravesar un medio; siguiendo la notación de ICRU [30], la denotamos ϵ . Puede evaluarse en términos de la sección eficaz diferencial por medio de:

$$\epsilon = \int E \left(\frac{d\sigma}{dE} \right) dE \quad (4.8)$$

donde la integral cubre todas las posibles transferencias de energía E , incluyendo tanto el espectro continuo como el discreto; más precisamente, viene dado por [34]:

$$\begin{aligned} \epsilon &= \epsilon_{excitación} + \epsilon_{captura} + \epsilon_{ionización} + \dots etc \\ &= \sum_{f=1}^{+\infty} \left(\Delta E_{if}^E \sigma_{if}^E + \Delta E_{if}^C \sigma_{if}^C \right) + \int_0^{+\infty} dE_k \Delta E_{ik}^I \frac{d\sigma_{ik}^I}{dE_k} \end{aligned} \quad (4.9)$$

donde los supraíndices I , C y E indican ionización, captura y excitación electrónica; $\Delta E_{if}^E = E_f - E_i$, $\Delta E_{if}^C = E_f + \frac{1}{2}v^2 - E_i$ y $\Delta E_{ik}^I = E_k - E_i$, son las energías entregadas por el proyectil en cada uno de los procesos. σ_{ik}^I , σ_{ik}^C y σ_{ik}^E las respectivas secciones eficaces. Como vimos en el análisis de las fracciones de carga, serán relevantes en el cálculo del poder de frenado, las contribuciones debidas a la excitación electrónica y a la ionización:

$$\begin{aligned} \epsilon &= \epsilon_{excitación} + \epsilon_{ionización} \\ &= \sum_{f=1}^{+\infty} \Delta E_{if}^E \sigma_{if}^E + \int_0^{+\infty} dE_k \Delta E_{ik}^I \frac{d\sigma_{ik}^I}{dE_k} \end{aligned} \quad (4.10)$$

Sin embargo, si se quiere estudiar la deposición de la energía en la zona del pico de Bragg, no sólo debe tenerse en cuenta la captura electrónica simple, sino también procesos multielectrónicos (especialmente importantes al aumentar la carga del proyectil incidente), muchos de los cuales aún no han podido ser medidos ni descritos excitosamente por modelos teóricos de la mecánica cuántica debido a la alta complejidad involucrada.

La sección de stopping electrónico tiene dimensiones de energía por área. Su relación con el stopping power másico (en $MeV.cm^2/gr$) es [30]:

$$\epsilon(E_0) = 10^{21} \left(\frac{M_m}{N_A} \right) \frac{1}{\rho} S_{electrónico}(E_0) \quad (4.11)$$

en unidades de $10^{-15} eV.cm^2$; donde E_0 es la energía cinética inicial del proyectil, M_m es la masa molar del medio en $[gr.mol^{-1}]$ y $N_A = 6,0221367 \times 10^{23} [mol^{-1}]$ es el número de Avogadro.

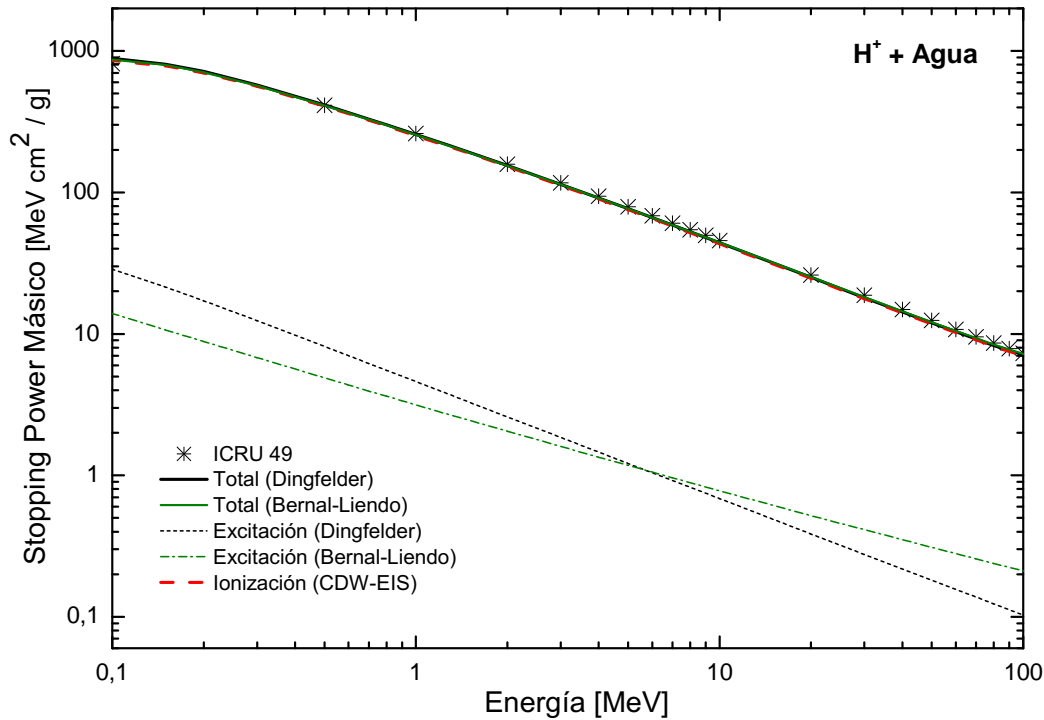


Figura 4.3: Poder de frenado másico para protones en agua.

4.1.2. Resultados

En las figuras 4.3 y 4.4 se presentan valores del poder de frenado másico para agua líquida por impacto de protones e iones de carbono, en función de la energía de incidencia (en MeV/u) calculados de acuerdo a la fórmula 4.10 (Modelo Teórico). En el Modelo Teórico (MT) introducido en esta Tesina, el término del stopping debido a la ionización es calculado en base a las secciones eficaces CDW-EIS (ver sección 2.2.2), mientras que el relacionado a la excitación electrónica es obtenido a partir de las secciones eficaces de excitación utilizando dos modelos diferentes: el de Dingfelder y el de Bernal-Liendo (ver sección 2.2.2). En ambas figuras se muestran los términos correspondientes a las contribuciones de ionización y excitación y el valor total (suma). Como puede observarse, el stopping de excitación calculado utilizando Dingfelder o Bernal-Liendo presentan comportamientos diferentes en función de la energía del proyectil. Como se vio en el Capítulo 2, las secciones eficaces correspondientes a excitación electrónica provienen de ajustes semiempíricos de valores experimentales obtenidos por impacto de fotones y electrones. Para una mejor descripción de estos procesos por impacto de iones (para los que son escasos los datos experimentales) deben desarrollarse modelos teóricos de la mecánica cuántica que consideren los potenciales coulombianos de las partículas que intervienen en la colisión. En el marco de esta Tesina, teniendo en cuenta que su contribución al valor del stopping power total es del orden del 3%, las SEE serán calculadas en lo que sigue según

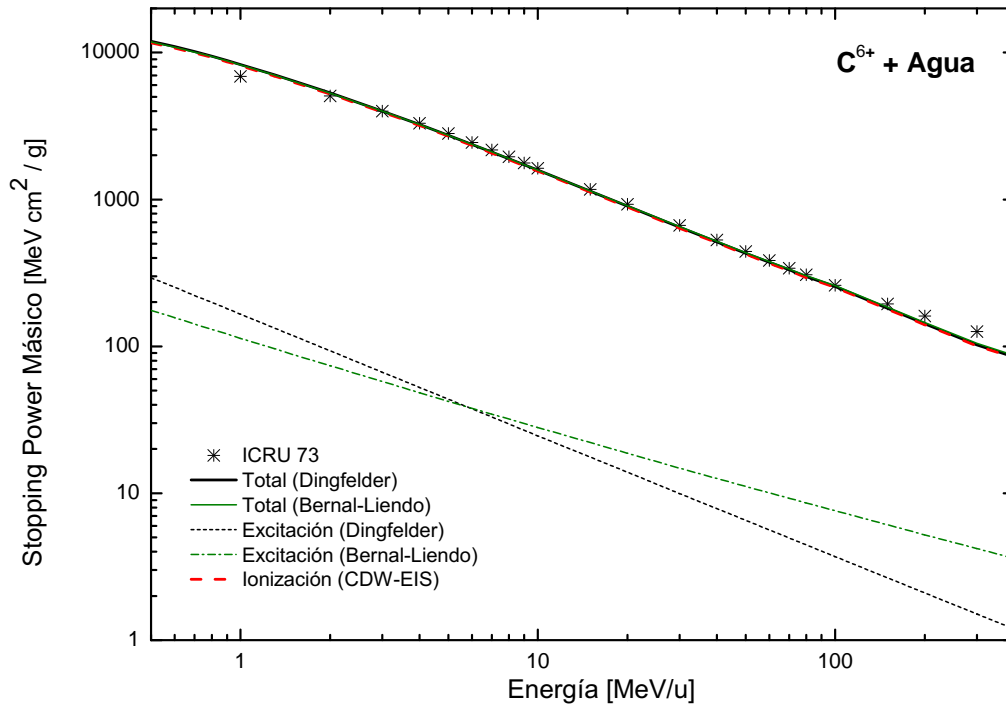


Figura 4.4: Poder de frenado másico para iones de carbono en agua.

Dingfelder para el caso de agua líquida.

En estas figuras se observa un muy buen acuerdo entre el MT y valores recomendados por ICRU ([30] y [32]) en el rango de energías consideradas, validando el modelo teórico y las aproximaciones realizadas. Para el caso de iones de carbono C^{6+} se observa una discrepancia a energías menores a 2 MeV/u, debido a que no se han considerado los procesos de captura electrónica, importantes para estas energías de impacto y carga del proyectil.

En las figuras 4.5 y 4.6, observamos los valores del poder de frenado para impacto de protones e iones de carbono en nitrógeno molecular (N_2), oxígeno molecular (O_2) y aire. Considerando que el aire es una mezcla de cuyos gases principales componentes son nitrógeno (76 %) y oxígeno (24 %), S_{aire} se ha calculado del siguiente modo:

$$S_{aire}^{MT} = 0,76 \cdot S_{N_2}^{MT} + 0,24 \cdot S_{O_2}^{MT} \quad (4.12)$$

En las figuras se muestran las contribuciones de la excitación e ionización al stopping total. Las SEE son calculadas de acuerdo al formalismo de Green y Stolarski (ver sección 2.2.1); mientras que las SEI intervinientes son calculadas utilizando el modelo de onda distorsionada (ver sección 2.2.2). El stopping power másico de excitación electrónica representa aproximadamente el 3 % del stopping power total.

Tal como se ha visto para el caso del agua, el acuerdo entre el MT y los valores recomendados es

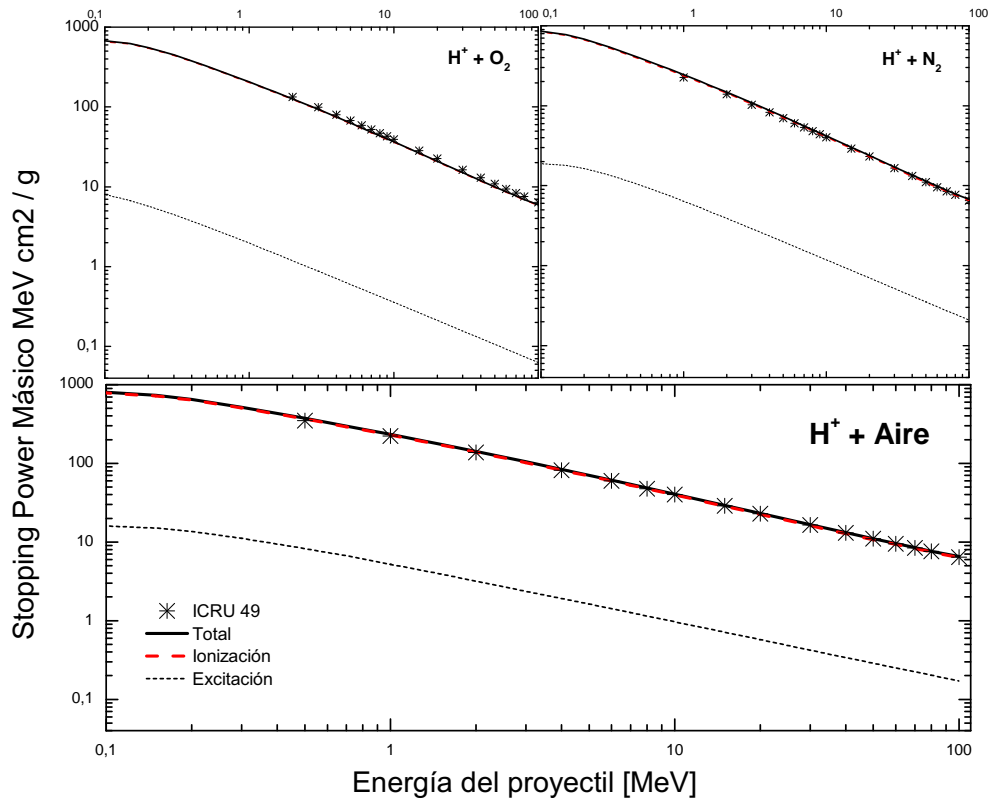


Figura 4.5: Poder de frenado para el impacto de protones en oxígeno molecular, nitrógeno molecular y aire.

muy bueno para los tres gases.

4.2. Cociente de poderes de frenado

Como ya hemos mencionado, el cociente de poderes de frenado ($S_{agua,aire}$) es el parámetro físico que aporta mayor incerteza en el cálculo de dosis. En la presente sección abordaremos el cálculo de este parámetro utilizando diferentes aproximaciones existentes en la literatura, y un modelo propuesto en el marco de esta tesina.

4.2.1. Definición

La colección de informes técnicos TRS-398 de la IAEA (International Atomic Energy Agency) [11], cuyos Códigos de Práctica tienen como objetivo brindar recomendaciones prácticas para la aplicación de la radioterapia con distintos tipos de radiación, define el cociente de poderes de frenado agua-aire para un haz monoenergético genérico, como:

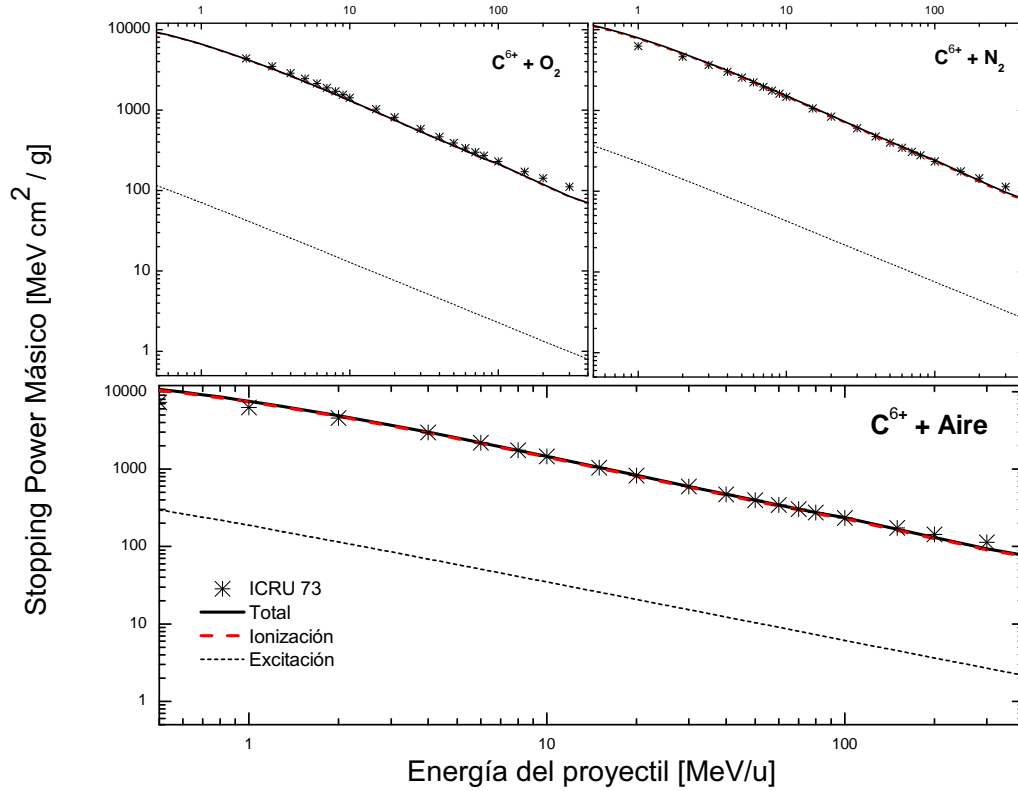


Figura 4.6: Poder de frenado para el impacto de iones de carbono en oxígeno molecular, nitrógeno molecular y aire.

$$S_{agua,aire}(\vec{r}) = \frac{\sum_i \int_0^{E_{max}} \Phi_{E,i,agua}(\vec{r}) \cdot (S_i(E)/\rho)_{agua} dE}{\sum_i \int_0^{E_{max}} \Phi_{E,i,agua}(\vec{r}) \cdot (S_i(E)/\rho)_{aire} dE} \quad (4.13)$$

donde $(S_i(E)/\rho)_m$ es el poder de frenado másico en la energía E para la partícula i en el medio m y $\Phi_{E,i}$ es la distribución de fluencia de energía de la partícula i en función de la profundidad; ver [11]. Esta definición permite obtener $S_{agua,aire}$ en función de la profundidad de penetración en agua.

El espectro de energía $\Phi_{E,i,agua}(\vec{r})$ de todas las partículas que componen el haz a una profundidad r es muy difícil de obtener, y el cálculo del cociente de poderes de frenado puede llevarse a cabo sólo bajo ciertas simplificaciones.

Para nuestro análisis posterior, será de utilidad introducir el concepto de **Rango** de una partícula, R , que se define como la profundidad de penetración de la misma en un determinado medio. Conocido el stopping power de la partícula de energía inicial E_0 , la longitud del camino recorrido puede calcularse del siguiente modo:

$$R(E_0) = \int_{E_0}^0 \left(-\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (4.14)$$

en la *aproximación de frenado continuo*, (CSDA por sus siglas en inglés: continuous slowing down approximation) que consiste en suponer que la pérdida de energía varía linealmente con la distancia recorrida; esto constituye una buena aproximación debido a la pequeña dispersión lateral que experimentan los haces de iones de carbono al atravesar la materia. Para iones pesados es aproximadamente igual al rango promedio, debido a que estos viajan prácticamente en línea recta, sufriendo sólo una pequeña dispersión (ver sección 1.4). Sin embargo para el caso de electrones, esta aproximación no es buena, sobre todo en la zona de baja energía.

Para un haz de partículas, R se define como la distancia para la cual se han frenado la mitad de partículas del haz inicial. Vale la pena destacar que esta definición supone conocida la fluencia de partículas, y no la distribución de dosis, que es lo que se mide usualmente... el vínculo entre estos dos conceptos lo constituye la definición de $R = d_{80}$, la distancia a la cual la dosis cae al 80 % de su máximo [8].

4.2.2. Modelos semiempíricos y códigos de transporte de partículas

Con el objetivo de tener en consideración la fluencia en energía debido a varios tipos de partículas que componen el haz, se usan los *códigos de transporte de partículas*, que pueden simular la interacción y propagación de los proyectiles en la materia.

- Modelo IAEA (válido para protones)

Basado en un ajuste de los resultados del código Monte Carlo PETRA para haces de protones, el cual considera el transporte del haz primario, de electrones secundarios generados y los procesos nucleares inelásticos, según la teoría de la cavidad de Spencer-Attix; la IAEA propone la siguiente ley:

$$S_{agua,aire}^{IAEA} = a + b.R_{res} + \frac{c}{R_{res}} \quad (4.15)$$

Los valores de las constantes son: $a = 1,137$, $b = -4,3,10^{-5}$ y $c = 1,84,10^{-3}$. Aquí, R_{res} es usado como índice para caracterizar la calidad del haz: llamamos **rango residual** (en gr/cm^2) en la profundidad z , a $R_{res} = R_p - z$, donde R_p es el **rango práctico**, definido como la profundidad en la que la dosis absorbida más allá del pico de Bragg individual o extendido, cae al 10 % de su valor máximo. En la figura 4.7, se muestra el rango residual y práctico para el caso de un pico de Bragg de haces de protones.

Para el caso de iones pesados, el transporte de partículas generadas es extremadamente complejo, especialmente en la zona del pico de Bragg donde dominan procesos multielectrónicos

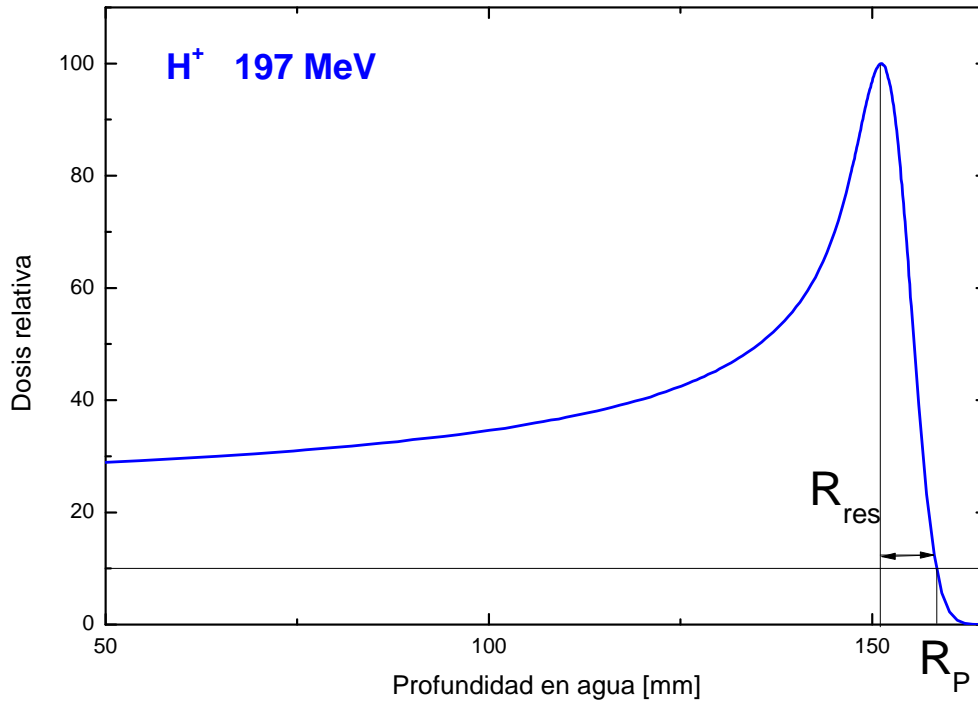


Figura 4.7: Rango residual y rango práctico para una haz de protones. La distribuciones de dosis en profundidad han sido medidas en las instalaciones del CNAO, Pavia, Italia.

y nucleares. Luego, para abordar la dosimetría de este tipo de partículas la IAEA adopta un valor constante $S_{agua,aire}^{IAEA} = 1,13$ basado en valores obtenidos al hacer el cociente entre S_{agua} y S_{aire} según datos de ICRU y de valores obtenidos a partir de distintos códigos computarizados (válidos a altas energías del proyectil) cuyos valores caen dentro del intervalo de 1,12 a 1,14. La incertidumbre estimada es del 2%.

Otros autores, han desarrollado expresiones analíticas para $S_{agua,aire}$, aproximándolo como el valor del cociente entre los poderes de frenado en agua y en aire:

$$S_{agua,aire} \approx \frac{(S(E)/\rho)_{agua}}{(S(E)/\rho)_{aire}} \quad (4.16)$$

Como puede verse, esta aproximación presenta una dependencia con la energía de incidencia del ion y no con la profundidad de penetración, siendo válida en el canal de entrada, a altas energías de impacto, donde no ocurre fragmentación y el haz puede considerarse monoenergético. A continuación se describen distintos modelos basados en la ecuación 4.16.

- Modelo de Lühr (válido para protones e iones de carbono)

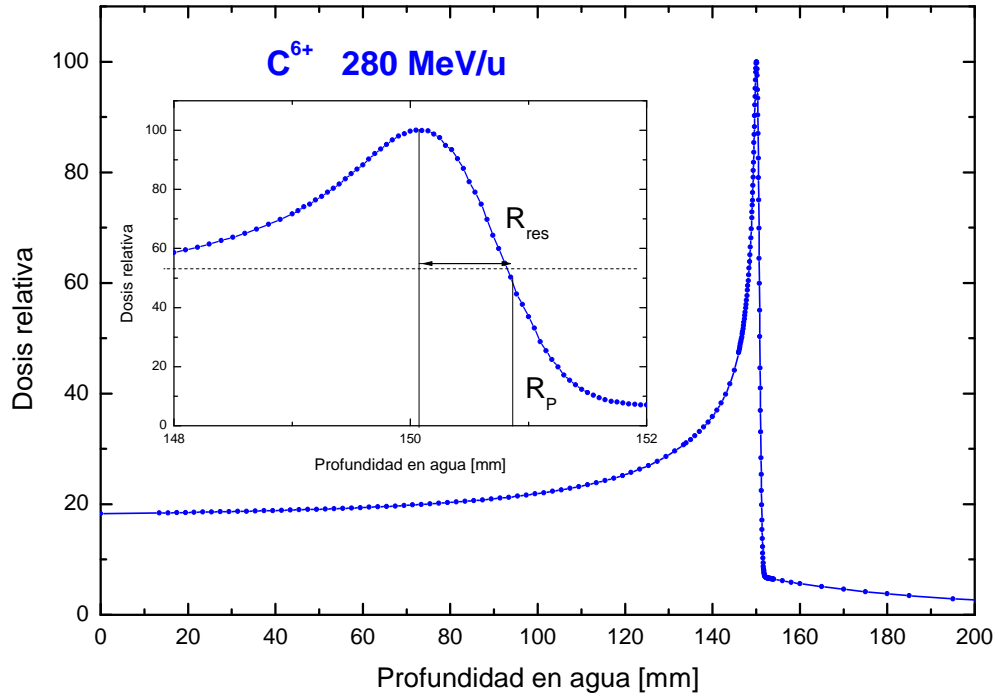


Figura 4.8: Rango residual y rango práctico para una haz de iones de carbono C^{6+} . La distribuciones de dosis en profundidad han sido medidas en las instalaciones del CNAO, Pavia, Italia.

Basándose en la formulación de Bethe-Bloch para calcular los poderes de frenado de agua y aire, Lühr y colaboradores [35] proponen una expresión en función de la profundidad de penetración z , reemplazando la dependencia en energía media del ion por la siguiente aproximación:

$$E(z; E_0, R_p) = E_0 \left(1 - \frac{z}{R_p}\right)^{1/k} \quad (4.17)$$

donde E_0 es la energía inicial de las partículas primarias (ver [36]). Se tiene entonces:

$$S_{agua,aire}^{Lühr}(z) = 1,11195 \frac{\ln(E_0/I_{agua}) + 1/k \cdot \ln(1 - z/R_p) + 7,6863}{\ln(E_0/I_{aire}) + 1/k \cdot \ln(1 - z/R_p) + 7,6863} \quad (4.18)$$

Notemos que la fórmula de Lühr no está definida para todas las profundidades de penetración, sino que describe el $S_{agua,aire}$ sólo hasta $z = R_p$, que es punto en el cual el argumento del logaritmo se anula.

Para haces de iones de carbono el rango práctico se toma como la profundidad en la cual la dosis cae al 50 % del máximo; en la figura 4.8 tenemos el rango residual y práctico para el caso de un pico de Bragg de haces de iones de carbono.

- Modelo Sánchez-Pacerisa (válido para iones de carbono)

En un trabajo reciente [37], mide indirectamente $S_{agua,aire}$ para haces de iones de carbono, a partir de los corrimientos de los perfiles de dosis en agua que se producen al variar el espesor de aire z_{gap} atravesado por el haz. A partir de estos corrimientos es posible calcular $S_{agua,atm}$ vía:

$$S_{agua,atm}(E) = \frac{1}{\rho_{agua}} \left(\frac{z_{agua}}{z_{gap}\rho_{atm}} \right)^{-1} \quad (4.19)$$

donde z_{agua} es el espesor equivalente en agua del gap de aire.

Luego los valores de $S_{agua,aire}$ son:

$$S_{agua,aire}^{EXP}(E) = \frac{1 - \rho_{vap}/\rho_{atm}}{(S_{agua,atm})^{-1} - S_{vap,agua} \cdot \rho_{vap}/\rho_{atm}} \quad (4.20)$$

donde $S_{vap,agua} = 1,015$ para todas las energías consideradas.

En los desarrollos teóricos involucrados en la determinación experimental indirecta de $S_{agua,aire}^{EXP}$, se fijó $I_{agua} = 78eV$ (de acuerdo a valores recomendados), mientras que I_{aire} se tomó como parámetro de ajuste.

El mismo autor en [38] usa el código FLUKA para estudiar la influencia de la elección del umbral de energía Δ de los electrones delta, en el cálculo del $S_{agua,aire}$ para iones de carbono y propone un ajuste semiempírico de los resultados en función del rango residual (MSP):

$$S_{agua,aire}^{MSP}(R_{res}) = \begin{cases} 1,145 & \text{si } R_{res} \leq 0 \\ 1,145 - 10^{-3} \ln(R_{res}) & \text{si } R_{res} > 0 \end{cases} \quad (4.21)$$

- Modelo Teórico (MT) (válido para protones e iones de carbono)

El Modelo Teórico propuesto en el marco de la presente Tesina se basa en la aproximación dada por la ecuación 4.16, en la que los poderes de frenado de agua y aire son calculados como se ha descrito en la sección 4.1.

$$S_{agua,aire}^{MT}(E) = \frac{(S(E)/\rho)_{agua}^{MT}(E)}{(S(E)/\rho)_{aire}^{MT}(E)} \quad (4.22)$$

- ICRU (válido para protones e iones de carbono)

$S_{agua,aire}^{ICRU}(E)$ se basa en la aproximación dada por la ecuación 4.16, en la que los poderes de frenado de agua y aire son tomados de las tablas de ICRU Report 49 para el caso de protones y de ICRU Report 73 (y errata) para el caso de iones de carbono.

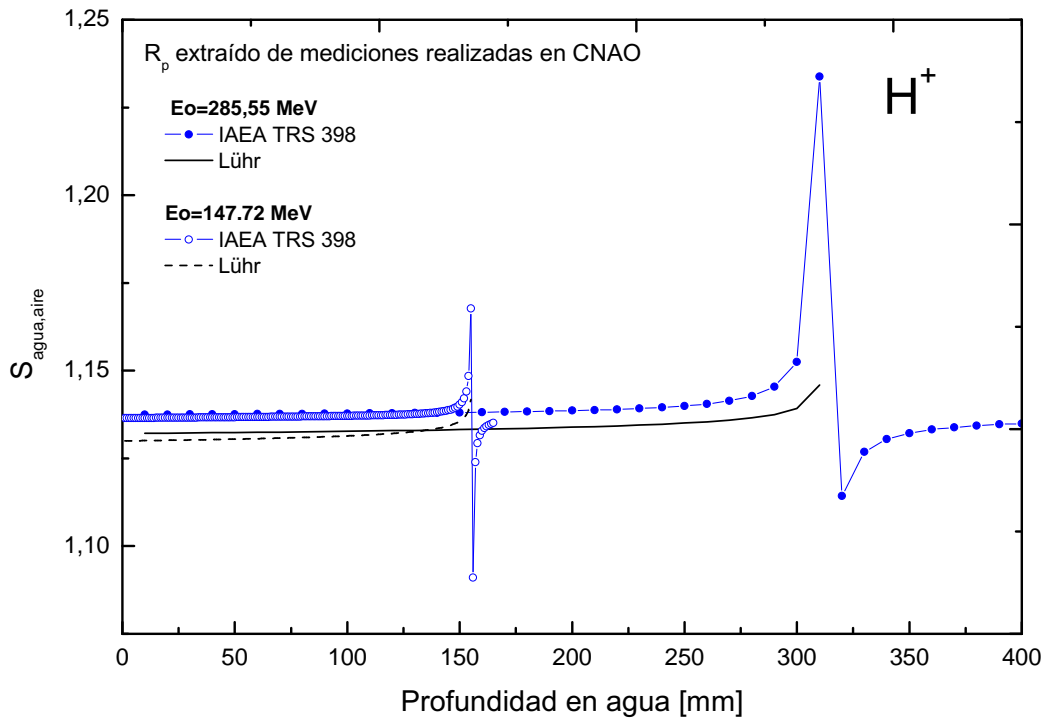


Figura 4.9: Comparación de los valores del cociente de poderes de frenado agua-aire para haces de protones calculados con la fórmula de Lühr, y con el ajuste de la IAEA.

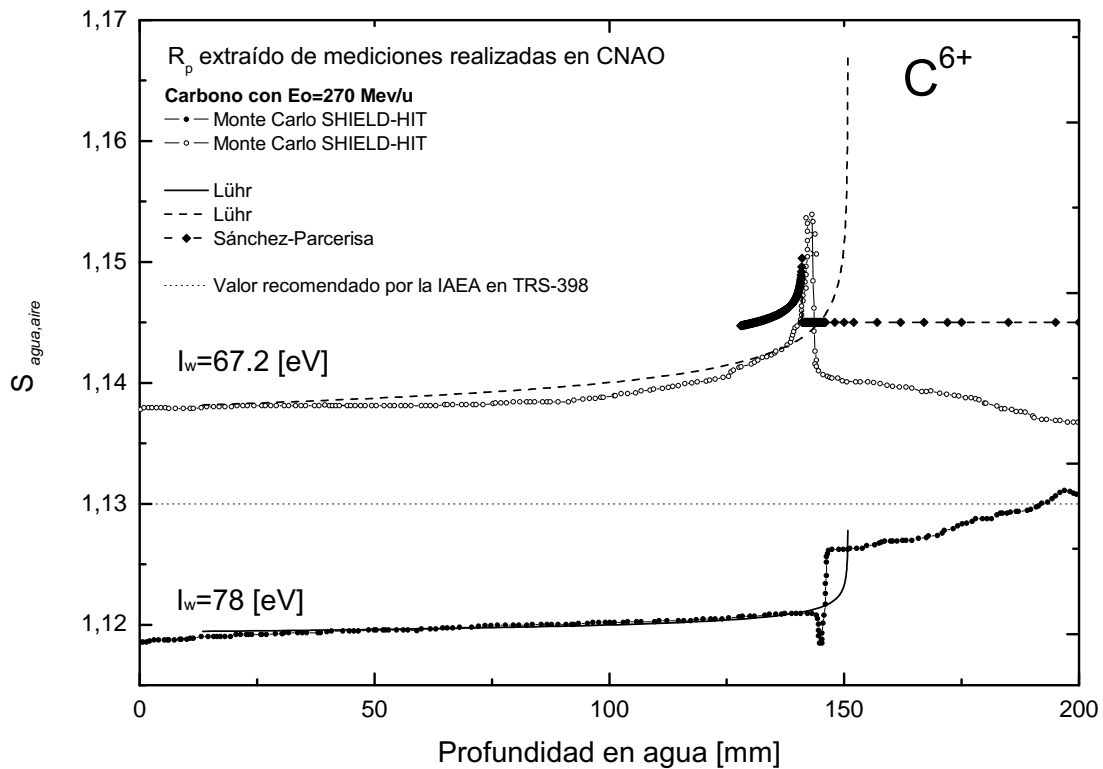


Figura 4.10: Código Monte Carlo SHIELD-HIT, fórmula de Lühr y fórmula de Sánchez Parcerisa en función de la profundidad para haces de iones de carbono.

4.2.3. Análisis de Resultados

En la figura 4.9 se comparan los valores de $S_{agua,aire}$ calculados según los modelos de Lühr y de IAEA para el caso de protones. Los valores de entrada (rango práctico) de las fórmulas 4.15 y 4.18 han sido obtenidas a partir de las mediciones de dosis en profundidad, llevadas a cabo en el CNAO. Como se observa, ambas aproximaciones presentan un muy buen acuerdo en la región del plateau, difiriendo en menos del 1 %. Los valores de potencial de ionización para agua y aire utilizados en 4.18 son $I_{agua} = 75$ [eV] e $I_{aire} = 85,7$ [eV] de acuerdo a valores recomendados en ICRU Report 49.

El comportamiento del cociente de poderes de frenado en función de la profundidad de penetración para el caso de iones de carbono, se muestra en la figura 4.10. Se comparan el código Monte Carlo SHIELD-HIT (que va calculando el $S_{agua,aire}$ durante el transporte) y el ajuste de Lühr, con la fórmula de Sánchez Parcerisa (MSP). Aquí se pone de manifiesto la fuerte dependencia del valor del $S_{agua,aire}$ con los potenciales de ionización elegidos. Se observa, además, que en la región del pico de Bragg las diferencias entre los modelos semiempíricos y el valor constante propuesto por IAEA difieren en porcentajes mayores a los aceptados en radioterapia actualmente, mostrando la necesidad de continuar investigando en ese sentido.

En las figuras 4.11 y 4.12 se muestran los cocientes de poderes de frenado en función de la energía del proyectil, para impacto de protones e iones de carbono respectivamente. En ellas se comparan todas las aproximaciones descritas previamente. Para analizar la influencia de la excitación electrónica en el MT, se ha calculado también el cociente de poderes de frenado considerando sólo la ionización, observándose diferencias del orden del 1 %.

En la figura 4.11, el MT difiere aproximadamente en un 3 % respecto de los otros modelos estudiados, los cuales a altas energías de impacto muestran un muy buen acuerdo entre sí. Si bien los modelos teóricos descritos en la sección 4.1.2 para el cálculo de stopping de aire y agua muestran un excelente acuerdo con datos recomendados, cuando se realizan los cocientes, pequeñas diferencias entre estos valores se ven amplificadas. Esto muestra la sensibilidad de $S_{agua,aire}$ con los modelos elegidos para su cálculo.

En la figura 4.12, el MT difiere aproximadamente en un 3 % respecto de los otros modelos estudiados y valores medidos. Debe observarse que, si bien para altas energías el valor recomendado $S_{agua,aire} = 1,13$ está en muy buen acuerdo con datos experimentales y modelos teóricos, a medida que disminuye la energía del proyectil las discrepancias aumentan .

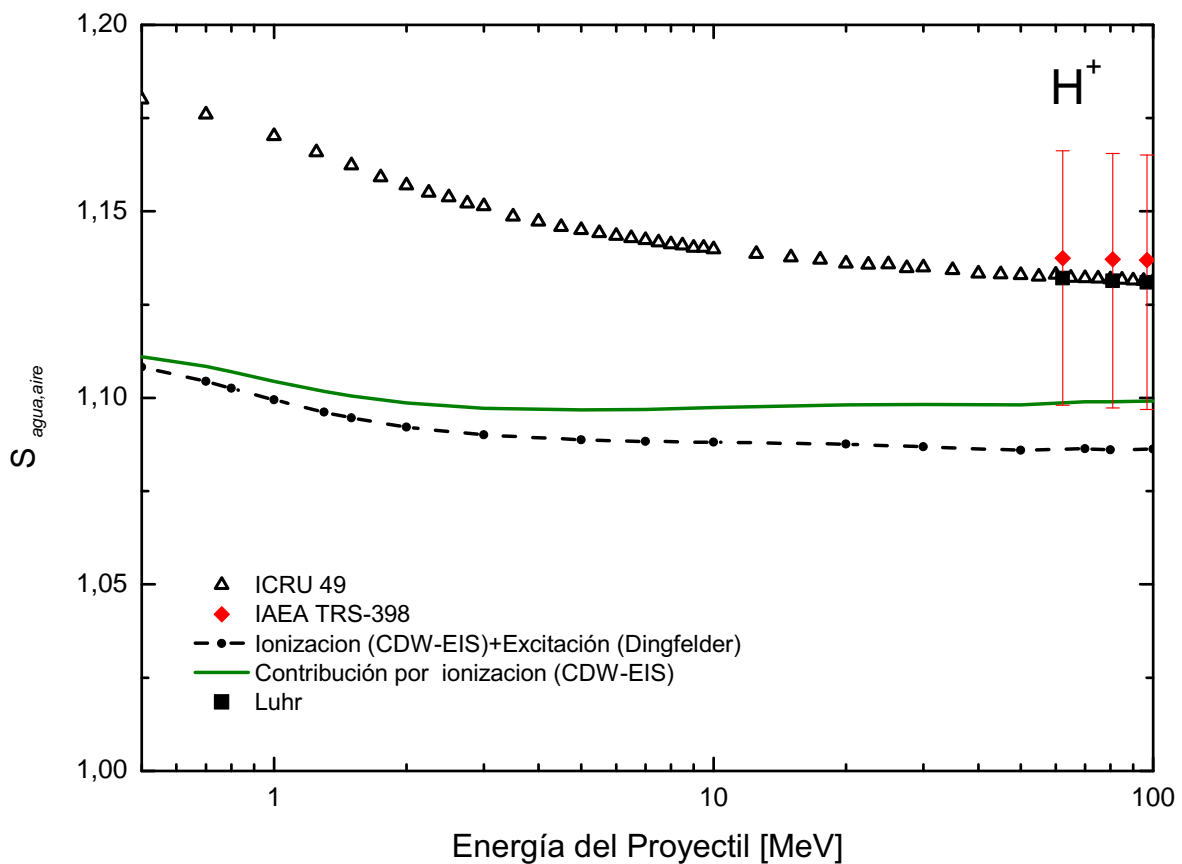


Figura 4.11: Cociente de poderes de frenado agua-aire para impacto de protones utilizando las diferentes aproximaciones presentadas. Los triángulos, son los cocientes de las tablas de ICRU Report 49 para agua líquida y aire, los cuadrados son cálculos realizados según fórmula de Lühr, los diamantes son los cálculos realizados con la fórmula de IAEA en los cuales las barras indican márgenes de error del 3%. La línea de puntos y trazos es el cociente de poderes de frenado de agua y aire de acuerdo a los modelos teóricos presentados en los que se consideran los procesos de excitación e ionización, mientras que la línea llena involucra sólo procesos de ionización.

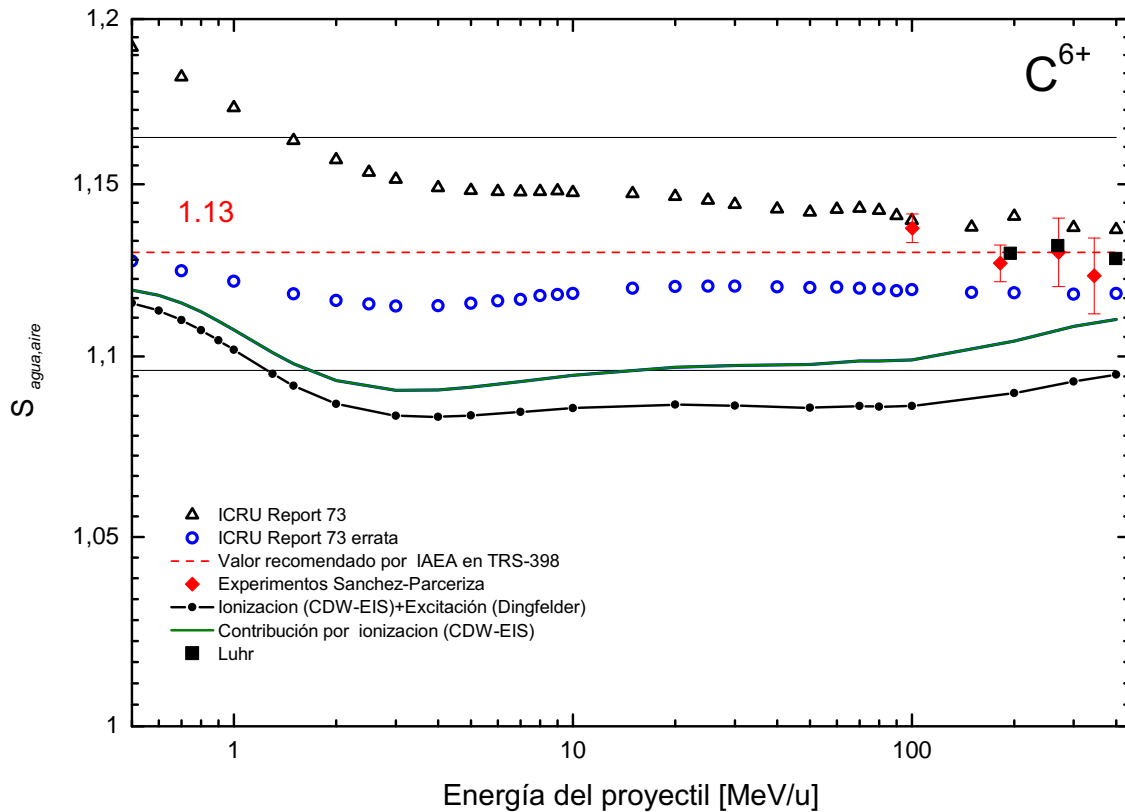


Figura 4.12: Cociente de poderes de frenado agua-aire para impacto de iones de carbono. Triángulos: cociente de valores tabulados para agua y aire en ICRU Report 73, círculos: cociente de valores tabulados para agua y aire en ICRU Report 73 - errata; línea de trazos constante: valor recomendado por IAEA; diamantes: experimentos de Sanchez-Parceriza; línea de puntos y trazos: cociente de poderes de frenado de agua y aire de acuerdo a los modelos teóricos presentados en los que se consideran los procesos de excitación e ionización; línea llena: modelos teóricos en los que se consideran sólo procesos de ionización.

4.3. Conclusiones

En el presente capítulo se han calculado poderes de frenado utilizando modelos teóricos ab-initio para describir el proceso de ionización y aproximaciones semiempíricas para la excitación electrónica, obteniéndose un excelente acuerdo con datos recomendados por ICRU (errores menores al 2%). Estos valores calculados se han utilizado para determinar $S_{agua,aire}$, parámetro que interviene en la dosimetría de hadrones. Las discrepancias observadas al compararlos con datos recomendados, mediciones experimentales y modelos semiempíricos son menores al 5% a altas energías de impacto. Sin embargo, este margen de error es grande a los fines de la dosimetría clínica. Modelos más complejos y completos para el transporte de partículas en agua líquida y en aire deben desarrollarse a fin de reducir estas incertezas y representar la zona del pico de Bragg.

Conclusiones Generales

Actualmente, el cáncer es una de las enfermedades de mayor incidencia en nuestro país y en el mundo. Tal como se vió en la introducción de esta tesina, la radioterapia oncológica permite tratar diversos tipos de tumores utilizando radiaciones ionizantes. Se utilizan haces de fotones, electrones, neutrones e iones, cada uno de los cuales presenta un perfil de deposición de dosis diferente. Para el caso de iones el perfil presenta un pico máximo de dosis a una profundidad bien definida, de alta eficacia biológica y gran precisión balística. Esto permite tratar tumores alojados o vecinos a órganos vitales o radiorresistentes.

Las características de estos perfiles dependen del modo en el cual estas partículas interactúan con el tejido biológico, tal como se estudió en el capítulo 2, donde se introdujeron los procesos más probables de deposición de energía de los distintos tipos de radiación en función de la energía de incidencia. Para el caso de iones, sobre el que se centró la presente tesina, se presentó el cálculo de secciones eficaces de ionización, excitación electrónica y captura electrónica, haciendo un análisis de la contribución de cada proceso. La excitación electrónica para agua líquida se describió utilizando dos aproximaciones: los formalismos de Dingfelder y de Bernal-Liendo, observándose diferencias considerables entre ambos. Debido a la falta de modelos teóricos y datos experimentales, la excitación electrónica para el caso de impacto de iones sobre nitrógeno y oxígeno molecular se calculó adaptando un modelo semiempírico correspondiente a impacto de electrones. Para hacerlo, la estudiante se basó en las características físicas de los procesos de ionización y excitación a altas energías de impacto, que son bien descriptos por la primera aproximación de Born (secciones eficaces dependientes de la carga del proyectil al cuadrado).

El objetivo principal de la presente tesina fue el estudio del cociente de poderes de frenado agua-aire ($S_{agua,aire}$), parámetro físico de importancia fundamental en dosimetría de hadrones, ya que es el que introduce la mayor fuente de incerteza en el cálculo de la dosis entregada al paciente en un tratamiento radioterapéutico (ver capítulo 3). Debido a la importancia de una dosimetría de precisión cuando se utilizan haces de C^{6+} , investigadores de todo el mundo se hallan avocados al estudio de este parámetro, lo que se evidencia por el número creciente de publicaciones científicas del 2010

hasta la fecha. Entre ellas, parte del trabajo expuesto en esta tesina ha sido presentado en congresos internacionales y nacionales logrando una mención especial al mejor trabajo en presentación oral (ver presentaciones a congresos).

A fin de abordar el estudio de $S_{agua,aire}$, en el capítulo 4 se introdujo el concepto de poder de frenado y los modelos teóricos a partir de los cuales han sido calculados los valores recomendados (utilizados actualmente en dosimetría). Teniendo en cuenta las secciones eficaces obtenidas en el capítulo 2 (métodos ab-initio para la ionización), se calcularon los poderes de frenado de agua y aire por impacto de protones e iones de carbono. Para el impacto de proyectiles en agua líquida se compararon los resultados que arrojan los formalismos de Dingfelder y de Bernal-Liendo para el cálculo de la pérdida de energía por excitación electrónica, observándose diferencias pequeñas a las altas energías de interés. En general, los cálculos de poder de frenado mostraron un excelente acuerdo en comparación con datos recomendados por ICRU (diferencias menores al 2%). Estos valores calculados fueron utilizados para determinar $S_{agua,aire}$ (Modelo Teórico). Vale aclarar que es la primera vez que se utilizan cálculos ab-initio en la determinación de este parámetro. Las discrepancias observadas al compararlos con datos recomendados, mediciones experimentales y modelos semiempíricos son menores al 5% a altas energías de impacto. Sin embargo, este margen de error es grande a los fines de la dosimetría clínica. Cabe hacerse entonces la siguiente pregunta: ¿cuál de todos los resultados presentados es el más apropiado a la hora de comisionar equipos y calcular dosis en una planificación de tratamientos?

Modelos más complejos y completos para el transporte de partículas en agua líquida y en aire deben desarrollarse a fin de reducir estas incertezas y representar la zona del pico de Bragg.

Apéndice A

Secciones eficaces

Consideremos un flujo J de partículas de masa m y momento \mathbf{p} incidiendo sobre un blanco formado por N centros dispersores. La cantidad I de partículas detectadas por unidad de tiempo en un ángulo sólido $d\Omega$ es proporcional al flujo de proyectiles y al número de átomos blanco:

$$Id\Omega \propto JN \quad (\text{A.1})$$

por lo que esta cantidad no es adecuada para describir el proceso de colisión, pues depende de las características particulares del experimento.

El factor de proporcionalidad es la denominada **sección eficaz diferencial** $d\sigma$:

$$I = \frac{d\sigma}{d\Omega} JN \quad (\text{A.2})$$

donde $\frac{d\sigma}{d\Omega}$, con unidades de área, es la sección eficaz, independiente de la intensidad del haz incidente, del número de partículas del blanco y definida exclusivamente por la energía del proyectil, y por el

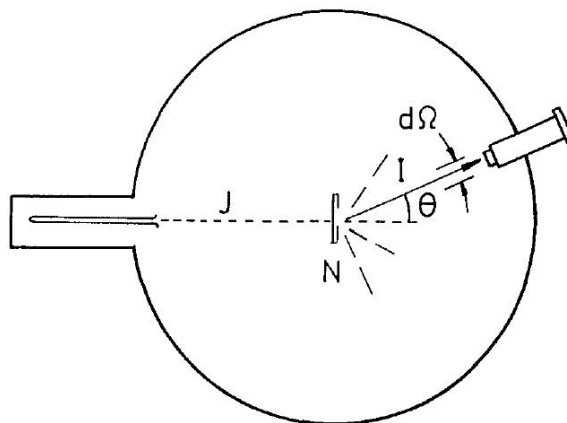


Figura A.1: Esquema de un experimento de colisiones. Figura extraída de [39].

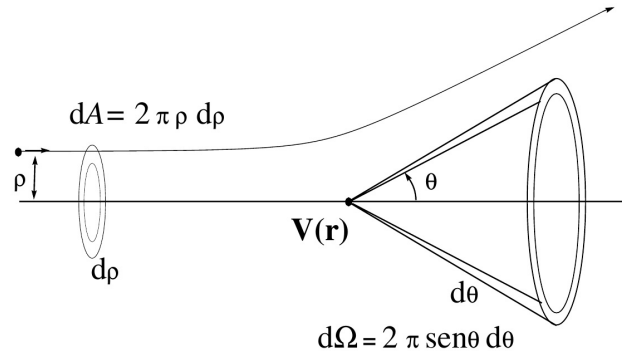


Figura A.2: Dispersión clásica de una partícula por un centro de fuerzas.

ángulo de deflexión θ [39].

Clásicamente, la dispersión elástica de proyectiles en partículas blanco se estudia analizando las desviaciones de las trayectorias de las partículas primarias debido a la interacción con las partículas blanco; el problema consiste en, dado el parámetro de impacto b (menor distancia que separa entre el proyectil y el átomo blanco durante la interacción), encontrar la desviación.

Consideremos la deflexión en un ángulo θ de una partícula moviéndose con parámetro de impacto ρ en la cercanía de un centro de fuerzas descrito por un potencial central $V(r)$. Suponemos que la relación entre θ y ρ sea biunívoca; se sigue que solo las partículas que pasen por ρ y $\rho + d\rho$, serán dispersadas entre θ y $\theta + d\theta$ (ver figura A.2). Por lo tanto $I d\Omega = N J dA$ para N centros dispersores. Luego:

$$I 2\pi \text{Sen}\theta d\theta = N J 2\pi \rho d\rho \quad (\text{A.3})$$

y por la definición de sección eficaz diferencial se tiene:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{\rho}{|\text{Sen}\theta|} \left| \frac{d\rho}{d\theta} \right| \quad (\text{A.4})$$

Así, el cálculo de la sección eficaz diferencial se ha reducido a resolver el problema de la deflexión de una partícula por un centro de fuerzas.

Cuánticamente, se debe estudiar la evolución de la función de onda de la partícula incidente bajo la influencia de los potenciales generados por la presencia del blanco. Consideremos un haz con un flujo J de partículas (cantidad de partículas por unidad de tiempo atravesando una unidad de superficie perpendicular a la trayectoria del haz) incidiendo sobre un blanco dispersor generador de un potencial $V(r)$ de soporte compacto. La cantidad dn de partículas detectadas por unidad de

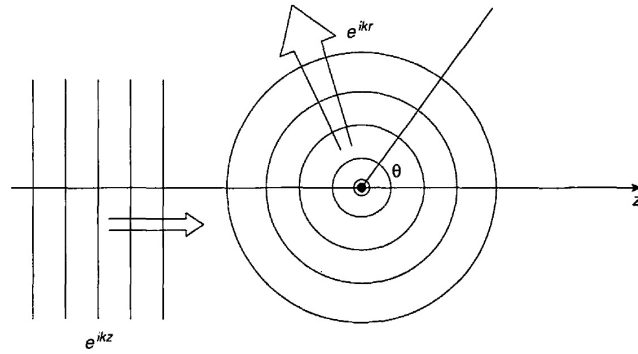


Figura A.3: Dispersión cuántica de una partícula por un potencial central $V(r)$.

tiempo, lejos de la zona de influencia del potencial en un ángulo sólido $d\Omega$ subtendido por valores de θ y φ fijos es [40]:

$$dn = J\sigma(\theta, \varphi)d\Omega \quad (\text{A.5})$$

donde $\sigma(\theta, \varphi)$ es la **sección eficaz diferencial cuántica**. Así, el número de partículas por unidad de tiempo que alcanzan el detector, es el número de partículas que cruzan una superficie $\sigma(\theta, \varphi)d\Omega$ perpendicular a la dirección de incidencia. Para describir cuánticamente un proceso de dispersión, usaremos las funciones de onda que representan a los estados inicial y final de la partícula al atravesar en centro dispersor. Quedan definidas las probabilidades de transición a los estados que resultan luego de los distintos procesos físicos que ocurren en el recorrido del ion en la materia (principalmente nos interesan ionización, excitación y captura).

La relación entre la sección eficaz y la probabilidad de ocurrencia de un dado efecto es:

$$\sigma = \int P d\rho \quad (\text{A.6})$$

donde la integral se realiza sobre todos los parámetros de impacto.

Consideremos como ejemplo, el caso del scattering elástico de una onda plana incidente, viajando en la dirección z (ver figura A.3), que atraviesa una región donde hay un potencial central y con simetría azimutal (independiente de φ); la onda saliente será una onda esférica de amplitud $f(\theta)$, es decir, las soluciones de la ecuación de Schrödinger tendrán la forma asintótica general [41]:

$$\psi(r, \theta) \approx A \left\{ e^{ikz} + f(\theta) \frac{e^{ikr}}{r} \right\} \quad (\text{A.7})$$

La probabilidad de que la partícula incidente de velocidad v pase por el área infinitesimal $d\sigma$ en el tiempo dt , es:

$$dP = |\Psi_{incidente}|^2 dV = |A|^2 v \cdot dt \cdot d\sigma \quad (\text{A.8})$$

la cual es igual a la probabilidad de encontrarla al ángulo de scattering $d\Omega$:

$$dP = |\Psi_{dispersada}|^2 dV = \frac{|A|^2 |f|^2}{r^2} v \cdot dt \cdot r^2 \cdot d\Omega \quad (\text{A.9})$$

Se sigue que $d\sigma = |f|^2 d\Omega$ y por lo tanto la sección eficaz diferencial es:

$$D(\theta) = \frac{d\sigma}{d\Omega} = |f(\theta)|^2 \quad (\text{A.10})$$

Todo el problema radica pues, en encontrar la amplitud de dispersión $f(\theta)$. Resumiremos a continuación, dos formas de obtenerla: mediante el análisis de ondas parciales, y en la aproximación de Born.

Ondas parciales

Aprovechando la simetría esférica del potencial, se postula una solución a la ecuación de Schrödinger que sea de variables separadas: $\Psi(r, \theta, \varphi) = R(r)Y_l^m(\theta, \varphi)$, exigiéndole la condición asintótica (A.7). Se puede demostrar que

$$f(\theta) = \frac{1}{k} \sum_{l=0}^{\infty} (2l+1) e^{i\delta_l} P_l(\cos\theta) \quad (\text{A.11})$$

donde δ_l son los corrimientos de fase de la parte radial de la onda saliente respecto de la onda incidente.

Aproximación de Born

Suponiendo que el potencial $V(\vec{r}_0)$ está localizado alrededor de \vec{r}_0 , partiendo de la forma integral de la ecuación de Schrödinger, la solución lejos de este centro dispersor ($|\vec{r}| \gg |\vec{r}_0|$) es:

$$\Psi(\vec{r}) \approx Ae^{ikz} - \frac{m}{2\pi\hbar^2} \frac{e^{ikr}}{r} \int e^{-i\vec{k} \cdot \vec{r}_0} V(\vec{r}_0) \Psi(\vec{r}_0) d^3\vec{r}_0 \quad (\text{A.12})$$

de donde se sigue que la amplitud de dispersión es:

$$f(\theta, \varphi) = -\frac{m}{2\pi A \hbar^2} \int e^{-i\vec{k} \cdot \vec{r}_0} V(\vec{r}_0) \Psi(\vec{r}_0) d^3\vec{r}_0 \quad (\text{A.13})$$

La primera aproximación de Born consiste en suponer que el potencial es débil, es decir, que la onda plana entrante, no será sustancialmente alterada por la presencia del potencial. Se aproxima la función de onda lejos del centro dispersor, por la función de onda exacta si V fuera cero:

$$\Psi(\vec{r}_0) \approx \Psi_0(\vec{r}_0) = Ae^{ikz_0} = Ae^{i\vec{k} \cdot \vec{r}_0} \quad (\text{A.14})$$

donde $\vec{k} \equiv k\hat{z}$. Entonces la amplitud de dispersión en la aproximación de Born queda:


$$f(\theta, \varphi) \approx -\frac{m}{2\pi\hbar^2} \int e^{-i(\vec{k}' - \vec{k}) \cdot \vec{r}_0} V(\vec{r}_0) d^3 r_0 \quad (\text{A.15})$$

Presentaciones a congresos

M. E. Galassi, F. Quiroga, A. Mirandola, A. Mairani, S. Molinelli, G. Vilches-Freixas, Mario Ciocca. Estudio teórico y experimental de los cocientes de poderes de frenamiento agua-aire para dosimetría de iones. VI Encuentro Sudamericano de Colisiones Inelásticas en la Materia. 28 de Noviembre a 1 de Diciembre 2012. Rosario. Argentina.

Flavia Quiroga, Mariel Galassi, A. Mirandola, A. Mairani, S. Molinelli, G. Vilches-Freixas, Mario Ciocca. Estudio del cociente de poderes de frenado agua/aire para dosimetría de hadrones. 98 Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina. Del 24 al 27 de septiembre de 2013. San Carlos de Bariloche, Argentina.

M. E. Galassi, A. Mirandola, A. Mairani, S. Molinelli, G. Vilches-Freixas, F. Quiroga, Mario Ciocca. Hadronterapia: estudio teórico y experimental de parámetros físicos que intervienen en dosimetría de hadrones. Presentación oral. 4to Congreso de Radioquimioterapia y Braquiterapia. 7ma Jornada de Física Médica. Del 12 al 15 de junio de 2013. Córdoba, Argentina.



4^o Congreso de Radioquimioterapia y Braquiterapia

FUNDACIÓN *Marie Curie*

7^a Jornada de Física Médica

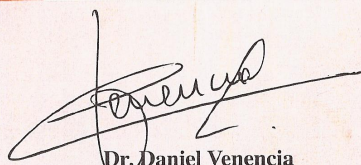
12 al 15 de junio de 2013 - Córdoba, Argentina

MENCIÓN ESPECIAL TRABAJO CIENTÍFICO ORAL CATEGORÍA FÍSICOS

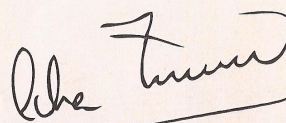
HADRONTERAPIA: ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE
PARÁMETROS FÍSICOS QUE INTERVIENEN EN DOSIMETRÍA

*Autores: GALASSI ME, MIRANDOLA A, MAIRANI A, MOLINELLI S, VILCHES-FREIXAS G,
QUIROGA F, CIOCCA M*

*en el 4^o Congreso de Radioquimioterapia y Braquiterapia, 7^a Jornada de
Física Médica, organizado por la Fundación Marie Curie, llevado a cabo del
12 al 15 de junio de 2013 en Córdoba, Argentina.*



Dr. Daniel Venencia
Director de la Jornada
de Física Médica



Dra. Silvia Zunino
Presidente del Congreso
de Radioquimioterapia y Braquiterapia

Bibliografía

- [1] DE ROBERTIS-HIB-PONZIO, *Fundamentos de Biología Celular y Molecular*, El Ateneo, 4º edición (2010)
- [2] AMERICAN CANCER SOCIETY, *Principios de la quimioterapia: análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer*
- [3] MARIEL ELISA GALASSI, *Emisión electrónica por impacto de iones pesados y su aplicación en radiólisis del agua*, Tesis presentada para optar al título de Doctor en Física.
- [4] ICRU REPORT 60, *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*
- [5] A. BROSED SERRETA, M. C. LIZUAIN ARROYO, *Fundamentos de Física médica*, Volumen 3: Radioterapia externa. Bases físicas, equipos, determinación de la dosis absorbida y programa de garantía de calidad.
- [6] FRANK HERBERT ATTIX, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*, A Wiley-Interscience Publication (1986)
- [7] D. SCHARDT, T. ELSÄSSER, D. SCHULZ-ERTNER *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*, Reviews of modern physics, volume 82 (2010)
- [8] SÁNCHEZ PARCERIZA DANIEL, *Experimental and computational investigations on the water-to-air stopping power ratio for ion chamber dosimetry in carbon ion radiotherapy*, PhD Thesis (2012)
- [9] G. KRAFT, *Tumor therapy with heavy charged particles*, Prog. Part. Nucl. Phys. 45 (2000) S473-S544
- [10] T. ELSÄSSER, W. WEYRATHER, *Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy: direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning*, Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 4, pp.1177-1183 (2010)

- [11] COLECCIÓN DE INFORMES TÉCNICOS N°398, *Determinación de la dosis absorbida en radioterapia con haces externos* Código de práctica internacional para la dosimetría basada en patrones de dosis absorbida en agua (2005)
- [12] MALIN GRANLUND, *Influence of multiple scattering on the dose distributions of ion beams for radiation therapy*, Master of Science Thesis (2001)
- [13] UGO AMALDI, GERHARD KRAFT *Radiotherapy with beams of carbon ions*, IOP science, Rep. Prog. Phys. 68 (2005) 1867-1882
- [14] GLORIA VILCHES FREIXAS, *Commissioning di fasci a scansione per adroterapia*, Tesi di specializzazione, Università degli studi de Roma Tor Vergata (2010-2011)
- [15] OECD 2009, NEA No. 6416, *PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*,
- [16] E.B.PODGORSK, *Radiation physics for medical physicists*, Springer (2006)
- [17] ROBERT R. WILSON, *Range, straggling and multiple scattering of fast protons*, Harvard University, Cambridge, Massachusetts (1947)
- [18] Y. ITIKAWA, A. ICHIMURA *Cross sections for collisions of electrons and photons with oxygen molecules*, J.Phys. Chem. Ref. Data, Vol. 18, No.1 (1989)
- [19] Y. ITIKAWA *Cross sections for collisions of electrons and photons with nitrogen molecules*, J.Phys. Chem. Ref. Data, Vol. 15, No.3 (1986)
- [20] Y. ITIKAWA, N. MASON *Cross sections for electron collisions with water molecules*, J.Phys. Chem. Ref. Data, Vol. 34, No.1 (2005)
- [21] M.DINGFELDER, M.INOKUTI *Inelastic-collision cross sections of liquid water for interactions of energetic protons*, Radiation Physics and Chemistry 59, p. 255-275 (2000)
- [22] A.E.S.GREEN, R.S. STOLARSKI *Analytic models of electron impact excitation cross sections*, Journal of atmospheric and terrestrial physics vol.34, p.1703-1717 (1972)
- [23] M.A. BERNAL, J.A. LIENDO *Inelastic-collision cross sections for the interactions of totally stripped H, He and C ions with liquid water*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 262 (2007) 1-6

- [24] M.E.GALASSI, R.D.RIVAROLA, *Theoretical calculation of single ionization in collision between protons and low-Z molecules at intermediate and high energies*, Physical review A, volume 62, 022701 (2000)
- [25] E.CLEMENTI, C.ROETTI, *At. Data Nucl. Data Tables 14 (1974) 177*,
- [26] M.E.GALASSI, *et.al. Single-electron capture in collisions of proton beams with molecules of biological interest*, Physical review A, volume 81, 062713 (2010)
- [27] E. HERRANZ, J. L. HERRAIZ, *Hadronterapia*, Primer Encuentro Complutense para la divulgación en Física Nuclear y de Partículas.
- [28] J.F.ZIGLER, *Stopping of energetic light ions in elemental matter*, Applied physics reviews, volume 85, number 3 (1999)
- [29] THE NIST REFERENCE *Constants, Units and Uncertainty*
- [30] ICRU REPORT 49, *Stopping powers and ranges for proton and alpha particles*
- [31] ICRU REPORT 73, *Stopping of ions heavier than helium*
- [32] ERRATA AND ADDENDA FOT ICRU REPORT 73, Journal of the ICRU vol.5 no.1 (2005)
- [33] ROBERTO D. RIVAROLA, MARIEL E. GALASSI, PABLO D. FAINSTEIN, CHRISTOPHE CHAMPION, *Advances in quantum chemistry, Theory of heavy ion collision physics in hadron therapy*, Volume 65 (2013). Editorial Board. Capítulo 9: Computation of distorted wave cross sections for high-energy inelastic collisions of heavy ions with water molecules
- [34] P.D. FAINSTEIN, G.H. OLIVERA, R.D. RIVAROLA *Theoretical calculations of the stopping power for protons traversing H, He and simple molecular targets*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 107 (1996) 19-26
- [35] ARMIN LÜHR, D.C. HANSEN, O. Jäkel, *Analytical expressions for water-to-air stopping power ratios relevant for accurate dosimetry in particle therapy*, IOP Publishing, Phys. Med. Biol. v.56, p.2515-2533 (2011)
- [36] JOHANA KEMPE, ANDERS BRAHME *Energy-range relation and energy variation in therapeutic particle beams*, Medical Physics, Vol. 35, No.1 (2008)

- [37] SÁNCHEZ PARCERIZA DANIEL, *Experimental study of the water-to-air stopping power ratio of monoenergetic carbon ion beams for particle therapy*, IOP Publishing, Phys. Med. Biol. v.57, p.3629-3641 (2012)
- [38] SÁNCHEZ PARCERIZA DANIEL, *Influence of delta ray production threshold on water-to-air stopping power ratio calculations for carbon ion beam radiotherapy*, IOP Publishing, Phys. Med. Biol. v.58, p.145-158 (2013)
- [39] R.BARRACHINA, V.H.PONCE, *Teoría de colisiones*, Universidad de Alicante
- [40] COHEN-TANNOUDJI, *Quantum Mechanics*, Volumen dos
- [41] DAVID J. GRIFFITHS, *Introduction to Quantum Mechanics*, Second edition (2005)