

# FRENADO DE IONES EN LA MATERIA Y USOS EN HADRONTERAPIA

JULIO ANTONIO LAGARES CASARRUBIA

Trabajo Final de Maestría en Física Médica

Director: Prof. Diego A. Torres G.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA  
BOGOTÁ D.C

13 de Noviembre de 2020

# Resumen

La hadronterapia es un tipo de radioterapia que se caracteriza por el uso de haces de iones para el tratamiento de enfermedades oncológicas (cáncer) y que, debido a la naturaleza de la interacción de los iones con la materia, presenta la ventaja de entregar las dosis de tratamiento de manera más localizada respecto a como ocurre con el uso de haces de electrones o fotones. En la actualidad se realizan estudios experimentales con diferentes iones, sin embargo en tratamiento real sólo se utilizan iones de  $^1\text{H}$  (protones) y de  $^{12}\text{C}$ .

En este trabajo se realizó un conjunto de simulaciones del transporte y frenado de iones en la materia empleando un software denominado SRIM. En dicha simulación se consideraron, independientemente, iones de  $^1\text{H}$  con 9 energías comprendidas entre 70 y 141 MeV e iones de  $^{12}\text{C}$  con 9 energías comprendidas entre 1.53 y 3.17 GeV. Estos se hicieron interactuar primeramente con un medio compuesto en su totalidad por agua y luego con un medio que incluía cierta porción de una combinación de tejidos humanos. Los resultados obtenidos permiten analizar las curvas de energía transferida producidas por los iones en su recorrido a través de los medios simulados y por tanto identificar los picos de Bragg característicos para este tipo de partículas y estimar tanto la profundidad a la que se dan, como los valores de la máxima energía transferida en dichos picos para cada caso simulado.

El estudio realizado permite identificar además la variación, tanto en la distribución de la energía transferida como en la profundidad del máximo, ocasionada por la inclusión de la combinación de tejidos y también permite reconocer las diferencias que se presentan entre el empleo de iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ . Adicionalmente se pudo establecer una relación funcional entre la energía inicial de los iones y la profundidad del máximo valor de energía transferida.

**Palabras Clave:** Hadronterapia, ionización, poder de frenado, pico de Bragg, energía transferida, SRIM.

# Abstract

Hadrontherapy is a type of radiotherapy characterized by the use of ion beams for the treatment of oncological diseases (cancer). Due to the nature of the interaction of ions with matter, hadrontherapy has the advantage of delivering treatment doses in a more localized way with respect to how it happens with the use of electron or photon beams. To date, experimental studies with different ions are carried out, however in real treatments only ions of  $^1\text{H}$  and  $^{12}\text{C}$  are used.

In this work a set of simulations of the transport and stopping of ions in matter was performed using a software called SRIM. In this simulation, it is considered independently,  $^1\text{H}$  ions with 9 energies between 70 and 141 MeV and  $^{12}\text{C}$  ions with 9 energies between 1.53 and 3.17 GeV. These were first interacted with a medium composed entirely of water and then in a medium that includes a human tissues combination. The obtained results allow to analyze the transferred energy curves produced by the ions in their path through the simulated media and therefore identify the characteristic Bragg peaks for this type of particles and estimate both at which they occur, as well as the values of the maximum energy transferred in said peaks for each case simulated.

The study also allows to identify the variation, as much in the distribution of the transferred energy as in the depth of the maximum, caused by the inclusion of the combination of the tissues and also allows to recognize the differences that appear between the use of ions of  $^1\text{H}$  and ions of  $^{12}\text{C}$ . Additionally a relationship between the initial energy of the ion beam and the maximum depth of maximum transferred energy value.

**Key words:** Hadrontherapy, ionization, stopping power, Bragg peak, transferred energy, SRIM.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>14</b>
<b>2. Estado Actual de la Hadronterapia</b>	<b>17</b>
2.1. Instalaciones . . . . .	17
2.1.1. Línea de inyección . . . . .	20
2.1.2. Acelerador lineal . . . . .	22
2.1.3. Acelerador principal . . . . .	25
2.1.4. Cuartos de tratamiento . . . . .	27
2.2. Pacientes y tratamientos . . . . .	30
2.2.1. Algunas Estadísticas . . . . .	30
2.2.2. Tipos de enfermedades tratadas . . . . .	31
2.2.3. Entrega del Haz . . . . .	31
<b>3. Fundamentos Físicos de la Hadronterapia</b>	<b>34</b>
3.1. Radiación ionizante . . . . .	34
3.1.1. Radiación directamente ionizante . . . . .	34
3.1.2. Radiación indirectamente ionizante . . . . .	34
3.2. Interacción de partículas cargadas pesadas con la materia . . . . .	34
3.3. Poder de frenado . . . . .	36
3.3.1. Ecuación de Bethe - Bloch . . . . .	38
3.3.2. Rango . . . . .	39
3.3.3. Dosis Absorbida . . . . .	39
3.3.4. Transferencia Lineal de Energía (LET) . . . . .	40
<b>4. Simulación en SRIM</b>	<b>43</b>
4.1. Generalidades . . . . .	43
4.2. Construcción del medio . . . . .	44
4.2.1. Medio de referencia . . . . .	44
4.2.2. Medio heterogéneo . . . . .	44
4.3. Elección del haz . . . . .	44
4.4. Datos de salida . . . . .	45
<b>5. Resultados y Análisis</b>	<b>47</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>56</b>
6.1. Acerca del estado actual de la hadronterapia . . . . .	56
6.2. Acerca de la simulación en SRIM . . . . .	57
<b>A. Curvas de Energía Transferida en Función de la Profundidad</b>	<b>59</b>
<b>B. Picos de Bragg</b>	<b>68</b>





# Índice de figuras

1.1.	Curvas de dosis relativa depositada en agua en función de la profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ de 200 MeV, protones de 107 MeV y rayos X de 15 MV usados en radioterapia. Los fotones de 15 MV producen una deposición de dosis relativa cercana a 0.3 en superficie, alcanzan el máximo de dosis a poca profundidad y además depositan una dosis considerable más allá de la profundidad del máximo mientras que, tanto protones como iones de $^{12}\text{C}$ , producen una deposición de dosis relativa por debajo de 0.2 en superficie, alcanzan el máximo a mayor profundidad y las dosis mas allá de la profundidad del máximo son muy bajas. Tomado de [5].	15
1.2.	Esquema de deposición de dosis del pico de Bragg en un tumor cerebral (región azul). La dosis relativa suministrada por los hadrones en su recorrido a través de los tejidos es muy baja en comparación con el máximo de dosis depositado por el pico de Bragg en la región tumoral, sin embargo no se da una cobertura completa del tumor. . . . .	16
1.3.	Ensanchamiento del pico de Bragg. Modulando el haz con 8 energías diferentes se produce un pico ensanchado de aproximadamente 9 cm de ancho. La superposición resultante produce además un aumento significativo en la dosis previa al pico de Bragg mientras que la penumbra posterior sigue siendo mínima. Tomado de [4]. . . . .	16
2.1.	Esquema ilustrativo de las instalaciones del <i>National Institute of Radiological Sciences</i> (NIRS) en Chiba, Japón. Se puede apreciar la dirección del flujo de hadrones (flechas color naranja) desde que son generados en la fuente de iones, pasan por los aceleradores lineales y el sincrotrón, y posteriormente son distribuidos, a través de las líneas de transporte, hacia las áreas de investigación y tratamiento. Tomado de [16] . . . . .	19
2.2.	Sistema de inyección axial de iones. El sistema posee dos magnetos que se encargan de direccionar los iones producidos por las fuentes hacia los cuadrupolos ( $Q_1$ , $Q_2$ , $Q_3$ y $Q_4$ ) que conectan con el sistema de aceleración. Al primer magneto (BMR40) se encuentran conectadas la fuente de $^2\text{H}$ , la fuente de $^{12}\text{C}$ y una fuente alternante (de $^6\text{Li}$ , $^{10}\text{B}$ , $^{14}\text{N}$ , $^{16}\text{O}$ y $^{20}\text{Ne}$ ), mientras que al segundo magneto (BMR20) se encuentra conectada la fuente de $^4\text{He}$ . Tomado de [17]. . . . .	20
2.3.	Sección transversal de una fuente de iones PELLIS ( <i>Pelletron Light Ion Source</i> ) tipo multicusp. El plasma es extraído a través de un orificio de 2 mm de diámetro por efecto de una diferencia de potencial aplicada al filamento de Ta y es confinado en una cámara de 78 mm de diámetro gracias al arreglo multicusp de imanes de NdFeB-42. Tomado de [20]. . . . .	21
2.4.	Sección transversal de una de fuente de iones ECR. Este tipo de fuente emplea una descarga de radiofrecuencia (usualmente de 2.45 GHz) que ingresa, a través de una línea coaxial, en un campo magnético. Tomado de [21]. . . . .	21
2.5.	Sección transversal de una de fuente de iones PIG tipo Livingstone. Electrones son emitidos desde un cátodo, siguen las líneas del campo magnético y son reflejados en el otro cátodo produciéndose una oscilación de los electrones dentro de un ánodo cilíndrico, lo que incrementa la densidad de corriente electrónica posibilitando la extracción de iones a través de una abertura en el ánodo. Tomado de [19]. . . . .	22
2.6.	Sección transversal de una de fuente de iones duoplasmatron. La principal particularidad es la formación de dos regiones de plasma: una de baja densidad entre el cátodo y el electrodo intermedio y otra de alta densidad entre el electrodo intermedio y el ánodo. Tomado de [22]. . . . .	22

2.7.	Esquema de la línea de inyección y los aceleradores lineales pertenecientes al CNAO. Los iones ingresan al conjunto de aceleradores con una energía de 8 keV/U y son acelerados hasta una energía final de 7 MeV/U. Tomado de [23]. . . . .	23
2.8.	Esquema de un LINAC RFQ 4-vane. Este tipo de acelerador opera generalmente con frecuencias de 200 MHz o superiores. Los puntos y las cruces en el corte axial muestran la dirección de los campos magnéticos entrantes y salientes paralelos a la dirección de propagación. Tomado de [24].	23
2.9.	Esquema de un LINAC RFQ 4-rod. La inductancia de las barras de soporte y la capacitancia de los electrodos forman un circuito resonante agrupado que enfoca al haz de partículas acelerado. Tomado de [27]. . . . .	24
2.10.	Esquema de funcionamiento de un acelerador de tubo de deriva. Cuando las partículas cargadas ingresan al primer tubo este posee cierta polaridad que direcciona al haz, una vez que este atraviesa el gap hacia el siguiente tubo la polaridad se invierte evitando la repulsión de las partículas. Cada tubo posterior es de longitud mayor garantizando que no se produzca un desfase con la RF. . . . .	24
2.11.	Esquema de un ciclotrón. Un voltaje de RF es aplicado entre los dos electrodos y la partícula es acelerada describiendo una trayectoria espiral hasta alcanzar el radio y la energía máximos donde un magneto deflector orienta la salida del haz. Tomado de [29]. . . . .	26
2.12.	Esquema de un sincrotrón. Izquierda: sección transversal (tomado de [29]). Derecha: vista superior (tomado de [32]). Las partículas cargadas ingresan desde el inyector hacia el sincrotrón donde un conjunto de magnetos las “obligan” a curvar su trayectoria y son aceleradas cada vez que pasan por las cavidades resonantes hasta ser expulsadas del ciclo gracias a los magnetos de extracción. . . . .	27
2.13.	Izquierda: Cuarto de tratamiento para un haz fijo del HIT. La camilla está constituida por un brazo robótico con varios grados de libertad que le permiten posicionar al paciente con el fin de mejorar la incidencia del haz de tratamiento. Tomado de [37]. Derecha: Cuarto de tratamiento con un gantry de un haz de protones desarrollado por Mitsubishi. El gantry puede girar hasta 360° al rededor del eje de rotación. Tomado de [34]. . . . .	28
2.14.	Gantry de un haz de protones desarrollado por Mitsubishi. Se puede observar la vista exterior de los dipolos de 45°, el dipolo de 90° y el sistema de contrapesos que equilibran el centro de masa. La vista de la sala de tratamiento permite hacer una idea de las dimensiones del gantry. Tomado de [34]. . . . .	29
2.15.	Esquema del funcionamiento de un gantry. El haz de iones ingresa al sistema donde se mantiene enfocado gracias varios conjuntos de cuadrupolos. Los dipolos de 45° alejan el haz de tal manera que se de un margen respecto a la camilla mientras que el dipolo de 90° lo reorienta hacia el sistema de entrega desde donde incide perpendicularmente sobre el eje de rotación. . . . .	29
2.16.	Esquema del sistema de protónterapia MEVION S250. El ciclotrón esta montado sobre el gantry que tiene un limitado arco de rotación de 190° que se complementa con la movilidad de la camilla robótica “6D”. Tomado de [36]. . . . .	30
2.17.	Evolución en el tiempo (de 1954 a 2014) del número de instalaciones de hadronterapia en operación y el número de pacientes tratados por año. La forma irregular de la curva “instalaciones” se debe a que se ha dado tanto apertura como cierre de unidades de hadronterapia, sin embargo, la tendencia es al aumento en ambas curvas, sobre todo en la última década donde el crecimiento ha sido exponencial. . . . .	31
2.18.	Esquema de un sistema de suministro de haz pasivo. La energía del haz de hadrones se mantiene constante por lo que el barrido en profundidad está modulado por el alternador de rango mientras que la forma distal del tumor es conformada gracias al compensador y la forma proximal gracias al movimiento de los colimadores reduciendo así la dosis extra que recibe el tejido sano. . . . .	32

2.19.	Esquema de un sistema de suministro de haz activo. El volumen tumoral es virtualmente seccionado en planos desde una energía máxima ( $E_{max}$ ) a una mínima ( $E_{min}$ ). Cada plano es barrido por el haz como resultado de combinaciones de variación en la intensidad de los campos magnéticos del conjunto de magnetos. Dicho barrido es verificado por el monitor de haz para que el software del sistema haga las correcciones necesarias. . . . .	32
2.20.	Comparación de dos simulaciones de tratamiento de un glioma maligno. Izquierda: IMRT de fotones. Derecha: protonterapia. Las regiones en verde y azul representan bajas dosis dispersas sobre tejido sano. La simulación con protones muestra una evidente mejor conformación de la dosis. Tomado de [40]. . . . .	33
3.1.	Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto $b$ aproximado al radio atómico $a$ . Se da una colisión fuerte (o cercana). . . . .	35
3.2.	Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto $b$ mucho menor que el radio atómico $a$ . . . . .	35
3.3.	Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto $b$ mucho mayor que el radio atómico $a$ . Se da una colisión suave (o lejana). . . . .	36
3.4.	Esquema ilustrativo de la interacción de un haz de partículas cargadas con los centros dispersores de un material de espesor $t$ . La región sombreada indica una lámina de espesor infinitesimal $dx$ atravesada por una de las partícula, mientras que las circunferencias representan la sección eficaz $\sigma$ adscrita a cada centro dispersor. Los vectores indican las direcciones aleatorias de las partículas que logran atravesar el medio absorbedor. . . . .	36
3.5.	Esquema ilustrativo del concepto de energía impartida. Al volumen $V$ ingresan haces de radiación, tanto directa como indirectamente ionizante, que interactúan con la materia a través de diferentes procesos. Parte la energía incidente es absorbida por el medio, mientras que el resto sale del volumen $V$ emitida en forma de fotones o partículas. . . . .	40
3.6.	Gráfica de RBE contra LET. La línea punteada muestra el límite de $10keV/\mu m$ que separa la región de baja LET (con $RBE \approx 1$ ) de la región de alta LET, donde la RBE primero asciende con la LET hasta alcanzar el máximo y luego desciende [8]. . . . .	41
3.7.	Gráfica de OER contra LET. La línea punteada muestra el límite de $10keV/\mu m$ que separa la región de baja LET (con OER alto) de la región de alta LET. En esta segunda parte el OER desciende con el aumento de la LET hasta alcanzar valores cercanos a 1[8]. . . . .	42
4.1.	Ventana de configuración de TRIM. Este entorno permite la selección, ingreso y visualización de los parámetros de cálculo previos a la simulación, así como la selección de los archivos de salida deseados y la iniciación de la simulación. . . . .	45
4.2.	Ventana de cálculo de TRIM. Este entorno permite visualizar gráficas y valores de interés resultantes de la simulación. También da la opción de modificar algunos parámetros de cálculo durante la simulación así como la ruta de guardado de los archivos de salida. . . . .	46
5.1.	Comparación de curvas de energía transferida en función de la profundidad para iones de $^1H$ con energía de incidencia de 70 MeV en los dos medios considerados. La curva resultante del medio heterogéneo ( <i>Tejido</i> ) presenta evidentes variaciones (corrimiento del pico de Bragg, protuberancia en la región donde hay hueso) respecto a la curva de referencia ( <i>Agua</i> ). . . . .	47
5.2.	Comparación de curvas de energía transferida en función de la profundidad para iones de $^{12}C$ con energía de incidencia de 1.53 GeV en los dos medios considerados. La curva resultante del medio heterogéneo ( <i>Tejido</i> ) presenta evidentes variaciones (corrimiento del pico de Bragg, protuberancia en la región donde hay hueso) respecto a la curva de referencia ( <i>Agua</i> ). . . . .	48
5.3.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1H$ con energía de incidencia de 70 MeV en los dos medios considerados. A pesar del corrimiento en profundidad de la curva <i>Tejido</i> respecto a la curva <i>Agua</i> la altura de sus picos parecen coincidir. . . . .	49

5.4.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 1.53 GeV en los dos medios considerados. Al igual que ocurre con el $^1\text{H}$ las curvas <i>Tejido</i> y <i>Agua</i> parecen coincidir en la altura de sus picos, sin embargo estos son evidentemente más estrechos. . . . .	49
5.5.	Comparación de las curvas de energía transferida en función de la profundidad para todas las energías simuladas con iones de $^1\text{H}$ . . . . .	51
5.6.	Comparación de las curvas de energía transferida en función de la profundidad para todas las energías simuladas con iones de $^{12}\text{C}$ . . . . .	51
5.7.	Comparación de curvas de energía $E$ en función de la profundidad $P$ de la máxima energía transferida para iones de $^1\text{H}$ . Los puntos azules y rojos representan, respectivamente, los datos obtenidos al simular en <i>Agua</i> ) y en el medio con combinación de <i>Tejido</i> . Las líneas azul y roja representan las respectivas funciones resultantes del ajuste de datos (ecuaciones 5.1 y 5.2). . .	53
5.8.	Comparación de curvas de energía $E$ en función de la profundidad $P$ de la máxima energía transferida para iones de $^{12}\text{C}$ . Los puntos azules y rojos representan, respectivamente, los datos obtenidos al simular en <i>Agua</i> ) y en el medio con combinación de <i>Tejido</i> . Las líneas azul y roja representan las respectivas funciones resultantes del ajuste de datos (ecuaciones 5.1 y 5.2). . .	54
5.9.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 70 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 1.53 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un pico de Bragg más estrecho y una menor deposición de energía tanto antes como después de la profundidad del máximo, así como en la región del medio heterogeneo. . . . .	55
A.1.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 79 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	59
A.2.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 88 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	60
A.3.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 96 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	60
A.4.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 103 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	61
A.5.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 110 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	61
A.6.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 117 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	62
A.7.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 290 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	62
A.8.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 141 MeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	63
A.9.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 1.74 GeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	63
A.10.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 1.93 GeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	64
A.11.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.11 GeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	64
A.12.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.28 GeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	65
A.13.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.44 GeV en los medios de referencia ( <i>Agua</i> ) y heterogéneo ( <i>Tejido</i> ). . . . .	65

A.14.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.60 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	66
A.15.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.689GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	66
A.16.	Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 3.17 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	67
B.1.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 79 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	68
B.2.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^2\text{H}$ con energía de incidencia de 88 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	69
B.3.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 96 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	69
B.4.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 1036 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	70
B.5.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 110 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	70
B.6.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 117 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	71
B.7.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 129 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	71
B.8.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^1\text{H}$ con energía de incidencia de 141 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido). . . . .	72
B.9.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 1.74 GeV en los dos medios considerados. . . . .	72
B.10.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 1.93 GeV en los dos medios considerados. . . . .	73
B.11.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.11 GeV en los dos medios considerados. . . . .	73
B.12.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.28 GeV en los dos medios considerados. . . . .	74
B.13.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.44 GeV en los dos medios considerados. . . . .	74
B.14.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.60 GeV en los dos medios considerados. . . . .	75
B.15.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 2.89GeV en los dos medios considerados. . . . .	75
B.16.	Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de $^{12}\text{C}$ con energía de incidencia de 3.17 GeV en los dos medios considerados. . . . .	76
C.1.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 79 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 1.74 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	77
C.2.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 88 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 1.93 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	78

C.3.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 96 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 2.11 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	78
C.4.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 103 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 2.28 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	79
C.5.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 110 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 2.44 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	79
C.6.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 117 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 2.60 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	80
C.7.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 129 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 2.89 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	80
C.8.	Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el $^1\text{H}$ con energía de 141 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el $^{12}\text{C}$ con energía de 3.17 GeV. La curva del $^{12}\text{C}$ presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos. . . . .	81

# Índice de tablas

2.1. Distribución mundial de centros de hadronterapia en funcionamiento, en construcción y en estado de planeación considerando sólo uso de protones (p), sólo uso de iones de $^{12}\text{C}$ (C) y uso de ambos (p/C). . . . .	18
3.1. Stopping power másico $-dE/dx$ y Rango $R_{CSDA}$ para protones en agua. Tomado de la base de datos del National Institute of Standards and Technology. (NIST) [47]. . . . .	39
3.2. Valores de LET para haces de radiación con bajo y LET y haces de radiación con alto LET. En ambos casos la LET está en unidades de $keV/\mu m$ [29]. . . . .	41
4.1. Energías de incidencia seleccionadas para las simulaciones de la interacción de iones de $^1\text{H}$ y $^{12}\text{C}$ con la materia. . . . .	45
5.1. Comparación de la profundidad a la que se da la máxima transferencia de energía y el valor de la máxima transferencia de energía obtenidas al simular iones de $^1\text{H}$ en agua y en “tejido” con diferentes energías ( $E$ ). $P_A$ : profundidad del máximo en agua, $P_T$ : profundidad del máximo en el medio heterogeneo (Tejido), $E_{Trans-A}$ : máxima energía transferida en agua, $E_{Trans-T}$ : máxima energía transferida en tejido. Para este caso se tiene una precisión de $\pm 0.05\text{mm}$ en la profundidad . . . . .	50
5.2. Comparación de la profundidad a la que se da la máxima transferencia de energía y el valor de la máxima transferencia de energía obtenidas al simular iones de $^{12}\text{C}$ en agua y en “tejido” con diferentes energías ( $E$ ). $P_A$ : profundidad del máximo en agua, $P_T$ : profundidad del máximo en el medio heterogeneo (Tejido), $E_{Trans-A}$ : máxima energía transferida en agua, $E_{Trans-T}$ : máxima energía transferida en tejido. Para este caso se tiene una precisión de $\pm 0.03\text{mm}$ en la profundidad. . . . .	50
5.3. Comparación de las profundidades a las que se dan los máximos valores de transferencia de energía en agua, obtenidas a partir las simulaciones ( $P_{Sim}$ ), con las profundidades del máximo en agua tomadas de la base de datos de referencia ( $P_{Ref}$ ). Se expresan también los errores relativos ( $\epsilon$ ) asociados. . . . .	52
5.4. Comparación entre porcentajes energía transferida producidos por iones de $^1\text{H}$ y $^{12}\text{C}$ simulados en el medio heterogéneo. $E_H$ y $E_C$ son, respectivamente, las energía de los iones de $^1\text{H}$ y $^{12}\text{C}$ . $PET_{EH}$ y $PET_{EC}$ son, respectivamente, los porcentajes de energía transferida a la entrada del medio para $^1\text{H}$ y $^{12}\text{C}$ . $PET_{TH}$ y $PET_{TC}$ son, respectivamente, los máximos porcentajes de energía transferida por $^1\text{H}$ y por $^{12}\text{C}$ en la sección correspondiente a la combinación de tejidos. . . . .	55



## Abbreviations

**BUAB** Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**CNAO** Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica.

**CSDA** Continuous Slowing Down Approximation (Aproximación de Desaceleración Continua).

**CW** Continuous Wave (Onda Continua).

**ECR** Electron Cyclotron Resonance (Resonancia Ciclotrónica Electrónica).

**HIT** Heidelberg Ion Therapy Center.

**IH-DTL** Interdigital H-type Drift Tube Linac (Acelerador Lineal de Tubo de Deriva Interdigital Tipo H).

**IMRT** Intensity Modulated Radiation Therapy (Radioterapia de Intensidad Modulada).

**INC** Instituto Nacional de Cancerología.

**LET** Linear Energy Transfer (Transferencia Lineal de Energía).

**LINAC** Linear Accelerator (Acelerador Lineal).

**NIRS** National Institute of Radiological Sciences.

**NIST** National Institute of Standards and Technology.

**NSCLC** Non-Small Cell Lung Cancer (Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas).

**OER** Oxygen Enhancement Ratio (Cociente de Aumento de Oxígeno).

**OMS** Organización Mundial de la Salud.

**PCT** Proton Computing Tomography (Tomografía Computarizada por Protones).

**PDD** Percentage Depth Dose (Porcentaje de Dosis en Profundidad).

**PETP** Porcentaje de Energía Transferida en Profundidad.

**PIG** Penning Ion Gauge.

**PRAL** Projection Range Algorithm (Algoritmo de Proyección de Rango).

**PTCOG** Particle Therapy Co-Operative Groupal.

**RBE** Relative Biological Effectiveness (Eficacia Biológica Relativa).

**RF** Radiofrecuencia.

**RFQ** Radio Frecuency Quadrupole (Cuadrupolo de Radiofrecuencia).

**SOBP** Spread Out Bragg Peak (Pico de Bragg Ensanchado).

**SRIM** Stopping and Range of Ions in Matter.

**TRIM** Transport of Ions in Matter.

# Capítulo 1

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo como lo reporta la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) [1]. Para el caso de Colombia, el *Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer* del Instituto Nacional de Cancerología (INC) reporta que para el año 2011 se registraron 32 973 muertes asociadas a esta patología [2], siendo los cánceres con mayor impacto los de estómago, próstata, cuello uterino y mama. Para el tratamiento del cáncer existen tres diferentes técnicas que pueden ser empleadas de manera independiente o en combinación: cirugía, quimioterapia (basada la administración de fármacos) y radioterapia (basada en el uso de radiaciones ionizantes).

En la radioterapia se pueden distinguir tres ramas: la medicina nuclear que se basa en el uso de radiofármacos, la braquiterapia que emplea fuentes radiactivas selladas y la teleterapia que usa haces de radiación externos ya sean rayos gamma (como los emitidos por el  $^{60}\text{Co}$ ), hadrones (como protones e iones de  $^{12}\text{C}$ ), rayos X o electrones (generados por aceleradores lineales) .

En lo que respecta al empleo de haces de hadrones, los desarrollos tecnológicos en esta área han permitido ampliar tanto la variedad de tipos de cáncer como las regiones anatómicas que pueden ser tratados, incluso se están realizando estudios sobre la implementación de haces de protones con fines diagnósticos a través de una técnica denominada *Proton Computing Tomography* (PCT) [3]. No obstante, a pesar de los beneficios que pueda presentar la hadronterapia, el número de pacientes tratados con esta técnica es poco en comparación con los tratados usando terapia de fotones o de electrones. Esto se debe a la escases de centros de hadronterapia suscitada por los elevados costos de equipos e instalaciones que limitan la accesibilidad a ese servicio, haciéndose presente por ello mayormente en países desarrollados y dándose prioridad a pacientes pediátricos [4].

La ventaja principal que presenta el uso de hadrones en terapia radica en el particular comportamiento de estos al interactuar con la materia y transferir su energía. Dicho comportamiento puede ser evidenciado analizando la Figura 1.1, en la que se comparan las curvas de la dosis relativa en profundidad depositada en agua por protones con energía de 107 MeV, iones de  $^{12}\text{C}$  de 200 MeV y rayos X de 15 MV.

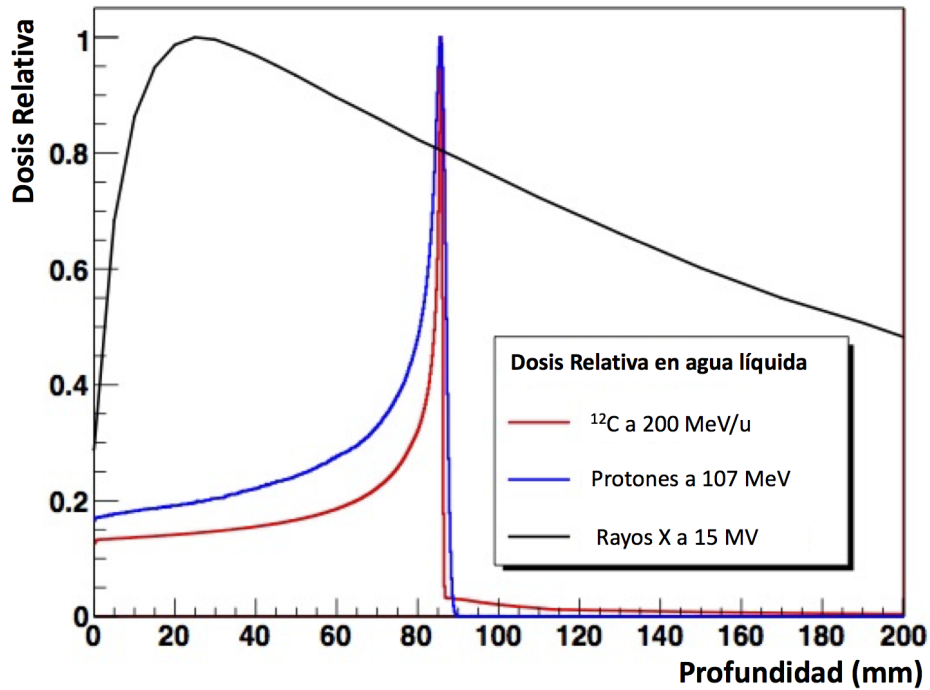


Figura 1.1: Curvas de dosis relativa depositada en agua en función de la profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  de 200 MeV, protones de 107 MeV y rayos X de 15 MV usados en radioterapia. Los fotones de 15 MV producen una deposición de dosis relativa cercana a 0.3 en superficie, alcanzan el máximo de dosis a poca profundidad y además depositan una dosis considerable más allá de la profundidad del máximo mientras que, tanto protones como iones de  $^{12}\text{C}$ , producen una deposición de dosis relativa por debajo de 0.2 en superficie, alcanzan el máximo a mayor profundidad y las dosis mas allá de la profundidad del máximo son muy bajas. Tomado de [5].

El pico que se puede observar en las curvas correspondientes a protones e iones de  $^{12}\text{C}$  se conoce como pico de Bragg y se presenta debido a que las propiedades de los iones (de masa igual o mayor que la del protón) son completamente distintas a las de los fotones y electrones. Las partículas pesadas pierden energía poco a poco a medida que aumenta su recorrido dentro del medio hasta que se frenan por completo a cierta profundidad donde se deposita la mayor parte de la energía [6]. Esta particularidad se aprovecha en terapia para dar las dosis de tratamiento de manera muy localizada, evitando así el daño a tejidos sanos aledaños al volumen tumoral [7], como se muestra en la Figura 1.2. Dos características adicionales muy portantes de los hadrones son el poseer una mayor *Transferencia Lineal de Energía* (LET, por sus siglas en ingles) y un mejor *Cociente de Aumento de Oxígeno* (OER), lo que se traduce como una mayor *Eficacia Biológica Relativa* (RBE) respecto a los fotones y electrones, esto implica que se requiere suministrar una menor dosis para obtener el mismo efecto biológico[8].

En la Figura 1.2 se puede observar también que, si bien el pico de Bragg se ubica en la región tumoral este no la cubre totalmente. Esta estrechez del pico de Bragg representa una limitante cuya repercusión aumenta con el espesor del tumor. Para solventar esto se modula el haz de iones durante la irradiación, ya sea interponiendo un material absorbente de espesor variable o modificando la energía del haz con el fin de lograr la superposición de varios picos y así obtener un pico de Bragg ensanchado o SOBP (*Spread Out Bragg Peak*) [4]. El SOBP está definido en la curva de dosis en profundidad (PDD) o curva de dosis relativa como la distancia entre el punto proximal correspondiente al 90% y el punto distal correspondiente a la altura del pico [9]. Lo anterior se esquematiza en la Figura 1.3.



# Capítulo 2

## Estado Actual de la Hadronterapia

### 2.1. Instalaciones

En la actualidad, según el *Particle Therapy Co-Operative Groupal* (PTCOG) en su informe de abril de 2020, al rededor del mundo existen 104 centros de hadronterapia en funcionamiento, siendo Estados Unidos el país con mayor número de estos (37). La mayor parte de dichos centros utilizan haces de protones para tratamiento siendo muy pocos los que emplean iones de carbono, 12 en total, de los cuales 6 encuentran ubicados en Japón. Adicionalmente existen 37 centros en construcción y 28 proyectos en estado de planeación [10]. La Tabla 2.1 muestra información detallada de la distribución de centros de hadronterapia en el mundo.

Cabe anotar que de los centros en funcionamiento 53 poseen *ciclotrones* como sistema de aceleración, 39 poseen *sincrotrones* mientras que solo 12 utilizan *sincrociclotrones*. En el caso de los centros que se encuentran en construcción 24 utilizarán ciclotrones como sistema de aceleración, 11 sincrotrones y 12 sincrociclotrones. Por último, de los centros que se encuentran en estado de planeación 12 se han diseñado para utilizar ciclotrones como sistema de aceleración, 9 sincrotrones y 7 sincrociclotrones [10].

Por otro lado, en Centroamérica y Sudamérica aún no se cuenta con instalaciones de hadronterapia en funcionamiento y, según el informe del PTCOG citado anteriormente, existe un único proyecto en construcción en el Instituto de Oncología Ángel Ruffo Hospital en Buenos Aires, Argentina, que empleará un sincrotrón para acelerar protones a una energía máxima de 230 MeV y se empezaría a tratar pacientes en 2022. De esta manera Argentina se convertiría en el primer país de América Latina en realizar terapia con hadrones. No obstante, especialistas de instancias académicas y médicas mexicanas proyectan la construcción en su país de un acelerador de partículas (ciclotrón) con capacidad para acelerar protones o iones ligeros entre 30 y 70 MeV el cual sería destinado al tratamiento de personas con cáncer. La construcción de este ciclotrón se llevaría a cabo mediante un convenio de transferencia tecnológica con el *Centre Antoine Lacassange* de Francia en coordinación con la *Benemérita Universidad Autónoma de Puebla* (BUAB) y se realizaría en las instalaciones del Centro de Excelencia en Física Médica Nuclear de dicha universidad. El proyecto tendría un costo estimado de 42 millones de francos suizos ( $\sim$  USD\$43 millones) [11].

Como se puede apreciar, de acuerdo con las estadísticas presentadas hasta ahora, el número de centros de hadronterapia en el mundo es reducido estando muy por debajo de las cifras que corresponden a servicios de radioterapia con haces de fotones. Por ejemplo, hacia el año 2005 sólo en Estados Unidos ya se contaba con más de 2 200 instalaciones de este tipo [12]. La principal limitante es el costo asociado a las instalaciones de hadronterapia ya que la inversión

Tabla 2.1: Distribución mundial de centros de hadronterapia en funcionamiento, en construcción y en estado de planeación considerando sólo uso de protones (p), sólo uso de iones de  $^{12}\text{C}$  (C) y uso de ambos (p/C).

<b>País</b>	<b>Funcionando</b>	<b>En Construcción</b>	<b>En Planeación</b>
Alemania	6 p, 2 C	0	0
Arabia Saudita	0	1 p	0
Argentina	0	1 p	0
Austria	1 p, 1 C	0	0
Australia	0	0	1 p
Bélgica	0	1 p	1 p
Checa Rep.	1 p	0	0
China	2 p, 2 C	7 p, 1 C	7 p, 1 C
Corea del Sur	2 p	1 p/C	1 C
Dinamarca	1p	0	0
E.E.U.U.	37 p	6 p	5 p, 1 p/C
Egipto	0	0	1 p
Emiratos de Abu Dhabi	0	1 p	0
Eslovaquia	0	1 p	0
España	2 p	1 p	0
Francia	3 p	1 p	0
India	1 p	2 p	1 p
Inglaterra	5 p	2 p	0
Italia	3 p, 1 C	0	2 p
Japón	16 p, 6 C	3 p, 1 C	0
Noruega	0	0	2 p
Países Bajos	3 p	0	0
Polonia	1 p	0	0
Rusia	5 p	1 p	1 p
Singapur	0	2 p	1 p
Suecia	1 p	0	0
Suiza	1 p	0	2 p
Tailandia	0	1 p	0
Taiwan	1 p	2 p, 1 C	1 p
<b>Total</b>	92 p, 12 C	33 p, 3 C , 1 p/C	25 p, 2 C, 1 p/C

necesaria para la construcción y puesta en servicio de un centro de hadronterapia completo puede ascender hasta los USD\$225 millones [13] requiriendo para ello un terreno de 200 a 400 m<sup>2</sup> para la atención de alrededor de 12 mil pacientes anuales [14]. En un estudio realizado en 2014 [15] se estimó que el costo promedio de operación por año y de tratamiento en Centros de hadronterapia considerando tres posibilidades de acuerdo con el tipo de ion usado: centros de sólo protones (Centers Only Protons - POC), Centros de solo carbono (Centers Only Carbon - COC) y Centros Combinados (CC). El costo de operación anual oscila entre €10 millones para una instalación de patrocinio público POC y €24.8 millones para una instalación de financiamiento privado CC, mientras que el costo por tratamiento es alrededor de €16 059 para COC, €28 296 para POC y €23 956 para CC con patrocinio público y respectivamente de €29 450, €46 443 y €46 342 en cuanto a financiamiento privado se refiere.

En cuestión de diseño un centro de hadronterapia se constituye de complejas instalaciones que abarcan amplias zonas debido al tamaño de los sistemas requeridos para la generación, aceleración y entrega del haz de hadrones. En la Figura 2.1 se muestran las secciones que componen un centro de hadronterapia dentro de las que se destacan la línea de inyección, los aceleradores lineales, el acelerador principal y el gantry.

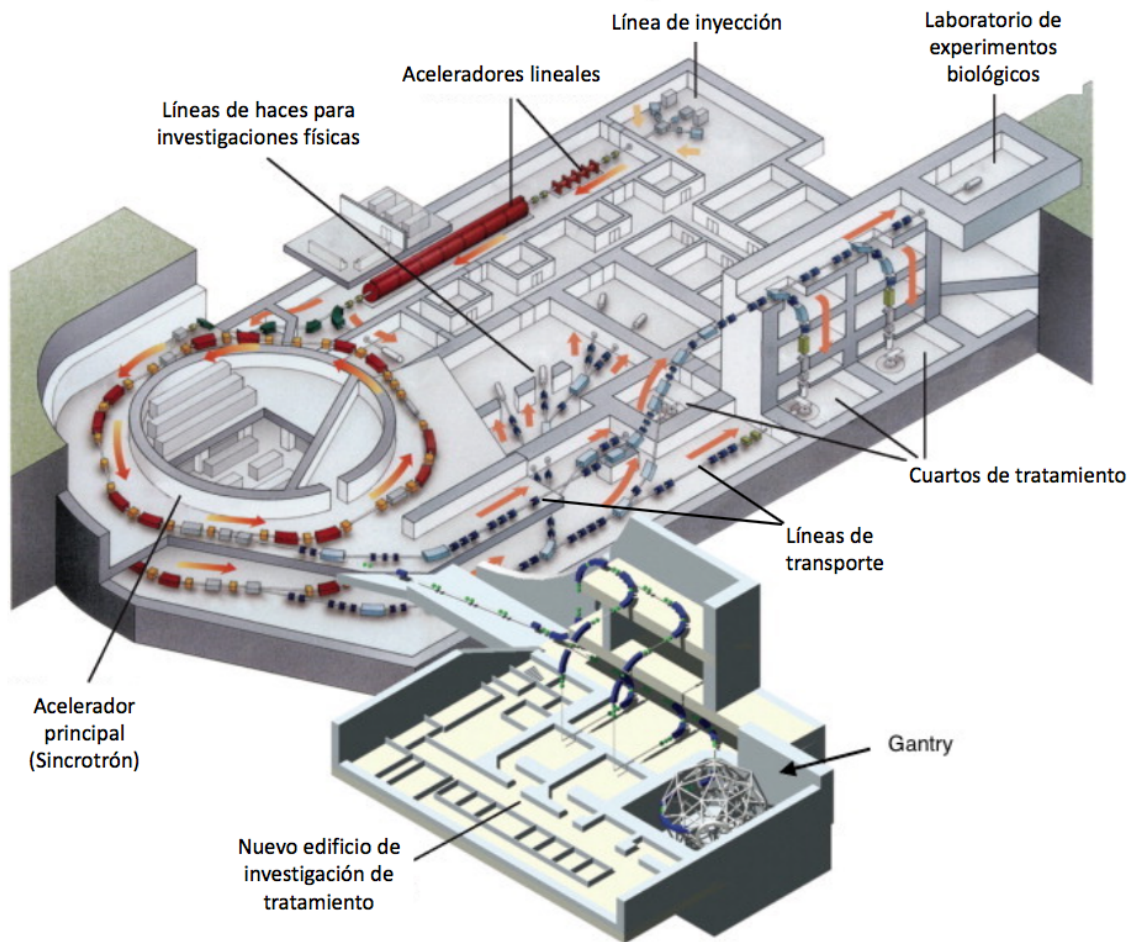


Figura 2.1: Esquema ilustrativo de las instalaciones del *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS) en Chiba, Japón. Se puede apreciar la dirección del flujo de hadrones (flechas color naranja) desde que son generados en la fuente de iones, pasan por los aceleradores lineales y el sincrotrón, y posteriormente son distribuidos, a través de las líneas de transporte, hacia las áreas de investigación y tratamiento. Tomado de [16]



### 2.1.1. Línea de inyección

En esta sección se encuentran las fuentes de producción de iones que serán empleados en tratamiento (o investigación) y se da la inyección de los mismos hacia el acelerador lineal a través de un mecanismo como el mostrado en la Figura 2.2, el cual corresponde al sistema de inyección axial empleado por la instalación de investigación de *Louvain-La-Neuve*, Bélgica [17]. Este permite la inyección de diferentes especies de iones, cada una con relación carga/masa ( $Q/M$ ) de 1/2. Todas las fuentes de iones se encuentran a un mismo potencial así que sólo se necesitan pequeños cambios en la frecuencia y campo magnético para alternar entre las diferentes fuentes disponibles [18].

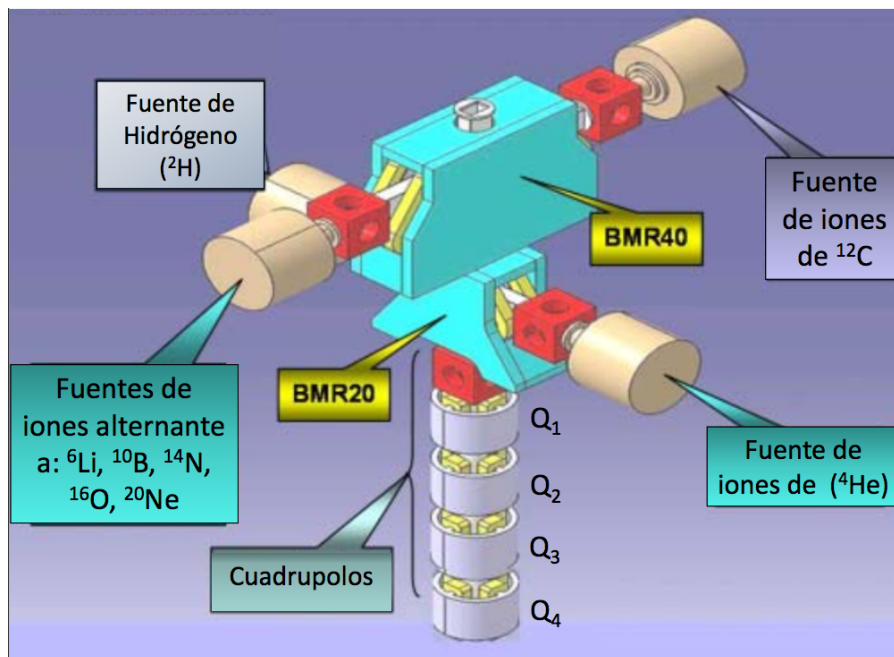


Figura 2.2: Sistema de inyección axial de iones. El sistema posee dos magnetos que se encargan de direccionar los iones producidos por las fuentes hacia los cuadrupolos ( $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  y  $Q_4$ ) que conectan con el sistema de aceleración. Al primer magneto (BMR40) se encuentran conectadas la fuente de  $^2\text{H}$ , la fuente de  $^{12}\text{C}$  y una fuente alternante (de  $^6\text{Li}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$  y  $^{20}\text{Ne}$ ), mientras que al segundo magneto (BMR20) se encuentra conectada la fuente de  $^4\text{He}$ . Tomado de [17].

Las fuentes de iones que se encuentran ensambladas al sistema mostrado corresponden a una fuente *multicusp* (ver Figura 2.3) para la producción de iones de  $^2\text{H}$  y a tres fuentes ECR (*Electron Cyclotron Resonance*), ver Figura 2.4, para la producción de iones de  $^{12}\text{C}$  así como de otros iones de interés investigativo [18]. Cabe anotar que las fuentes de iones ECR también pueden ser empleadas para la generación de protones usando gas de Dihidrógeno ( $\text{H}_2$ ) [19].

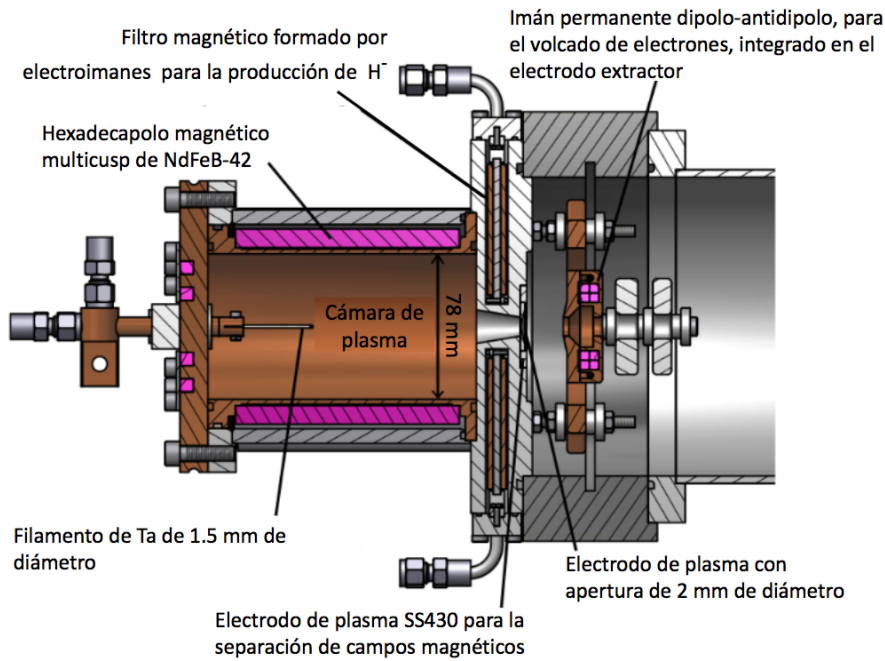


Figura 2.3: Sección transversal de una fuente de iones PELLIS (*Pelletron Light Ion Source*) tipo multicusp. El plasma es extraído a través de un orificio de 2 mm de diámetro por efecto de una diferencia de potencial aplicada al filamento de Ta y es confinado en una cámara de 78 mm de diámetro gracias al arreglo multicusp de imanes de NdFeB-42. Tomado de [20].

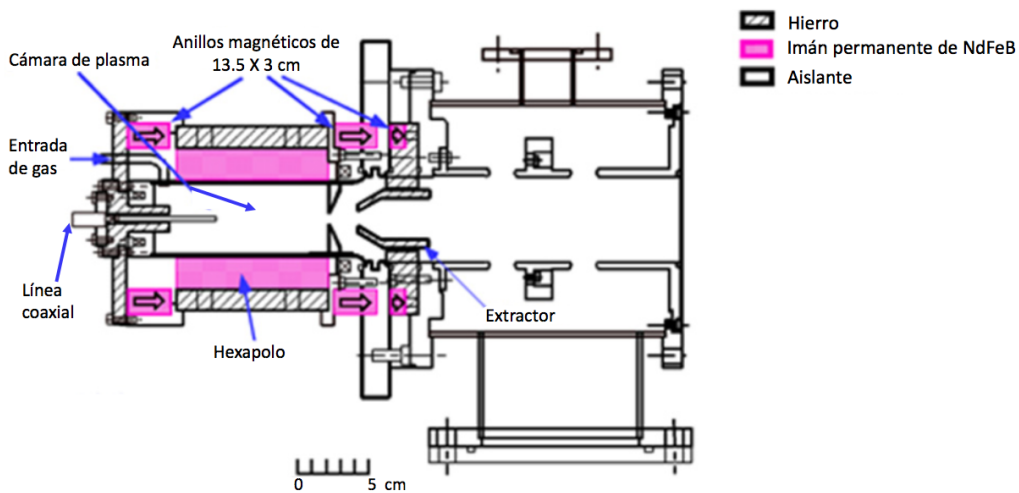


Figura 2.4: Sección transversal de una de fuente de iones ECR. Este tipo de fuente emplea una descarga de radiofrecuencia (usualmente de 2.45 GHz) que ingresa, a través de una línea coaxial, en un campo magnético. Tomado de [21].

Existen otros tipos de fuentes que se emplean en la producción de protones para uso clínico como las fuentes tipo PIG (*Penning Ion Gauge*) que se utilizan como fuentes internas para los ciclotrones (ver Figura 2.5) y las fuentes de iones duoplasmatron (ver Figura 2.6) [19].

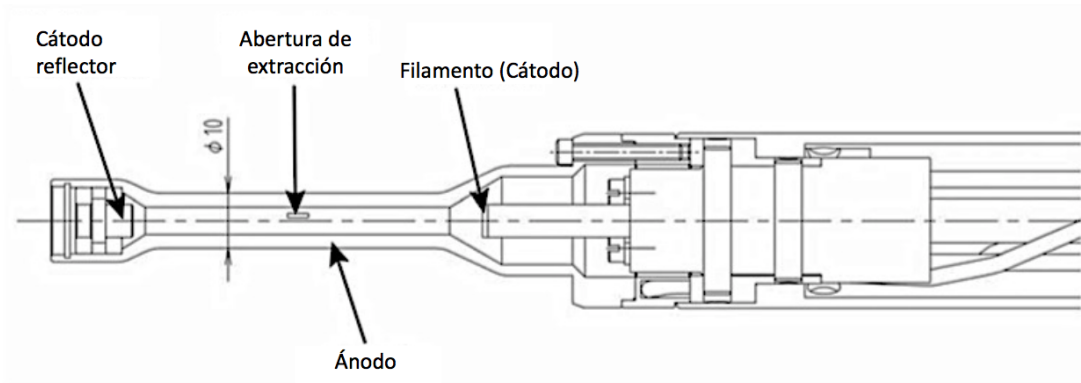


Figura 2.5: Sección transversal de una de fuente de iones PIG tipo Livingstone. Electrones son emitidos desde un cátodo, siguen las líneas del campo magnético y son reflejados en el otro cátodo produciéndose una oscilación de los electrones dentro de un ánodo cilíndrico, lo que incrementa la densidad de corriente electrónica posibilitando la extracción de iones a través de una abertura en el ánodo. Tomado de [19].

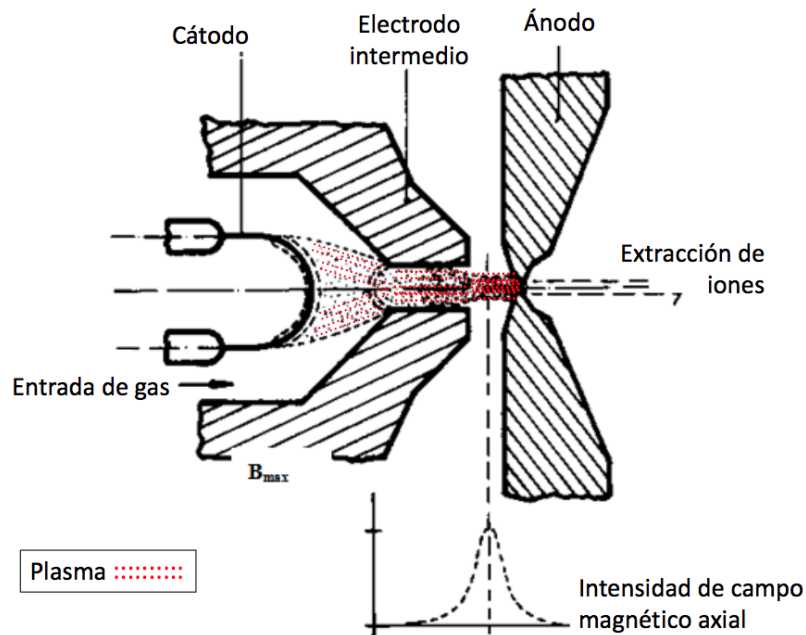


Figura 2.6: Sección transversal de una de fuente de iones duoplasmatron. La principal particularidad es la formación de dos regiones de plasma: una de baja densidad entre el cátodo y el electrodo intermedio y otra de alta densidad entre el electrodo intermedio y el ánodo. Tomado de [22].

### 2.1.2. Acelerador lineal

Los aceleradores lineales (LINAC) son la continuación de la línea de inyección y se encargan de acelerar los protones y/o iones para que sean introducidos al acelerador principal con cierta energía previa. En la Figura 2.7 se puede apreciar un sistema de dos aceleradores lineales consecutivos ensamblados a una línea de inyección. Este sistema pertenece al *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica* (CNAO) en Italia y posee un acelerador lineal RFQ (Radio Frecuency Quadrupole) de tipo 4-rod (cuatro barras) y un IH-DTL (Interdigital H-type Drift Tube Linac) [23].

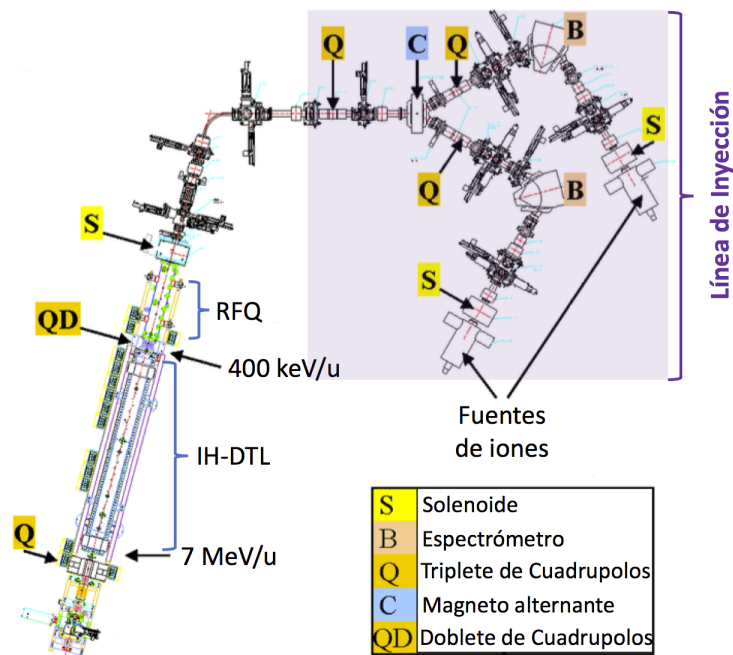


Figura 2.7: Esquema de la línea de inyección y los aceleradores lineales pertenecientes al CNAO. Los iones ingresan al conjunto de aceleradores con una energía de 8 keV/U y son acelerados hasta una energía final de 7 MeV/U. Tomado de [23].

Un acelerador lineal RFQ está compuesto principalmente por cuatro electrodos que permiten enfocar, agrupar y acelerar haces continuos de partículas cargadas. Existen dos tipos de estos aceleradores: los 4-vane (ver Figura 2.8), cuyos electrodos tienen forma de veletas “dentadas” que están contenidas en una cavidad cilíndrica, y los 4-rod (ver Figura 2.9), cuyos electrodos tienen forma de varillas sujetadas por barras inductivas [24]. Las cavidades 4-vane resultan ser más eficientes debido a que las corrientes de carga de las veletas están uniformemente distribuidas, sin embargo, los aceleradores RFQ tipo 4-rod pueden operar en rangos de baja frecuencia ( $\leq 200$  MHz) y gracias a esto son más comúnmente utilizados para la aceleración de iones pesados a bajas velocidades [25].

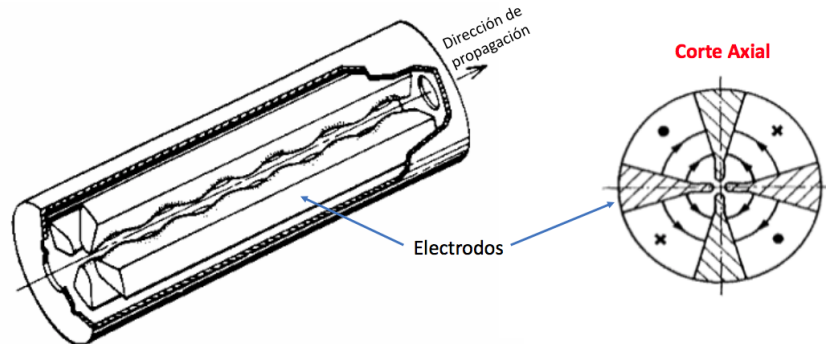


Figura 2.8: Esquema de un LINAC RFQ 4-vane. Este tipo de acelerador opera generalmente con frecuencias de 200 MHz o superiores. Los puntos y las cruces en el corte axial muestran la dirección de los campos magnéticos entrantes y salientes paralelos a la dirección de propagación. Tomado de [24].

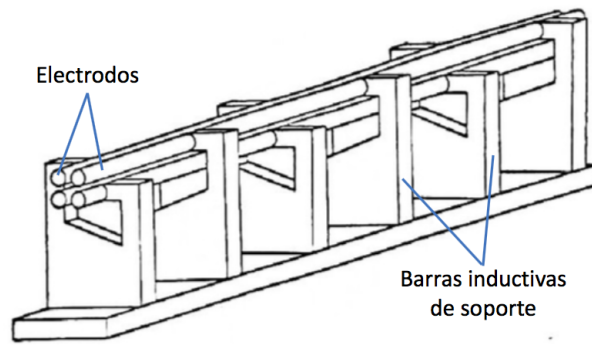


Figura 2.9: Esquema de un LINAC RFQ 4-rod. La inductancia de las barras de soporte y la capacitancia de los electrodos forman un circuito resonante agrupado que enfoca al haz de partículas acelerado. Tomado de [27].

Por otro lado, para lograr la aceleración de partículas cargadas a altas energías existen LINAC con otros dos tipos de sistemas de aceleración: uno conocido como *Guía de Onda*, en el que un campo magnético acompaña a las partículas como una onda viajera y otro conocido como *Tubo de Deriva* (Drift Tube) en la que dicho campo aparece en fase con las partículas y con el voltaje alternante aplicado al conjunto de tubos cilíndricos consecutivos que conforman al acelerador. El primer tipo de estructura es más apropiado para la aceleración de electrones mientras que el segundo resulta ser más conveniente para la aceleración de protones e iones pesados [26]. La Figura 2.10 esquematiza el funcionamiento de un acelerador de tubo de deriva.

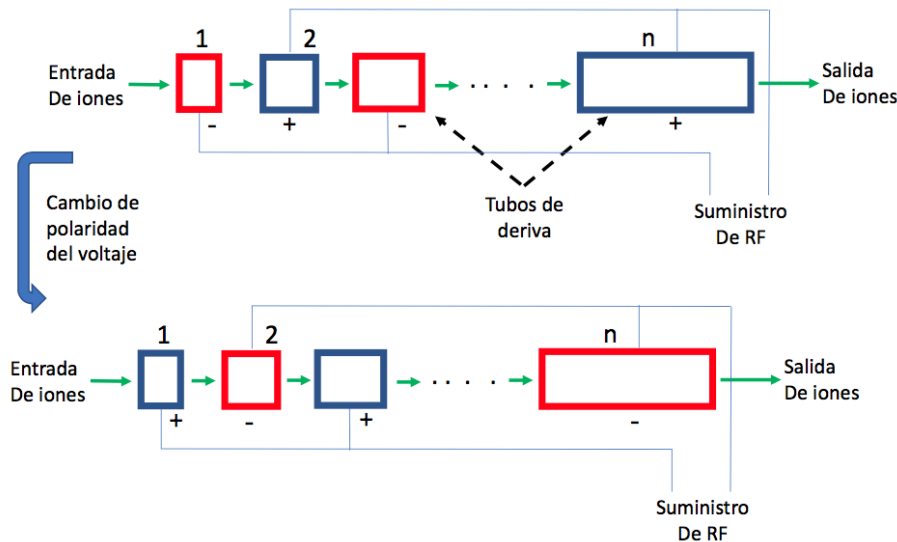


Figura 2.10: Esquema de funcionamiento de un acelerador de tubo de deriva. Cuando las partículas cargadas ingresan al primer tubo este posee cierta polaridad que direcciona al haz, una vez que este atraviesa el gap hacia el siguiente tubo la polaridad se invierte evitando la repulsión de las partículas. Cada tubo posterior es de longitud mayor garantizando que no se produzca un desfase con la RF.

El LINAC basado en tubos de deriva fue inicialmente propuesto por *Gustav Ising y Rolf Wideroe* y consiste en una serie de tubos metálicos donde las partículas cargadas son aceleradas por un campo de RF (con longitud de onda  $\lambda$ ) [28]. La polaridad del voltaje  $V_0$  suministrado al sistema es alternada de tal manera que se mantenga en fase con el paso de partículas de un tubo a otro lo que produce un aumento en la velocidad de las partículas (por tanto de su energía) por ello se requiere que el siguiente tubo sea de mayor longitud para que no se “rompa” la fase con

la RF y el tiempo que tardan las partículas en recorrer cada sección coincide con el periodo de la RF. Dicho aumento en la longitud, para un n-ésimo tubo, está dado por la siguiente ecuación:

$$L_n = \beta_n \lambda \quad (2.1)$$

Donde

$$\beta_n = \sqrt{1 - \left( \frac{Mc^2}{E_n + Mc^2} \right)^2} \quad (2.2)$$

Con  $M$  la masa de la partícula,  $c$  la velocidad de la luz y  $E_n$  la energía alcanzada por las partículas al entrar al n-ésimo tubo. Esta energía está dada por:

$$E_n = E_i + (n - 1)QV_0 \quad (2.3)$$

Siendo  $E_i$  la energía inicial con la que una partícula ingresa al sistema y  $Q$  la carga de esta. La ecuación anterior implica que por cada tubo que una partícula atraviesa, obtiene una adición de energía equivalente a  $QV_0$ .

### 2.1.3. Acelerador principal

El acelerador principal es el encargado de llevar los iones hasta la energía final deseada que será entregada al paciente. Existen tres tipos de aceleradores principales empleados en instalaciones de hadronterapia: ciclotrones, sincrociclotrones y sincrotrones.

- **Ciclotrón:** Este dispositivo fue desarrollado en 1930 por *Ernest O. Lawrence* para la aceleración de iones a energías cinéticas de pocos MeV, trabajo que lo hizo merecedor del Premio Nobel de Física en 1939. Inicialmente el ciclotrón fue utilizado para investigación básica de física nuclear, pero más tarde fueron encontrados importantes usos médicos en la producción de radionúclidos para medicina nuclear así también como en la producción de haces de neutrones y protones en radioterapia [29].

El ciclotrón está basado en el principio de la resonancia magnética y usa un sistema de RF constante para acelerar haces de onda continua (CW) a una energía de salida constante con una corriente de haz que puede ser variada continuamente en la fuente de iones [30]. Las partículas cargadas describen una órbita semicircular con velocidad constante bajo la influencia de un campo magnético uniforme dentro de dos electrodos semicilíndricos huecos conocidos como D's por la forma que adoptan en la vista axial [29]. Las partículas ganan cierta energía cada vez que atraviesan el gap que separa los electrodos aumentando así su velocidad y por tanto el radio del semicírculo, generándose una trayectoria en espiral (ver Figura 2.11).

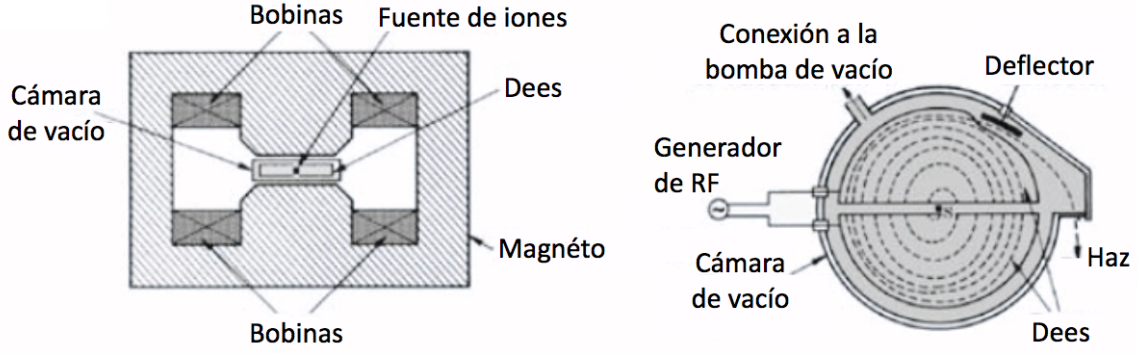


Figura 2.11: Esquema de un ciclotrón. Un voltaje de RF es aplicado entre los dos electrodos y la partícula es acelerada describiendo una trayectoria espiral hasta alcanzar el radio y la energía máximos donde un magneto deflector orienta la salida del haz. Tomado de [29].

Para que el ciclotrón funcione adecuadamente debe cumplirse que el tiempo de tránsito requerido para que una partícula cargada describa cada semicírculo en una “D” sea constante a pesar del aumento en el radio para cada nueva órbita y que la frecuencia  $\omega$  del generador de RF sea tal que el tiempo de tránsito coincida con el periodo medio de oscilación del campo. Cuando lo anterior ocurre, a dicha frecuencia se le denomina frecuencia de ciclotrón ( $\omega_{cyc}$ ) y está dada por la siguiente expresión [29]:

$$\omega_{cyc} = \frac{QB}{M} \quad (2.4)$$

siendo  $Q$  la carga de la partícula acelerada,  $B$  la intensidad de campo magnético y  $M$  la masa de la partícula.

Adicionalmente se asume que la masa de la partícula acelerada es constante, es decir, que el ciclotrón opera en el régimen de la mecánica clásica, lo cual se cumple sólo si la energía cinética final  $E_k$  alcanzada por la partícula es mucho menor que su energía de reposo. La siguiente ecuación permite obtener  $E_k$  en función de  $M$ ,  $Q$ ,  $B$  y el radio  $R$  de las D’s

$$E_k = \frac{Q^2 B^2 R^2}{2M} \quad (2.5)$$

- **Sincrociclotrón:** Este acelerador es un tipo especial de ciclotrón que permite la aceleración de partículas cargadas pesadas a mayores energías que las obtenidas en un ciclotrón estándar, ya que soluciona el inconveniente del aumento de la masa relativista al modulando la frecuencia del campo de RF que acelera las partículas para permanecer en fase con la decreciente frecuencia de ciclotrón [29]. Así que para un sincrociclotrón la frecuencia  $\omega$  queda representada por una variante de la ecuación 2.4, como se muestra a continuación:

$$\omega = \frac{QB}{\gamma M} \quad (2.6)$$

donde

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - (v/c)^2}} \quad (2.7)$$

siendo  $v$  la velocidad de la partícula y  $c$  la velocidad de la luz.



- Sincrotrón:** El concepto de sincrotrón aparece en 1945 cuando *Edwin McMillan* y *Vladimir Veksler*, de manera independiente, sugirieron que la limitación de energía cinética final presente en el ciclotrón podría corregirse modulando la frecuencia de oscilación [31]. Un sincrotrón usa un sistema de barrido de RF para acelerar partículas cargadas que orbitan dentro de una *cámara de vacío* que tiene forma circular y está ubicada dentro de un campo magnético que varía en el tiempo de acuerdo con el aumento de la masa de las partículas al alcanzar energías relativistas [29]. Dicha capacidad de obtener mayores energías que los ciclotrones se convierte en una ventaja que los hace mas aptos para la aceleración de iones pesados, sin embargo el enorme tamaño de este tipo de aceleradores se presenta como su principal desventaja. Por ejemplo, el sincrotrón usado en el *Heidelberg Ion Therapy Center* (HIT) tiene un diámetro de alrededor de 25 metros [5].

La Figura 2.12 muestra el esquema de un sincrotrón donde se pueden apreciar las partes principales de este. La aceleración impartida por la RF se da cuando las partículas atraviesan las *cavidades resonantes* ubicadas en ciertos puntos de la cámara de vacío, ganando una pequeña cantidad de energía cada vez que pasan por una de estas cavidades. Consecuentemente, con cada aumento de energía la intensidad del campo magnético generado por los magnetos aumenta en una proporción tal que la trayectoria de las partículas se curva manteniendo la misma órbita hasta que son desviadas por magnetos de extracción, produciéndose entonces los haces de partículas (iones) que serían usados en tratamiento[29].

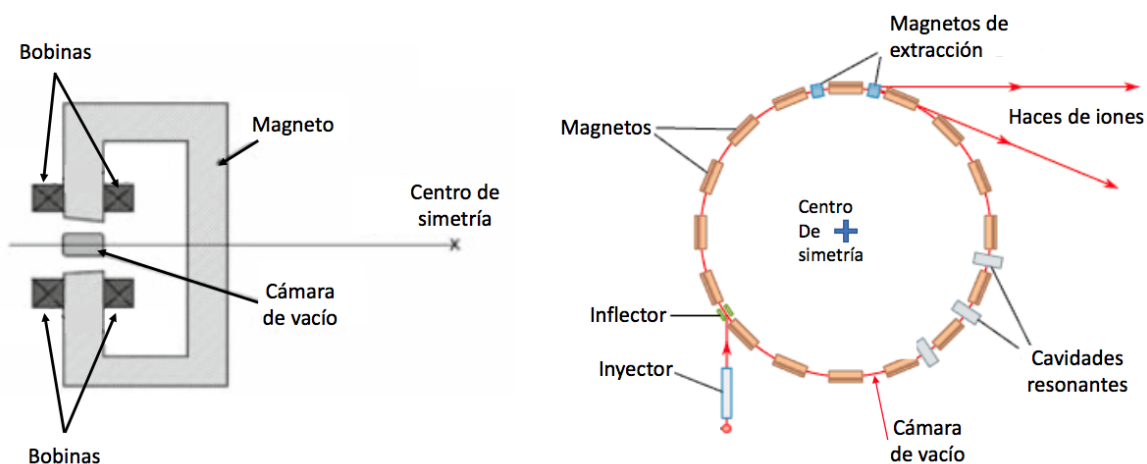


Figura 2.12: Esquema de un sincrotrón. Izquierda: sección transversal (tomado de [29]). Derecha: vista superior (tomado de [32]). Las partículas cargadas ingresan desde el inyector hacia el sincrotrón donde un conjunto de magnetos las “obligan” a curvar su trayectoria y son aceleradas cada vez que pasan por las cavidades resonantes hasta ser expulsadas del ciclo gracias a los magnetos de extracción.

## 2.1.4. Cuartos de tratamiento

Una vez que los haces de iones han salido del acelerador principal son distribuidos a los diferentes cuartos de tratamiento y/o investigación por medio de líneas de transporte constituidas por dipolos y cuadrupolos magnéticos que mantienen confinado el haz. Los cuartos de tratamiento pueden estar equipados ya sea con haces fijos dispuestos de manera horizontal, haces fijos angulados (a 30°, 45° o 90°) o con gantries rotantes [33]. En ambos casos de haces fijos la variación de la posición del tumor respecto al haz depende exclusivamente de los movimientos de la camilla de tratamiento sobre la cual se ubica el paciente (ver Figura 2.13). Los gantries,



por otro lado, son dispositivos que aportan una mayor flexibilidad geométrica al momento de realizar los tratamientos ya que estos permiten redirigir el haz en diferentes direcciones sobre el paciente al ser capaz de rotar hasta  $360^\circ$  en torno a un eje horizontal [34].

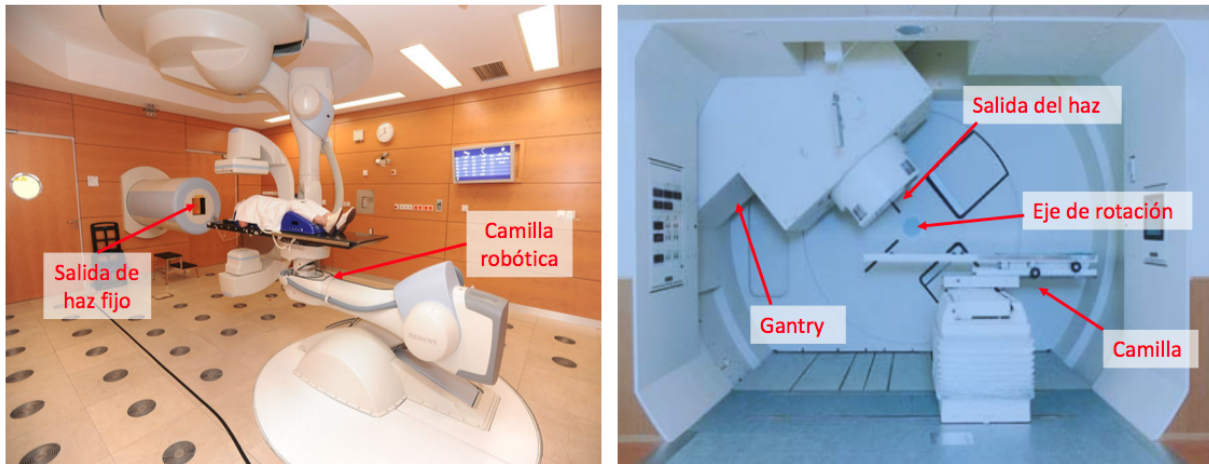


Figura 2.13: Izquierda: Cuarto de tratamiento para un haz fijo del HIT. La camilla está constituida por un brazo robótico con varios grados de libertad que le permiten posicionar al paciente con el fin de mejorar la incidencia del haz de tratamiento. Tomado de [37]. Derecha: Cuarto de tratamiento con un gantry de un haz de protones desarrollado por Mitsubishi. El gantry puede girar hasta  $360^\circ$  al rededor del eje de rotación. Tomado de [34].

La Figura 2.14 muestra el diseño más común de un gantry con sus principales partes. Un conjunto de dipolos están dispuestos de tal manera que se forma una cúpula al rededor de la camilla de tratamiento. Dado que las partículas llegan al gantry con altas energías se necesitan poderosos campos magnéticos para curvar su trayectoria logrando que incidan perpendicularmente sobre un eje de giro al rededor del cual rota la salida del haz. La Figura 2.15 esquematiza el funcionamiento de un gantry y permite visualizar la trayectoria que describe el haz de iones. Esta versatilidad de movimiento antes mencionada convierte la implementación de un gantry rotante en el camino ideal para la entrega de un haz de hadrones en tratamiento, sin embargo la construcción de estos resulta ser muy compleja y costosa debido a las dimensiones que deben poseer para cumplir con la función de desviar el haz de iones sobre todo cuando se trata de iones pesados, por lo que son más comunes los haces fijos. Por ejemplo, los gantries para conducción de protones tienen normalmente un diámetro de 10 m y una masa alrededor de 100 toneladas, mientras que un gantry capaz de desviar iones de carbono (como el construido en el HIT) posee una masa que supera las 600 toneladas [30].

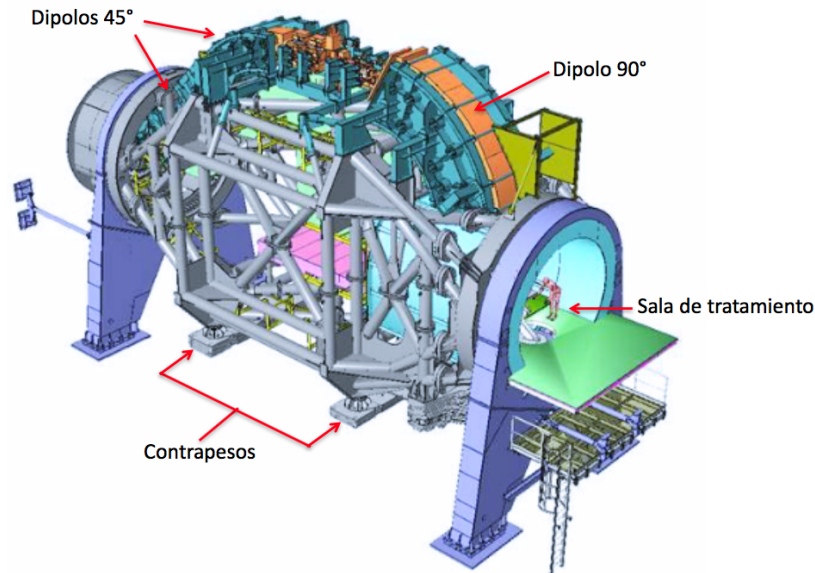


Figura 2.14: Gantry de un haz de protones desarrollado por Mitsubishi. Se puede observar la vista exterior de los dipolos de  $45^\circ$ , el dipolo de  $90^\circ$  y el sistema de contrapesos que equilibran el centro de masa. La vista de la sala de tratamiento permite hacer una idea de las dimensiones del gantry. Tomado de [34].

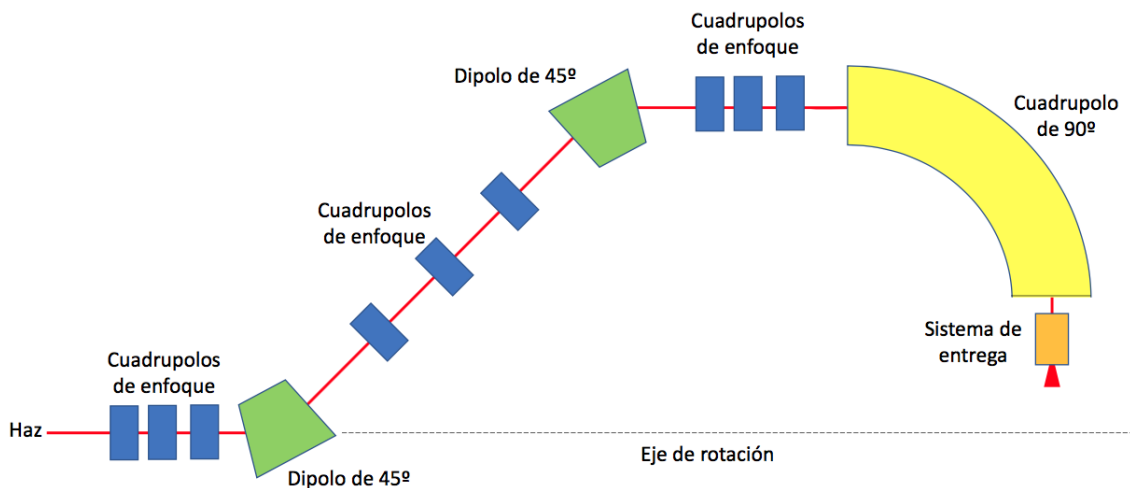


Figura 2.15: Esquema del funcionamiento de un gantry. El haz de iones ingresa al sistema donde se mantiene enfocado gracias varios conjuntos de cuadrupolos. Los dipolos de  $45^\circ$  alejan el haz de tal manera que se de un margen respecto a la camilla mientras que el dipolo de  $90^\circ$  lo reorienta hacia el sistema de entrega desde donde incide perpendicularmente sobre el eje de rotación.

No obstante, los más recientes avances en cuanto a protonterapia apuntan a la simplificación de las instalaciones con el desarrollo de ciclotrones superconductores montados directamente sobre el respectivo gantry de tratamiento. La Figura 2.16 muestra uno de estos sistemas diseñado por *MEVION Medical Systems* que utiliza bobinas magnéticas superconductoras de  $NbSn_3$  que permiten al ciclotrón ser suficientemente pequeño para ser montado sobre el gantry pero aun así poder acelerar protones a una energía máxima de 250 MeV [35]. Este tipo de sistemas supone un mejor aprovechamiento del espacio en una instalación de hadronterapia, sin embargo posee cierta limitación ya que el rango de rotación del gantry suele estar alrededor de  $190^\circ$ .

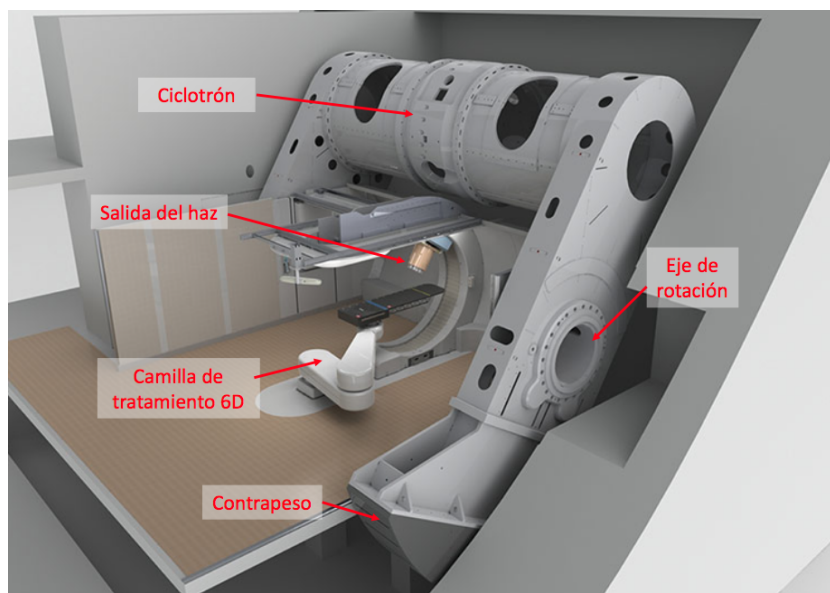


Figura 2.16: Esquema del sistema de protonterapia MEVION S250. El ciclotrón está montado sobre el gantry que tiene un limitado arco de rotación de  $190^\circ$  que se complementa con la movilidad de la camilla robótica “6D”. Tomado de [36].

## 2.2. Pacientes y tratamientos

### 2.2.1. Algunas Estadísticas

En cuanto a número de pacientes tratados con hadronterapia la estadística más reciente revela que desde el año 1954 hasta mediados de 2015 se han sometido a tratamiento, al rededor del mundo, más de 154 mil pacientes (más de 12 mil tan solo en 2014), de los cuales el 86 % fueron tratados con protones, el 11.5 % con iones de carbono y el restante 2.5 % por otras partículas como iones de helio (usados entre 1957 y 1992) y piones (usados entre 1974 y 1994) [39]. El uso de protones ha sido predominante, no obstante a partir del año 2014 se produjo un leve aumento del porcentaje de pacientes tratados con iones de carbono (17 %) con una respectiva disminución del uso de protones (83 %).

Desde que se empezó a usar hadrones como aplicación médica para el tratamiento del cáncer en 1954 en Berkeley, USA, hasta inicios del siglo XXI, el aumento en el número de instalaciones dedicadas a ese propósito fue moderado mientras que el número de pacientes tratados aumentaba exponencialmente. La Figura 2.17 construida con datos tomados del *Data collected by the Particle Therapy Co-Operative Group* [41], permite evidenciar lo anterior mencionado, así como el aumento radical que se da posterior al 2005 en el número de instalaciones de hadronterapia en funcionamiento duplicándose la cantidad en tan sólo 10 años (52 en total para 2015) lo que ha contribuido considerablemente al aumento del número de pacientes tratados [41].

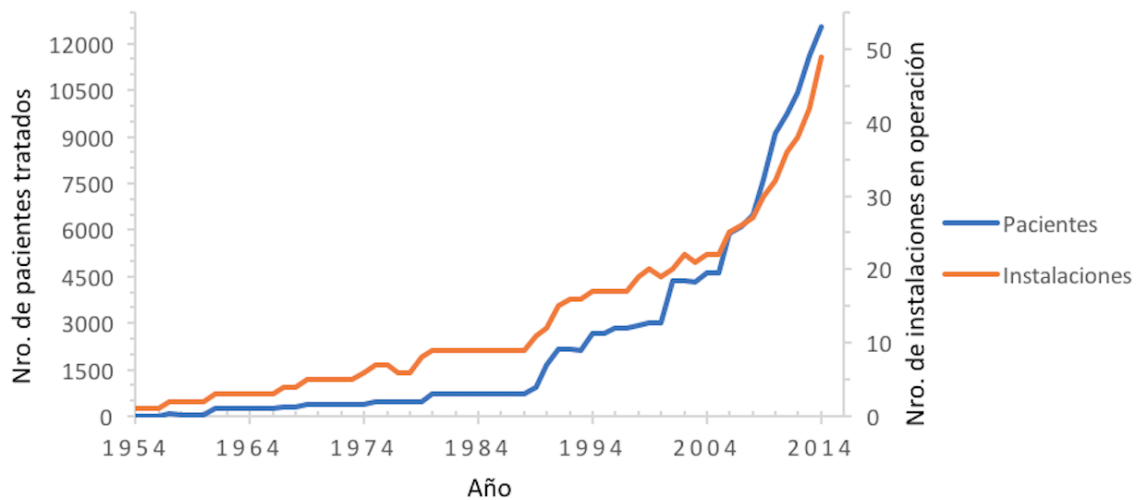


Figura 2.17: Evolución en el tiempo (de 1954 a 2014) del número de instalaciones de hadronterapia en operación y el número de pacientes tratados por año. La forma irregular de la curva “instalaciones” se debe a que se ha dado tanto apertura como cierre de unidades de hadronterapia, sin embargo, la tendencia es al aumento en ambas curvas, sobre todo en la última década donde el crecimiento ha sido exponencial.

### 2.2.2. Tipos de enfermedades tratadas

En principio los beneficios que aporta la hadronterapia pueden ser aprovechados para tratar la mayoría de tipos de enfermedades neoplásicas, es decir aquellas producidas por un crecimiento anormal y acelerado de células en un tejido (tumores benignos y cáncer). Se puede emplear la terapia con haces de iones ya sea como único método de tratamiento o en conjunto con otras modalidades, sin embargo debido a la escasez de centros que prestan este servicio el volumen de pacientes es muy reducido, como consecuencia se da prioridad a los pacientes pediátricos y a los tratamientos de tumores benignos en base de cráneo y de malformaciones arteriovenosas en adolescentes y jóvenes adultos [6].

Otros tipos de tumores que suelen ser tratados con hadrones (principalmente con protones) son: carcinomas hepatocelulares, melanomas de la úvea, tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), como lo muestran los estudios recopilatorios independientes realizados por Solans *et al.*, [4] y Lozares *et al.*, [6]. En dichos estudios se pudo constatar la eficacia de la hadronterapia aplicada a pacientes afectados por algún tipo de tumor entre los mencionados anteriormente, siendo los resultados por lo general mucho más favorables de los que podrían obtenerse aplicando teleterapia con fotones o en su defecto braquiterapia.

### 2.2.3. Entrega del Haz

Con el fin de disminuir cuanto sea posible la deposición de dosis en los tejidos sanos que rodean un tumor, se hace necesario conformar un mapa de dosis con la forma de dicho tumor. Existen dos métodos que se pueden emplear para tal fin: el suministro de haz pasivo y el suministro de haz activo.

- **Método de suministro de haz pasivo:** consiste en interponer entre el paciente y el haz de iones (previamente dispersado) trozos de material -compensadores- que coincidan, lo mejor posible, con la forma distal del tumor (ver Figura 2.18) mientras la conformación

del SOBP se obtiene empleando un conjunto de filtros (alternador de rango) que modulan la energía del haz [6]. Los compensadores son fabricados usando un material sólido equivalente a agua (generalmente lucita). Este método ofrece mayor simplicidad puesto que no es necesario modificar los parámetros del acelerador para entregar la dosis requerida pero presenta el inconveniente de producirse partículas secundarias no deseadas, además de las dosis “extra” que pueden recibir los tejidos aledaños a la parte proximal del tumor, a pesar del accionar de los colimadores [5].

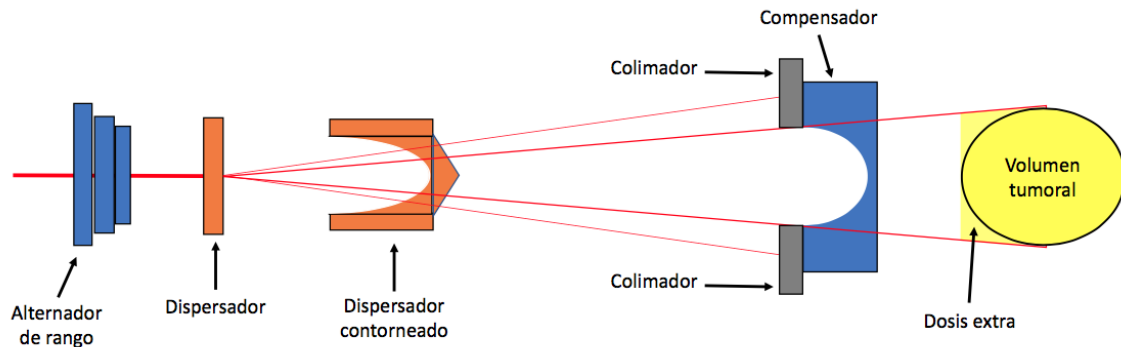


Figura 2.18: Esquema de un sistema de suministro de haz pasivo. La energía del haz de hadrones se mantiene constante por lo que el barrido en profundidad está modulado por el alternador de rango mientras que la forma distal del tumor es conformada gracias al compensador y la forma proximal gracias al movimiento de los colimadores reduciendo así la dosis extra que recibe el tejido sano.

- **Método de suministro de haz activo:** consiste en “pintar” en 3 dimensiones el tumor empleando un haz de radiación muy delgado (Pencil Beam) que es desviado por medio de un conjunto de magnetos cuya intensidad de campo magnético es variada mientras la energía se modula directamente desde el acelerador principal formando así el SOBP (ver Figura 2.19). La conformación del tumor es virtualmente seccionada en planos por un software especializado, cada uno de los cuales está representado por una determinada energía del haz (mínima para el plano proximal y máxima para el distal)[5].

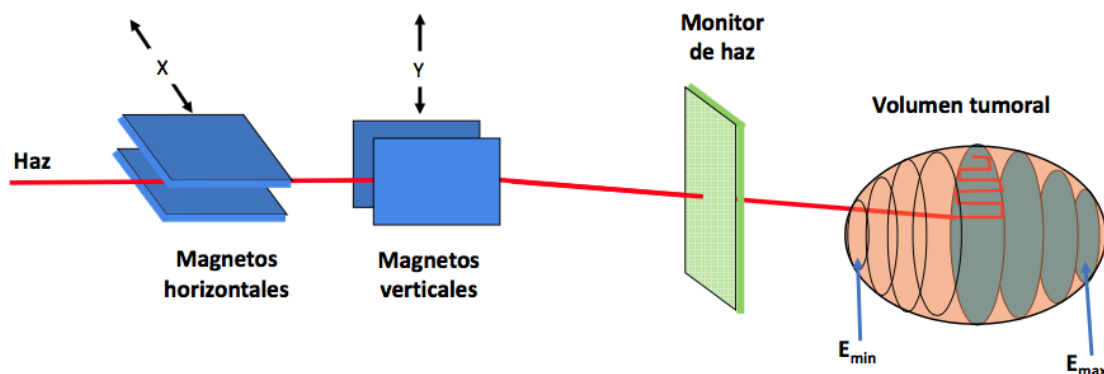


Figura 2.19: Esquema de un sistema de suministro de haz activo. El volumen tumoral es virtualmente seccionado en planos desde una energía máxima ( $E_{max}$ ) a una mínima ( $E_{min}$ ). Cada plano es barrido por el haz como resultado de combinaciones de variación en la intensidad de los campos magnéticos del conjunto de magnetos. Dicho barrido es verificado por el monitor de haz para que el software del sistema haga las correcciones necesarias.

Ambos métodos de suministro permiten obtener mejores resultados de distribución de dosis que los métodos convencionales. Lo anterior se puede corroborar revisando la Figura 2.20, donde se muestra una comparación de las distribuciones de dosis en una simulación de tratamiento realizado con protones y con IMRT de fotones.

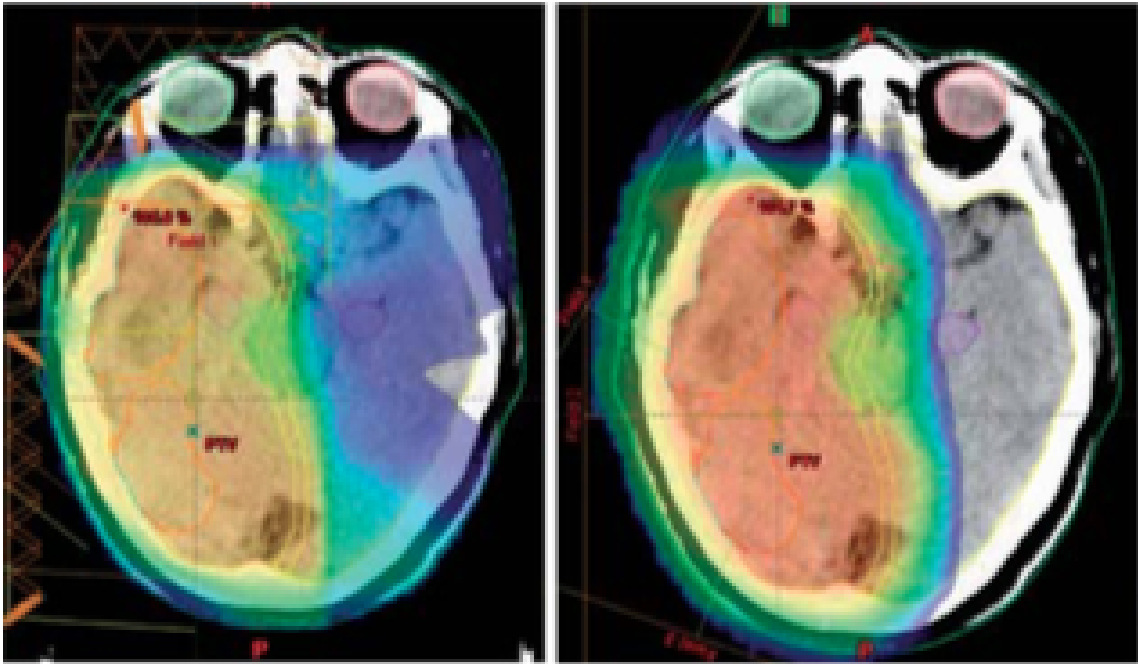


Figura 2.20: Comparación de dos simulaciones de tratamiento de un glioma maligno. Izquierda: IMRT de fotones. Derecha: protonterapia. Las regiones en verde y azul representan bajas dosis dispersas sobre tejido sano. La simulación con protones muestra una evidente mejor conformación de la dosis. Tomado de [40].

# Capítulo 3

## Fundamentos Físicos de la Hadronterapia

### 3.1. Radiación ionizante

La radiación ionizante es aquella que tiene la capacidad de ionizar la materia, es decir, de transferir energía suficiente a un medio absorbedor para causar que se desprendan electrones de los átomos de este, convirtiéndose así en iones (quedan electricamente cargados). De acuerdo con la forma de transferir la energía la radiación ionizante se clasifica en:

#### 3.1.1. Radiación directamente ionizante

En esta categoría están comprendidas las partículas cargadas (electrones, protones, partículas  $\alpha$  e iones pesados) que tienen la capacidad de depositar la energía en el medio mediante un único proceso que involucra interacciones coulombianas con los electrones orbitales del medio absorbedor[29].

#### 3.1.2. Radiación indirectamente ionizante

En esta categoría se encuentran las partículas sin carga y los fotones (neutrones, rayos X y rayos  $\gamma$ ) que depositan la energía a través de dos procesos: primero una partícula cargada es liberada del absorbedor y posteriormente esa partícula transfiere la energía al medio absorbedor a través de interacciones coulombianas[29].

### 3.2. Interacción de partículas cargadas pesadas con la materia

Cuando una partícula cargada viaja a través de un medio absorbedor, este experimenta interacciones coulombianas con el núcleo y con los electrones orbitales de los átomos del absorbedor. Estas interacciones pueden estar divididas en tres categorías dependiendo del tamaño del parámetro clásico de impacto  $b$  de la trayectoria de la partícula cargada comparado con el radio atómico clásico  $a$  del átomo absorbedor con el cual la partícula cargada interactúa [29]:

1. Cuando  $b \approx a$  (Figura 3.1), se da la Interacción de fuerza coulombiana de la partícula cargada con electrones orbitales del átomo absorbedor (colisión fuerte o cercana). El electrón orbital deja el átomo como un rayo  $\delta$  y es suficientemente energético para generar sus propias



interacciones coulombianas con los átomos del medio. El número de colisiones fuertes experimentadas por una partícula cargada moviéndose en un medio absorbedor es generalmente pequeño, sin embargo, las energías transferidas asociadas a colisiones fuertes son relativamente grandes, tanto que la partícula pierde aproximadamente el 50 % de su energía cinética a través de esas colisiones.

Las teorías que gobiernan las colisiones fuertes dependen grandemente de las características de las partículas cargadas y generalmente se asume que el electrón orbital (rayo  $\delta$ ) liberado a través de la colisión fuerte es un electrón libre antes y después de la interacción, debido a que la energía transferida a él por la partícula cargada es mucho mayor que su energía de enlace atómico.

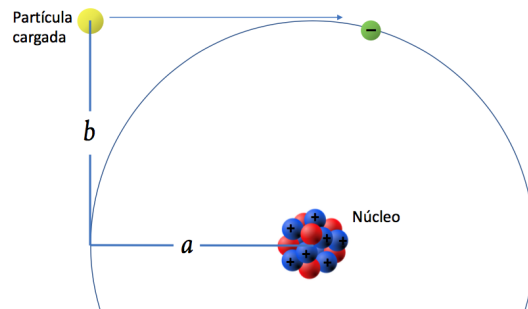


Figura 3.1: Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto  $b$  aproximado al radio atómico  $a$ . Se da una colisión fuerte (o cercana).

2. Cuando  $b \ll a$  (Figura 3.2), la partícula cargada interactúa principalmente con el campo nuclear externo del átomo absorbedor por medio de fuerzas coulombiana, dándose la producción de bremsstrahlung. Esta producción es insignificante para hadrones, por lo cual se considera despreciable.

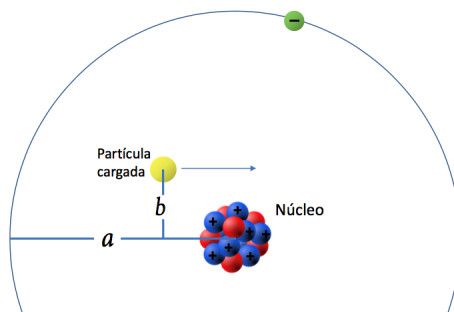


Figura 3.2: Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto  $b$  mucho menor que el radio atómico  $a$ .

3. Cuando  $b \gg a$  (Figura 3.3), la interacción de fuerza coulombiana de la partícula cargada con electrones orbitales del átomo absorbedor (colisión suave o lejana). La energía transferida por la partícula cargada a los electrones ligados es muy pequeña, sin embargo, el número de estas interacciones es muy grande, de tal manera que aproximadamente el 50 % de la energía perdida por la partícula cargada ocurre a través de estas “pequeñas transferencias de energía” que pueden causar polarización atómica, excitación o ionización por medio de la remoción de electrones de valencia.



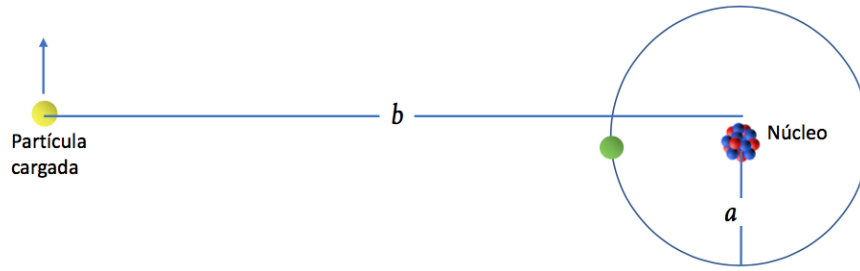


Figura 3.3: Trayectoria de una partícula cargada con parámetro de impacto  $b$  mucho mayor que el radio atómico  $a$ . Se da una colisión suave (o lejana).

### 3.3. Poder de frenado

Durante su movimiento a través del medio absorbedor la partícula cargada sufre muchas interacciones antes de agotar toda su energía cinética. En cada interacción el recorrido de la partícula cargada puede ser alterado (dispersión elástica o inelástica) y así perder parte de su energía cinética, la cual será transferida al medio (pérdida por colisión) o a fotones (pérdida por radiación). Cada una de estas posibles interacciones entre la partícula cargada y los electrones orbitales o los núcleos de los átomos absorbedores está caracterizada por una *sección eficaz* específica  $\sigma$ , la cual es un área que se relaciona con la probabilidad de interacción de la partícula con un blanco [29]. La Figura 3.4 muestra la interacción de un haz de  $n_0$  partículas que incide sobre cierto material de espesor  $t$  y superficie de área  $A$ .

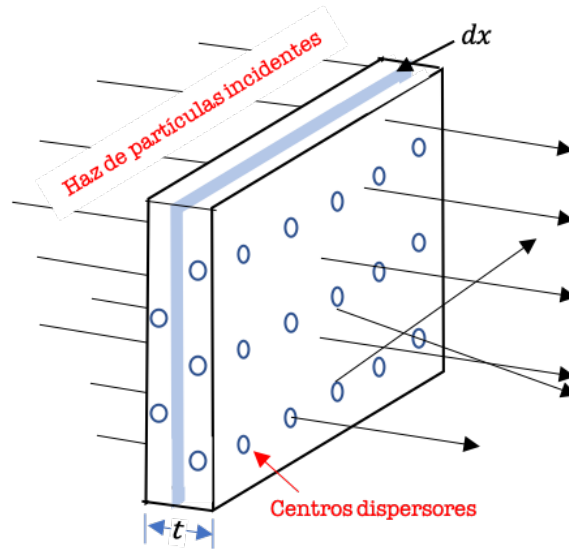


Figura 3.4: Esquema ilustrativo de la interacción de un haz de partículas cargadas con los centros dispersores de un material de espesor  $t$ . La región sombreada indica una lámina de espesor infinitesimal  $dx$  atravesada por una de las partículas, mientras que las circunferencias representan la sección eficaz  $\sigma$  adscrita a cada centro dispersor. Los vectores indican las direcciones aleatorias de las partículas que logran atravesar el medio absorbedor.

Dada una densidad  $\rho$  del material, el número de blancos por unidad de volumen  $n$  está determinado por [42]

$$n = \rho \frac{N_A}{A'} \quad (3.1)$$

siendo  $N_A$  el número de Avogadro y  $A'$  el peso atómico del material que compone el blanco (en g/mol).

Cuando una partícula atraviesa cierta lámina de espesor  $dx$  dentro del material, esta interactúa con centros dispersores (o blancos) presentes en el volumen ( $A dx$ ) de dicha lámina cuyo número total de blancos  $N$  estará dado por

$$N = A n dx \quad (3.2)$$

Al considerar la probabilidad de ocurrencia de colisión de la partícula con un centro dispersor, se debe incluir el factor  $\sigma/A$ , obteniéndose

$$N \frac{\sigma}{A} = \frac{\sigma A n dx}{A} = n \sigma dx \quad (3.3)$$

Por otro lado, la tasa de energía perdida por unidad de longitud recorrida por la partícula cargada en el medio absorbedor es llamada stopping power lineal ( $-dE/dx$ ), el cual dividido por la densidad  $\rho$  del medio absorbedor da como resultado el stopping power másico  $S$  dado en unidades de  $MeV \cdot cm^2 \cdot g^{-1}$ .  $S$ . Este es una propiedad del material en el cual la partícula cargada se propaga.

En general, el promedio de la energía perdida por unidad de longitud recorrida  $-dE/d\ell$  experimentada por una partícula pesada es calculada multiplicando la sección eficaz de una pérdida de energía dada  $\sigma_{ni}$  por la energía perdida  $\Delta E_{ni}$  y realizando una sumatoria sobre todas las posibles colisiones individuales  $i$

$$-\frac{dE}{d\ell} = \sum_i N_i \sum_n \Delta E_{ni} \sigma_{ni} \quad (3.4)$$

donde  $N_i$  es la densidad de átomos  $i$ .

Dependiendo de la interacción que sufre la partícula cargada se conocen dos tipos de stopping power:

**1. Stopping power radiativo:** este resulta de la interacción Coulombiana de la partícula cargada con el núcleo del absorbedor. Para partículas cargadas pesadas (protones, partículas  $\alpha$ , etc.) el stopping power radiativo se considera despreciable debido a la insignificante pérdida de energía en forma de radiación.

**2. Stopping power por colisión:** este resulta de las interacciones Coulombianas de la partícula cargada con los electrones orbitales del absorbedor.

Con lo anterior, el stopping power total  $S_{tot}$  para una partícula cargada de energía  $E_K$  viajando a través de un absorbedor de número atómico  $Z$  está dado por la suma del stopping power radiativo  $S_{rad}$  y el stopping power por colisión  $S_{col}$

$$S_{tot} = S_{rad} + S_{col} \quad (3.5)$$

Particularmente, para partículas cargadas pesadas se tiene:

$$S_{tot} = S_{col} \quad (3.6)$$

Por otro lado,  $S_{col}$  se divide en dos componentes: el stopping power por colisión suave  $S_{col}^{soft}$  y el stopping power por colisión fuerte  $S_{col}^{hard}$ . De esta manera

$$S_{tot} = S_{col} = S_{col}^{soft} + S_{col}^{hard} \quad (3.7)$$

### 3.3.1. Ecuación de Bethe - Bloch

En 1931 *Hans Bethe* propuso una teoría basada en conceptos de mecánica cuántica y relativista en la cual la energía perdida por una partícula cargada pesada que atraviesa un absorbedor es calculada usando la aproximación de *Bohr* aplicada a la colisión de la partícula cargada pesada con los electrones orbitales atómicos [29].

La aproximación clásica de Bohr considera una partícula cargada pesada de  $Z_1e$ , moviéndose con una velocidad  $v$ , pasando cerca de un electrón de carga  $e$  y masa  $m$ , con un parámetro de impacto  $b$  [44]. El momento transversal ( $\Delta p$ ) transferido al electrón está dado por:

$$\Delta p = \int_{-\infty}^{+\infty} e\bar{E}(t)dt = \frac{2Z_1e^2}{bv} \quad (3.8)$$

donde  $\bar{E}$  es el campo eléctrico transversal. La energía transferida es entonces:

$$\Delta E = \frac{(\Delta p)^2}{2m} = \frac{2Z_1^2e^4}{mv^2b^2} \quad (3.9)$$

Esta expresión asume que el electrón no se mueve mucho con relación al parámetro  $b$ . Para obtener el stopping power ( $S$ ), la energía transferida debe ser integrada sobre todos los posibles parámetros de impacto  $b$ . Asumiendo que el “blanco” está hecho de átomos con número atómico  $Z_2$ , la energía perdida por causa del átomo blanco es:

$$S = 2\pi Z_2 \int \Delta E(b)bdb = 4\pi Z_2 \frac{Z_1^2e^4}{mv^2} \int_{b_{min}}^{b_{max}} \frac{db}{b} \quad (3.10)$$

Tomando  $b_{min} \sim Z_1e^2/mv^2$  y  $b_{max} \sim v/\omega$  (donde  $\omega$  es la frecuencia orbital) la energía perdida se convierte en:

$$\frac{dE}{dx} = 4\pi Z_2 \frac{Z_1^2e^4}{mv^2} \ln \left( \frac{mv^3}{Z_1e^2\omega} \right) \quad (3.11)$$

la forma relativística de esta ecuación incluye el término  $\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$ , con  $\beta = v/c$ . De esta manera la ecuación queda:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi Z_2e^4}{mv^2} Z_1^2 \ln \left( \frac{\gamma^2 mv^3}{Z_1e^2\omega} \right) \quad (3.12)$$

*Felix Bloch* evaluó las diferencias entre la aproximación clásica (Bohr) y la mecánico-cuántica (Bethe) para partículas con velocidades mucho mayores que la de los electrones blanco. Él demostró que la aproximación de Bohr era válida también en la mecánica cuántica de un electrón ligado si se suponía que la energía transferida era la pérdida de energía media sumada sobre todas las posibles transiciones atómicas. Bloch encontró un puente entre el parámetro clásico de impacto de Bohr y la transferencia de momento cuantizada de Bethe para la pérdida de energía [44]. En la fórmula original de Bethe-Bloch el frenado relativista está dado por:

$$S = \frac{4\pi Z_2e^4}{mv^2} Z_1^2 \left[ \ln \left( \frac{2mv^2}{\langle I \rangle} \right) - \ln(1-\beta^2) - \beta^2 + \Psi(Z_1) \right] \quad (3.13)$$

donde  $\langle I \rangle$  es el potencial de excitación promediado por electrón, y está definido como:

$$\ln \langle I \rangle = \sum f_n \ln E_n \quad (3.14)$$

El término final de la Ecuación 3.13 es un error que resulta de no reducir al resultado de Beth para el límite  $Z_1\alpha/\beta \rightarrow 0$ , donde  $\alpha = e^2/\hbar c$  es la constante de estructura fina.

*Ugo Fano* describió una versión relativista de la fórmula de energía perdida de Bethe-Bloch donde incluye dos términos correctivos adicionales: la *Corrección de Forma* ( $C/Z_2$ ) y el *Efecto de Densidad* ( $\delta/2$ ) [44]. Con lo anterior el poder de frenado queda expresado como:

$$S = \frac{4\pi Z_2 e^4}{mv^2} Z_1^2 \left[ \ln \left( \frac{2mv^2}{\langle I \rangle} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_2} - \frac{\delta}{2} \right] \quad (3.15)$$

### 3.3.2. Rango

El rango de una partícula cargada de un tipo y energía inicial dados es el valor esperado de la longitud recorrida por la partícula hasta alcanzar el reposo. Experimentalmente el rango puede ser determinado (en principio) en un medio ópticamente transparente, tal como una emulsión fotográfica, por el seguimiento microscópico del camino de cada partícula en tres dimensiones y obteniendo la longitud de recorrido medio de muchas de dichas partículas idénticas de la misma energía inicial. Una cantidad cercanamente similar pero no idéntica llamada *Rango CSDA* (Continuous Slowing Down Approximation), fue introducida por *Martin Berger* y *Stephen Seltzer* en 1983 [45]. Este rango ignora las fluctuaciones de energía perdida en colisiones y asume que una partícula cargada pierde energía continuamente a lo largo de su trayectoria [46]. El Rango CSDA ( $R_{CSDA}$ ) está definido en términos de stopping power como:

$$R_{CSDA} = \int_0^{E_K} \left( -\frac{dE}{\rho dX} \right)^{-1} dE \quad (3.16)$$

donde  $E_K$  es la energía cinética inicial de la partícula y  $R_{CSDA}$  está dado en  $g/cm^2$  y es una cantidad tabulada (ver ejemplo: Tabla 3.1).

Tabla 3.1: Stopping power másico  $-dE/dx$  y Rango  $R_{CSDA}$  para protones en agua. Tomado de la base de datos del NIST [47].

$E_K$ (MeV)	$-dE/dx$ (MeV cm <sup>2</sup> /g)	$R_{CSDA}$ (g/cm <sup>2</sup> )
60	10.78	3.093
80	8.625	5.184
100	7.289	7.718
125	6.192	11.46
150	5.445	15.77

### 3.3.3. Dosis Absorbida

La dosis absorbida es una cantidad no estocástica aplicable tanto a radiación directamente ionizante como a radiación indirectamente ionizante, y está relacionada con una cantidad estocástica conocida como energía impartida. La dosis absorbida ( $D$ ) se define como la energía media de la energía  $\bar{\varepsilon}$  impartida por radiación ionizante a materia de masa  $m$  en un volumen finito  $V$  [8], y está dada por:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (3.17)$$

La unidad para la dosis absorbida es el gray (Gy), que equivale a  $1J/kg$ .

La energía impartida  $\bar{\epsilon}$  es la suma de toda la energía entrante ( $\bar{R}_{in}$ ) al volumen  $V$  de interés menos toda la energía saliente ( $\bar{R}_{out}$ ), teniendo en cuenta además cualquier conversión masa-energía dentro del volumen. De esta manera la energía impartida queda descrita por:

$$\bar{\epsilon} = \bar{R}_{in} - \bar{R}_{out} + \sum Q \quad (3.18)$$

En la ecuación 3.18, el término  $\sum Q$  representa la energía neta derivada de la masa en reposo en  $V$ , y su valor puede ser negativo, si la conversión es de energía a masa (producción de pares) o positivo, si la conversión es de masa a energía (aniquilación) [45]. La Figura 3.5 muestra un esquema que representa los procesos relacionados con la energía impartida.

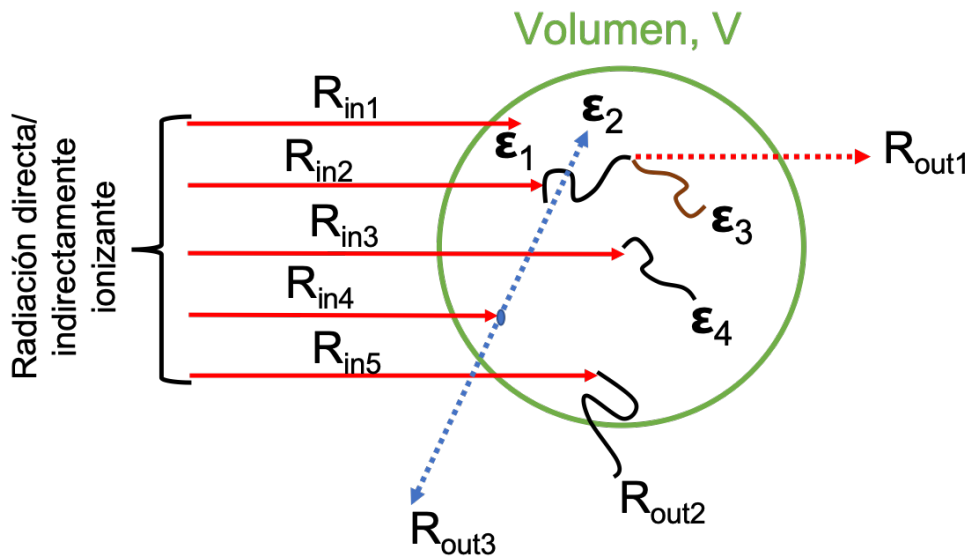


Figura 3.5: Esquema ilustrativo del concepto de energía impartida. Al volumen  $V$  ingresan haces de radiación, tanto directa como indirectamente ionizante, que interactúan con la materia a través de diferentes procesos. Parte la energía incidente es absorbida por el medio, mientras que el resto sale del volumen  $V$  emitida en forma de fotones o partículas.

La radiación, ya sea directamente ionizante o indirectamente ionizante, incide sobre el medio contenido en el volumen  $V$  interactuando con los átomos de dicho medio a través de los diferentes procesos asociados a la interacción radiación-materia. La ionización producida en la materia, causa la emisión de partículas y/o fotones por parte de esta, de los cuales una fracción logran salir del volumen  $V$ .

### 3.3.4. Transferencia Lineal de Energía (LET)

El término LET (*Linear Energy Transfer*) ha sido establecido para su uso en radiobiología y protección radiológica con el fin de especificar la calidad de un haz de radiación ionizante y se define como la tasa lineal de absorción de energía por el medio absorbedor cuando la partícula cargada lo atraviesa [8]. De acuerdo a la densidad de ionización producida por el absorbedor la radiación ionizante se categoriza en: radiación de baja LET ( $\leq 10keV/\mu m$ ) y radiación de alta LET ( $> 10keV/\mu m$ ). La Tabla 3.2 muestra algunos valores de LET para distintos tipos de radiación.

Tabla 3.2: Valores de LET para haces de radiación con bajo y LET y haces de radiación con alto LET. En ambos casos la LET está en unidades de  $keV/\mu m$  [29].

Radiación de bajo LET	LET	Radiación de alto LET	LET
Rayos X: 250 $kVp$	2	Electrones: 1 $keV$	12.3
Rayos gama: $^{60}Co$	0.3	Neutrones: 14 $MeV$	12
Rayos X: 3 $MeV$	0.3	Protones: 2 $MeV$	17
Electrones: 10 $keV$	2.3	Ionos de Carbono: 100 $MeV$	160
Electrones: 1 $MeV$	0.25	IONES pesados	100–2000

A medida que la LET incrementa, la habilidad de la radiación para producir daño biológico también lo hace. Este efecto se puede cuantificar a través de la **Eficacia Biológica Relativa** (RBE, por sus siglas en inglés), la cual compara la dosis de la radiación definida como estandar ( $\gamma$  del  $^{60}Co$ ) con la dosis del radiación de “prueba” necesaria para producir el mismo efecto biológico. La RBE es definida por la siguiente razón:

$$RBE = \frac{\text{Dosis de la radiación estandar para producir un efecto biológico}}{\text{Dosis de la radiación de prueba para producir el mismo efecto biológico}} \quad (3.19)$$

La RBE varía no sólo con el tipo de radiación sino también por el tipo de célula o tejido, la dosis, entre otros factores. En general la RBE incrementa con la LET hasta alcanzar un máximo de 3 a 8 (dependiendo del nivel de muerte celular) a una  $LET \approx 200 keV/\mu m$  y entonces decrese por causa del exceso de energía, como se muestra en la Figura 3.6.

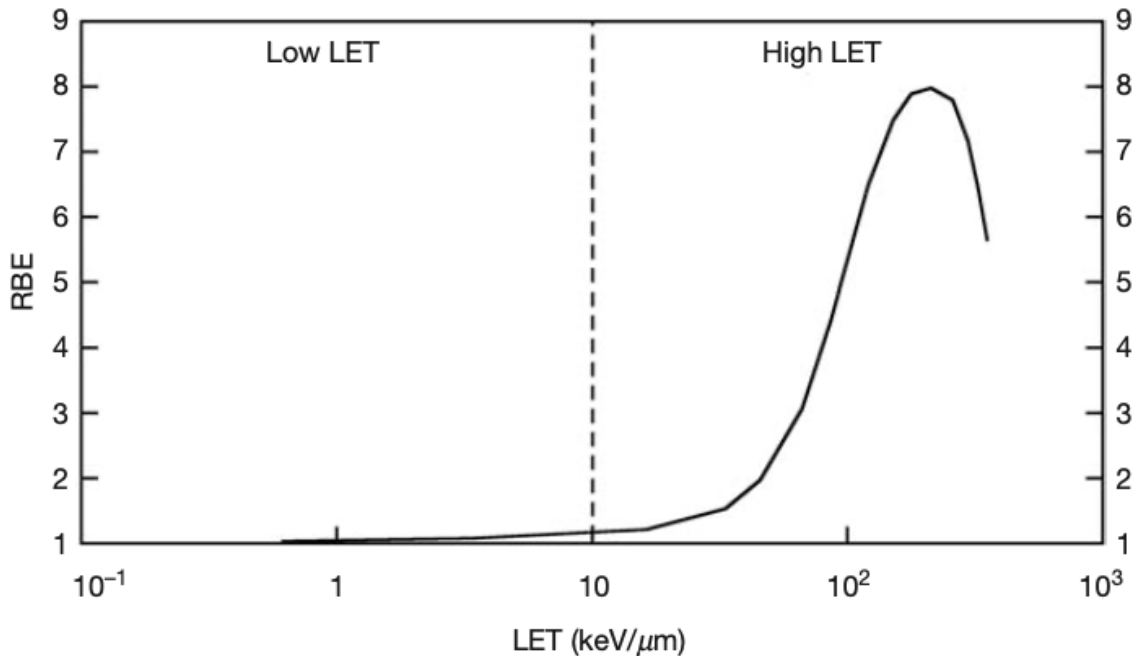


Figura 3.6: Gráfica de RBE contra LET. La línea punteada muestra el límite de  $10 keV/\mu m$  que separa la región de baja LET (con  $RBE \approx 1$ ) de la región de alta LET, donde la RBE primero asciende con la LET hasta alcanzar el máximo y luego desciende [8].

Otro importante factor que está relacionado con la LET es el **Cociente de Aumento de Oxígeno** (OER, por sus siglas en inglés), el cual tiene en cuenta la influencia que ejerce

la presencia o ausencia de oxígeno en una célula sobre el efecto biológico producido por la radiación ionizante. El OER está definido como la razón de las dosis recibida por células sin oxígeno y dosis recibida por células con oxígeno:

$$OER = \frac{\text{Dosis para producir un dado efecto sin oxígeno}}{\text{Dosis para producir el mismo efecto con oxígeno}} \quad (3.20)$$

En la Figura 3.7 se muestra la relación entre el OER y la LET. En la región de baja LET se presenta un alto valor de OER, lo que implica una mayor diferenciación entre la dosis recibida por una célula con oxígeno respecto a la dosis recibida por una célula sin oxígeno al ser sometidas a un mismo haz de radiación. En cambio en la región de alta LET el valor del OER disminuye hasta ser cercano a 1, esto implica una menor diferenciación entre las dosis antes mencionada, lo cual resulta más conveniente en la búsqueda de entregar la dosis de manera más homogénea durante un tratamiento.

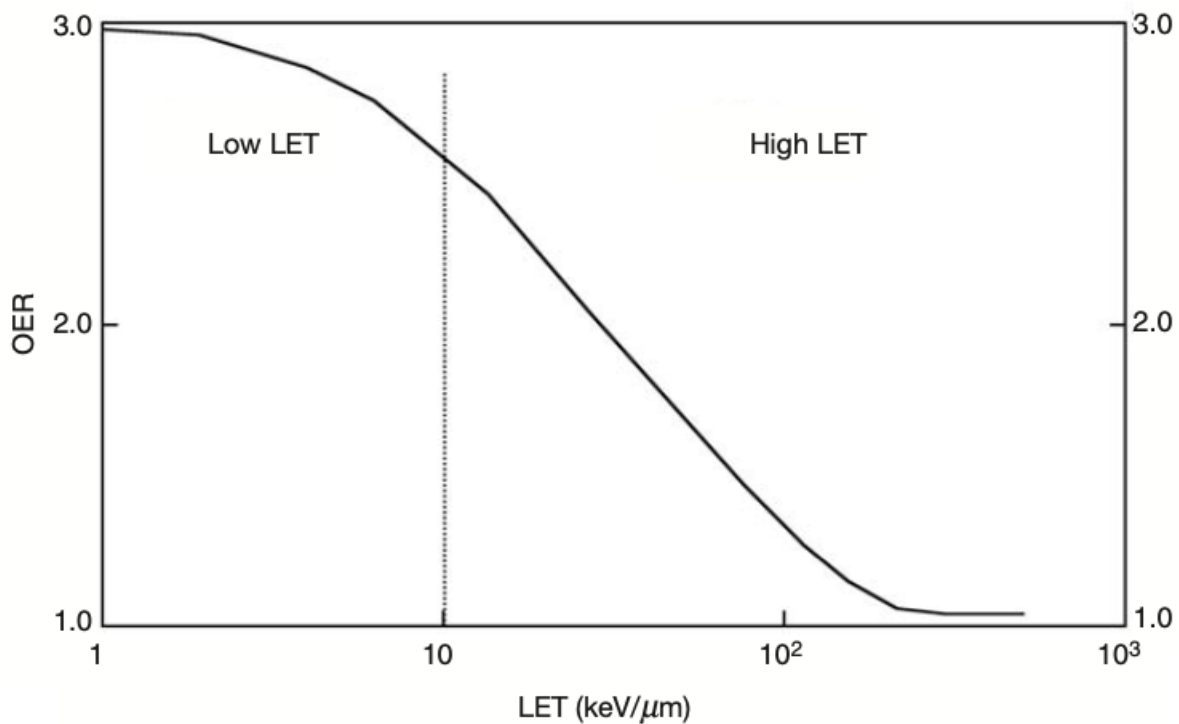


Figura 3.7: Gráfica de OER contra LET. La línea punteada muestra el límite de  $10\text{keV}/\mu\text{m}$  que separa la región de baja LET (con OER alto) de la región de alta LET. En esta segunda parte el OER desciende con el aumento de la LET hasta alcanzar valores cercanos a 1[8].

# Capítulo 4

## Simulación en SRIM

### 4.1. Generalidades

SRIM (**S**topping and **R**ange of **I**ons in **M**atter) es una colección de paquetes de softwares libres que permiten calcular muchas características del transporte y frenado de iones en la materia usando un tratamiento mecánico cuántico de colisiones ión-átomo. SRIM fue desarrollado en 1983 por James F. Ziegler y Jochen P. Biersack como un programa basado en DOS y desde entonces se encuentra en constante actualización siendo convertido a *Windows* en 1989, sistema operativo en el que se basan todas las posteriores versiones hasta hoy [48]. Típicamente SRIM incluye:

- **Frenado y rango de iones en un blanco:** la mayoría de los aspectos de la pérdida de energía por iones en la materia están incluidos en SRIM. Este incluye cálculos rápidos que producen tablas de stopping power, rangos y distribuciones de dispersión para cualquier ion con cualquier energía en cualquier blanco elemental. También incluye blancos con complejas configuraciones multicapa para cálculos más elaborados.
- **Implantación de iones:** Haces de iones son usados para modificar muestras por inyección de átomos para cambiar las propiedades químicas y electrónicas del material blanco. Los haces de iones también causan daño a blancos sólidos por desplazamiento de átomos. La mayoría de efectos cinéticos asociados a la física de este tipo de interacciones se encuentran en el paquete SRIM.
- **Pulverización catódica:** Paquetes para el cálculo de pulverización iónica (Sputtering).
- **Transmisión de iones:** Los haces de iones pueden ser seguidos a través de blancos compuestos por mezclas de gases y sólidos, tal como ocurre en cámaras de ionización o en bloques degradadores de energía que se usan para reducir la energía de haces de iones.
- **Haces de iones usados en terapia:** Aplicaciones típicas para ese tipo haces de iones están incluidas en SRIM.

Dentro de SRIM se puede encontrar un programa basado en *Simulación Monte Carlo* denominado TRIM (**T**ransport of **I**ons in **M**atter), el cual acepta como entrada blancos complejos compuestos de hasta ocho capas de distintos materiales y calcula la distribución final de los iones en tres dimensiones, así como todos los fenómenos cinemáticos asociados a la pérdida de energía del ion [48].



## 4.2. Construcción del medio

El medio absorbedor puede ser constituido por una o varias capas de materiales importándolos de una librería denominada *Compound Dictionary* (ver Figura 4.1), la cual contiene una amplia gama de materiales tanto orgánicos como inorgánicos. Para el estudio realizado se consideró un haz que incide sobre la región parietal de la cabeza de un humano adulto, por lo que se definieron dos medios para ser comparados: un medio de referencia y un medio heterogéneo que simula a una cabeza humana. Dado que para tumores de cabeza y/o cuello se tienen en cuenta profundidades inferiores a 15 cm [49], los medios de interés se construyen con un espesor total de 15 cm cada uno.

### 4.2.1. Medio de referencia

Este se definió como una capa homogénea de agua en estado líquido de 15 cm de espesor, teniendo en cuenta que el agua es el medio de referencia empleado en la calibración de equipos tanto de hadronterapia [50] como de terapia con fotones y electrones [51].

### 4.2.2. Medio heterogéneo

Este se ha definido como una combinación de tejidos humanos y agua en cuatro capas consecutivas:

- **Piel**, con un espesor de 150  $\mu\text{m}$  que corresponde a la media para la piel que recubre todo el cuerpo humano [52]. Posee una densidad de 1.09  $\text{g}/\text{cm}^3$ .
- **Músculo esquelético**, con un espesor de 5 mm, representando cierta región del músculo temporal sobre el cráneo humano. Posee una densidad de 1.05  $\text{g}/\text{cm}^3$ .
- **Hueso compacto**, con un espesor de 5 mm, representando cierta región del hueso temporal de un cráneo humano [53]. Posee una densidad de 1.85  $\text{g}/\text{cm}^3$ .
- **Agua**, con un espesor tal que complete 15 cm de espesor total del medio.

Cabe anotar que TRIM no requiere que sean ingresados valores para el ancho del plano de las capas pues el haz generado es puntual y dicho ancho es ajustado automáticamente.

## 4.3. Elección del haz

El entorno TRIM permite seleccionar cualquier elemento de la tabla periódica como ion proyectil y elegir la energía inicial con la que los iones inciden sobre un material, así como la cantidad de iones incidentes. Esto se hace a través de una ventana de configuración como la mostrada en la Figura 4.1 que brinda una gran practicidad a la hora de establecer los parámetros de simulación. Para el presente estudio se consideraron los tipos de iones que son empleados actualmente en hadronterapia ( $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ ) con 9 diferentes energías (ver tabla 4.1) en una cantidad de 100 mil iones para cada simulación, empleando un modelo de cálculo de tipo rápido (Ion Distribution and Quick Calculation of Damage).

Tabla 4.1: Energías de incidencia seleccionadas para las simulaciones de la interacción de iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$  con la materia.

$^1\text{H}$ (Energía en <i>MeV</i> )	70	79	88	96	103	110	117	129	141
$^{12}\text{C}$ (Energía en <i>GeV</i> )	1.53	1.74	1.93	2.11	2.28	2.44	2.60	2.89	3.17

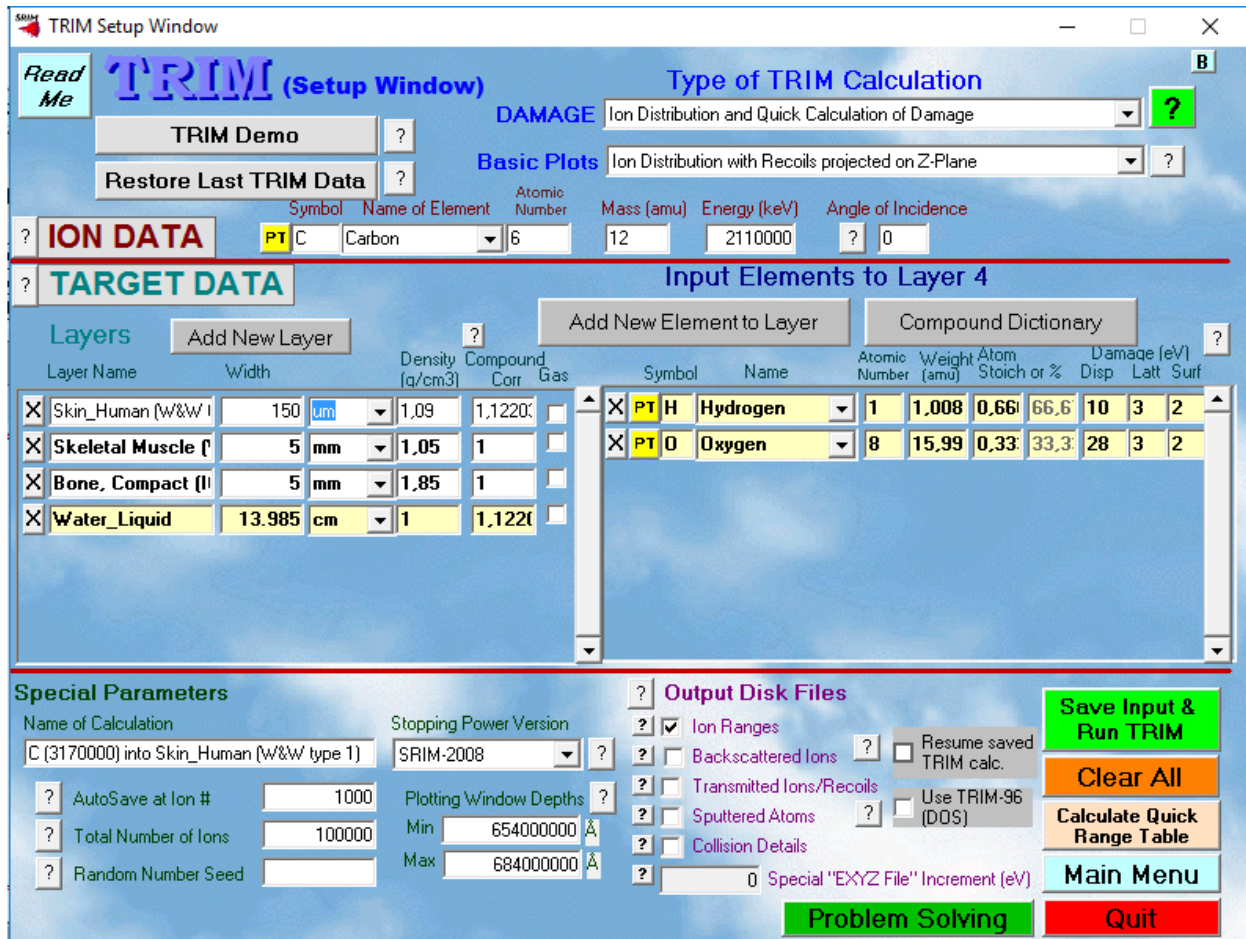


Figura 4.1: Ventana de configuración de TRIM. Este entorno permite la selección, ingreso y visualización de los parámetros de cálculo previos a la simulación, así como la selección de los archivos de salida deseados y la iniciación de la simulación.

## 4.4. Datos de salida

Al iniciar la simulación TRIM despliega una ventana de cálculo que permite visualizar “en tiempo real” algunas gráficas y valores de interés que resultan de los diferentes eventos de interacción producidos por los iones a su paso a través del medio (ver Figura 4.2). La ventana permite seleccionar múltiples datos de salida (distribuciones) en archivos formato “.txt”, así como sus rutas de guardado. Dichos archivos aportan información detallada de las colisiones de los iones con los átomos del medio. Para el presente estudio se tomo como base los archivos de salida “IONIZ.txt” aportados por la distribución *Ionization* que arroja una tabla de valores de ionización generada por los iones tanto directamente como por retroceso en función de la profundidad en el medio. La ionización está dada en  $eV/(\text{Å} \cdot \text{ion})$  con precisión del orden de  $\pm 10^{-7} eV/\text{Å} \cdot \text{Ion}$  mientras que la profundidad lo está en unidades de longitud (Å) con una

precisión que depende del ancho de la "ventana de medida". En IONIZ.txt se puede encontrar además un resumen de los parámetros empleados en la simulación: elemento del ion, energía inicial, material de las capas con sus respectivos espesores, densidades y composición atómica, y el número total de iones calculados.

Para no sufrir pérdida de información de los datos de salida ante posibles errores del software se recomienda que, una vez terminada la simulación, se vuelva a seleccionar la ruta de guardado antes de cerrar la ventana de cálculo.

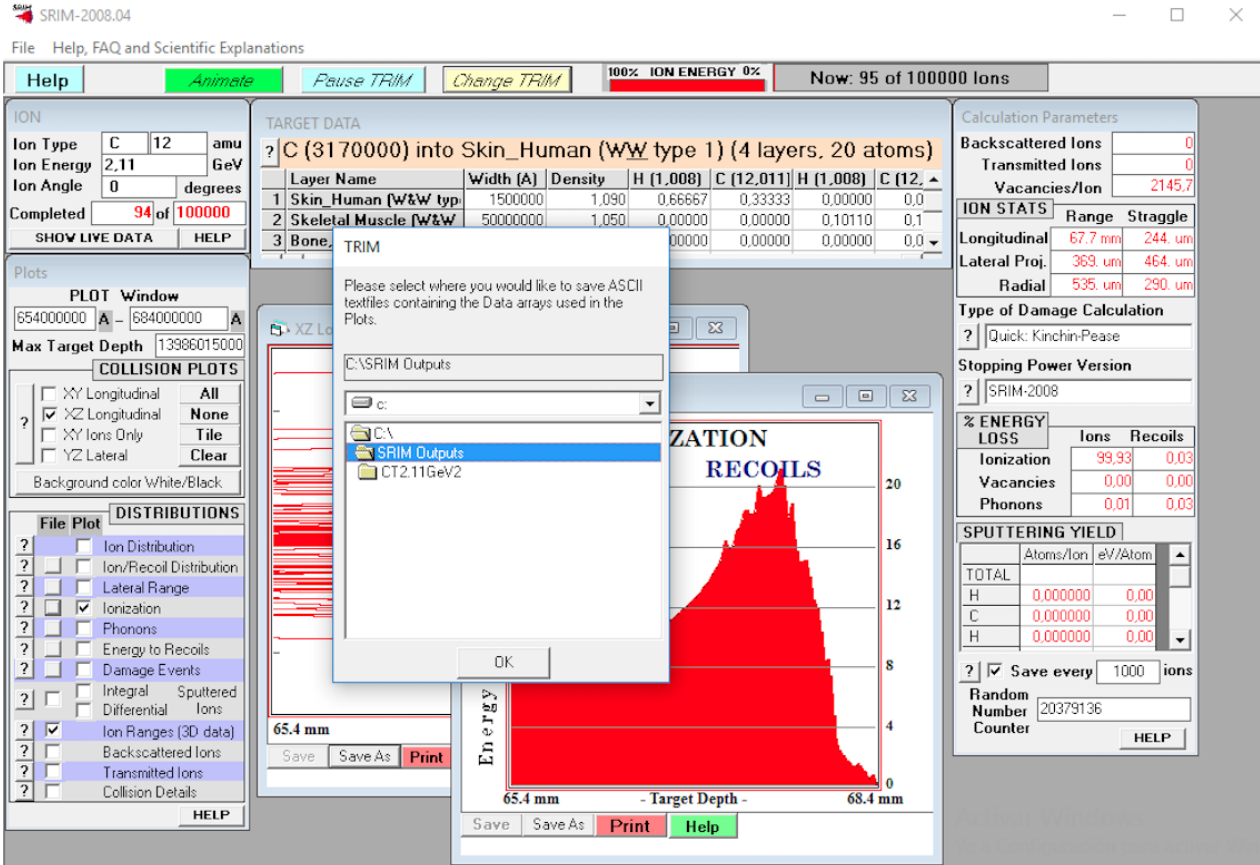


Figura 4.2: Ventana de cálculo de TRIM. Este entorno permite visualizar gráficas y valores de interés resultantes de la simulación. También da la opción de modificar algunos parámetros de cálculo durante la simulación así como la ruta de guardado de los archivos de salida.

# Capítulo 5

## Resultados y Análisis

En las Figuras 5.1 y 5.2 se muestran, respectivamente, las gráficas de energía transferida media en función de la profundidad obtenidas al simular la interacción de iones de  $^1\text{H}$  de 70 MeV e iones de  $^{12}\text{C}$  de 1.53 GeV en los dos medios considerados (de referencia y heterogéneo). En ambos casos la curva denominada *Tejido*, que representa la energía transferida en el medio heterogéneo, presenta un corrimiento en la profundidad del máximo de ionización (pico de Bragg) respecto a la equivalente en agua y se aprecia además un leve aumento de la energía transferida en los primeros 5 mm, donde se encuentra la capa de tejido blando (piel - músculo), así como una evidente “protuberancia” entre los 5 y 10 mm, donde se ubica la capa de hueso. Los tejidos blandos poseen una densidad levemente superior a la del agua mientras que el hueso es mucho más denso y por tanto los iones incidentes experimentan un mayor número de interacciones aumentando la tasa de energía perdida por unidad de longitud recorrida (en concordancia con lo enunciado en la sección 3.3) lo que se traduce como un aumento de la ionización en esa zona y en consecuencia los iones que atraviesan la combinación de tejidos logran un menor recorrido. Todo expresados anteriormente, también se presenta con las demás energías de iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$  simuladas ( ver Apéndice A).

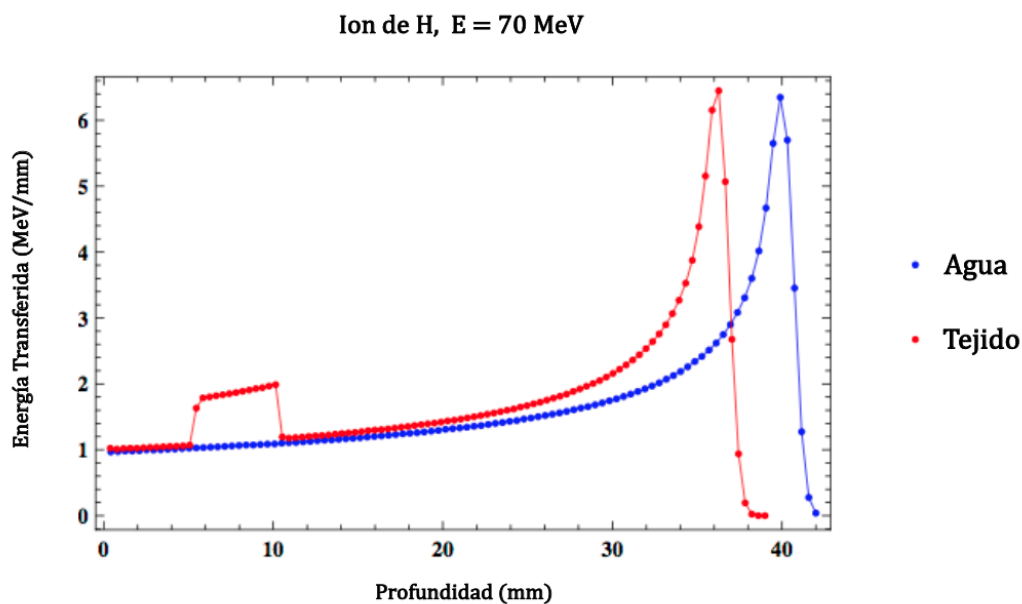


Figura 5.1: Comparación de curvas de energía transferida en función de la profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 70 MeV en los dos medios considerados. La curva resultante del medio heterogéneo (*Tejido*) presenta evidentes variaciones (corrimiento del pico de Bragg, protuberancia en la región donde hay hueso) respecto a la curva de referencia (*Agua*).

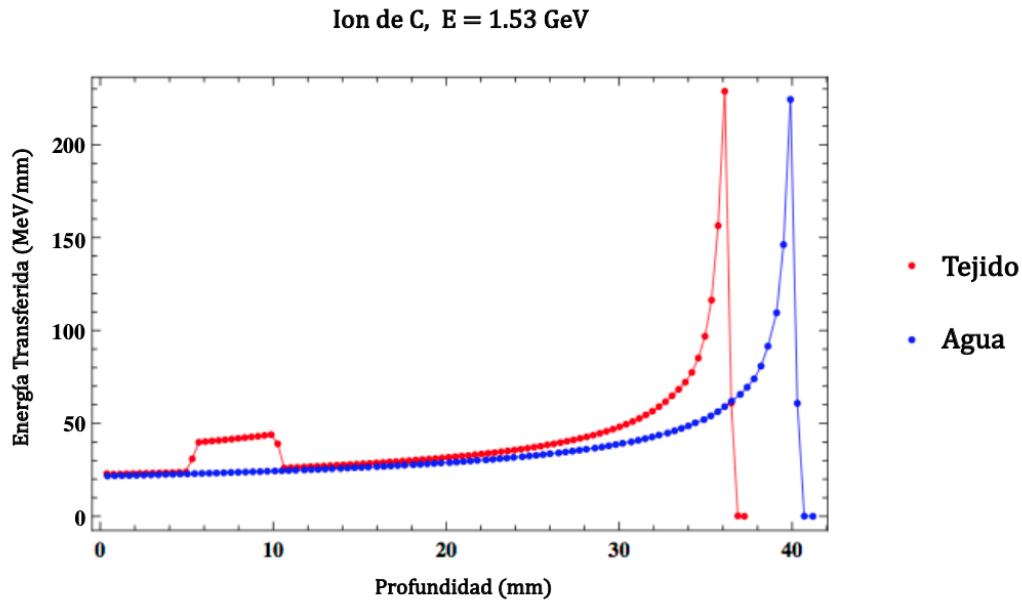


Figura 5.2: Comparación de curvas de energía transferida en función de la profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.53 GeV en los dos medios considerados. La curva resultante del medio heterogéneo (*Tejido*) presenta evidentes variaciones (corrimiento del pico de Bragg, protuberancia en la región donde hay hueso) respecto a la curva de referencia (*Agua*).

Si bien las figuras mostradas permiten analizar a grandes rasgos la pérdida de energía en el medio y la formación del pico de Bragg, presentan cierta discrepancia en cuanto al valor de la máxima energía transferida y la respectiva profundidad en la cual esta se da (lo cual es más notorio en las figuras del Apéndice A). Esto se debe a que el programa de cálculo produce una tabla de datos comprendida por 100 puntos de medida, lo que se traduce en una pobre resolución espacial para medios con mucho espesor cuya “ventana de medida es amplia”, ya que tal resolución viene dada por:  $\text{ancho de ventana}/100$ . Ahora bien, dada la estrechez que presenta el pico de Bragg, sobre todo para iones de  $^{12}\text{C}$ , una baja resolución lleva a incurrir en el error de dejar por fuera de los datos el punto de máxima ionización. Por ese motivo se hizo necesario realizar cálculos con “ventanas de medida reducida” que permitieran analizar con más detalle la distribución de ionización al rededor del pico de Bragg. Estas ventanas se eligieron con un espesor de 5 mm para iones de  $^1\text{H}$  y 3 mm para iones de  $^{12}\text{C}$ .

Las Figuras 5.3 y 5.4, muestran las curvas obtenidas al aplicar las anteriores consideraciones, a las simulaciones con iones de  $^1\text{H}$  de 70 MeV e iones de  $^{12}\text{C}$  de 1.53 GeV, y en ellas no se aprecia una diferencia significativa entre las alturas de cada pico, lo que se da para todas las energías calculadas con cada ion (ver Apéndice B). De hecho, la desviación de los valores de la máxima energía transferida oscila entre -0.97 % y 0.61 % para el caso del  $^1\text{H}$  y entre -0.68 % y 1.57 % para el  $^{12}\text{C}$  (ver Tablas 5.1 y 5.2). Adicionalmente las gráficas permiten notar que el  $^{12}\text{C}$  genera picos de Bragg más estrechos y con menor penumbra mas allá del máximo en comparación con el  $^1\text{H}$ , lo que llevado a efectos prácticos implicaría una deposición de dosis más localizada.

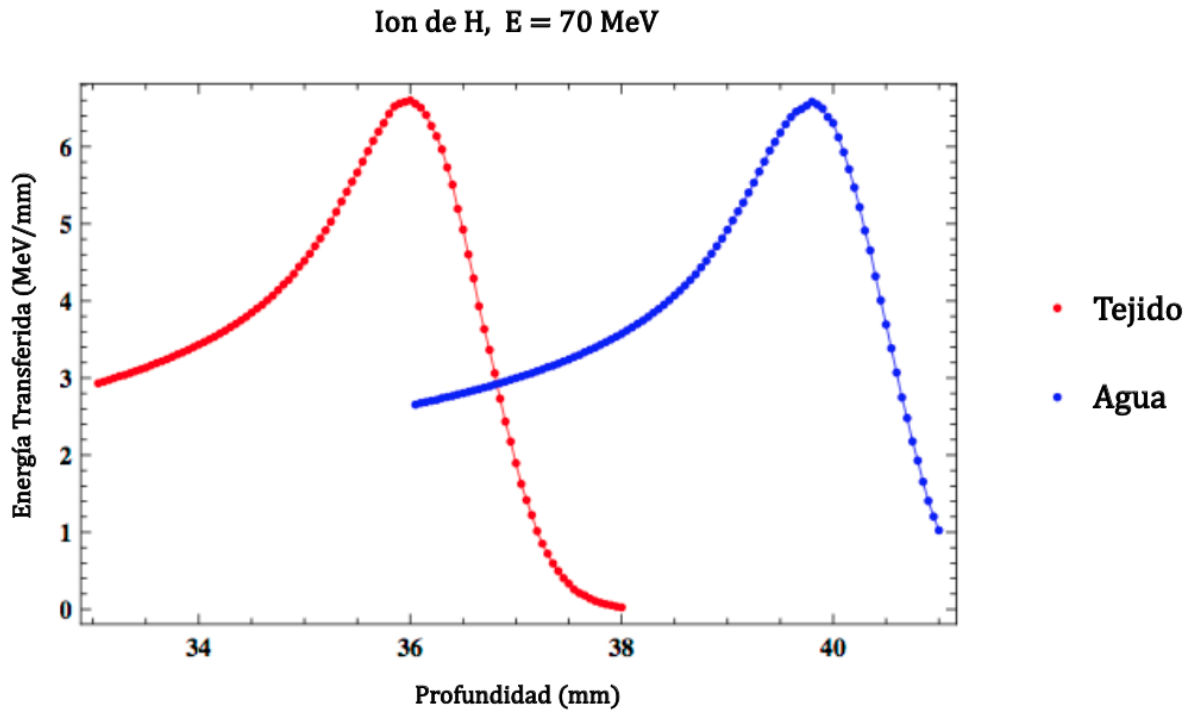


Figura 5.3: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 70 MeV en los dos medios considerados. A pesar del corrimiento en profundidad de la curva *Tejido* respecto a la curva *Agua* la altura de sus picos parecen coincidir.

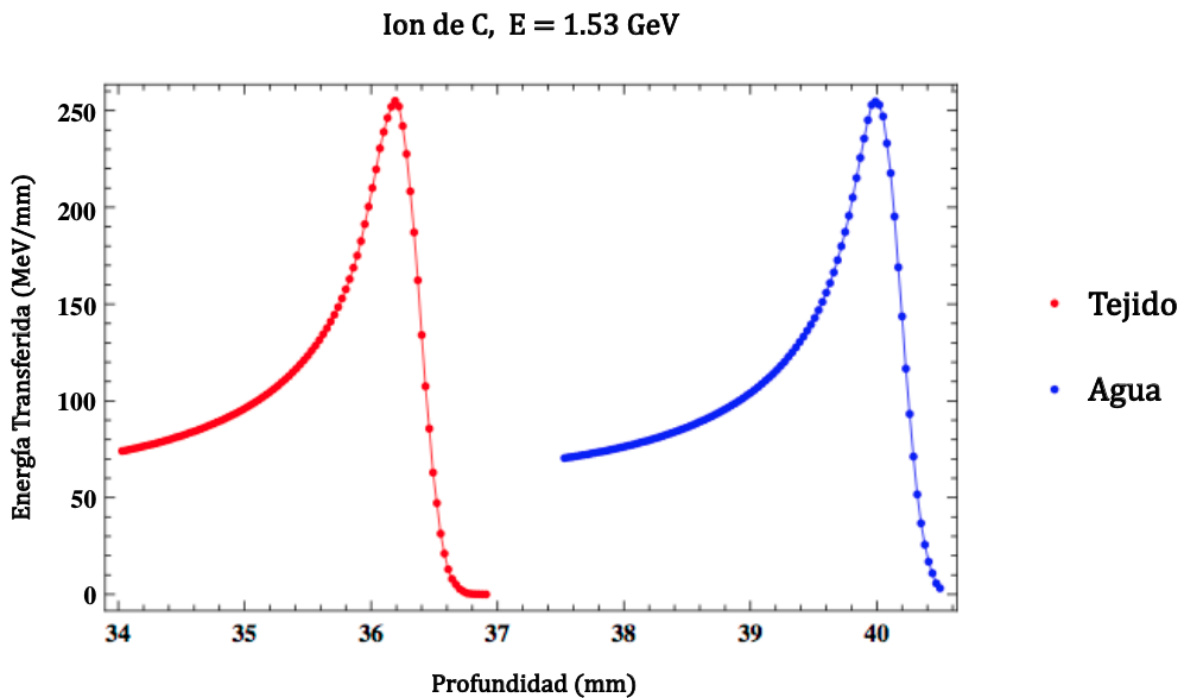


Figura 5.4: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.53 GeV en los dos medios considerados. Al igual que ocurre con el  $^1\text{H}$  las curvas *Tejido* y *Agua* parecen coincidir en la altura de sus picos, sin embargo estos son evidentemente más estrechos.

Nótese que en las figuras anteriormente mostradas (5.1, 5.3, 5.2 y 5.4) existe una enorme diferencia de energía, entre los iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ , necesaria para alcanzar la misma profundidad en agua (aproximadamente 40 mm), así como en la ionización media producida. Esta diferencia se debe a que el  $^{12}\text{C}$  es más masivo (número atómico más alto) implicando que sufre un mayor número de “colisiones” tanto *suaves* como *fuertes* aumentando el *poder de frenado* del medio al cual cede rápidamente su energía produciéndose una elevada ionización. A medida que se busca alcanzar mayores profundidades la mencionada diferencia de energías se hace más grande cómo se puede ver al comparar las Tablas 5.1 y 5.2.

Tabla 5.1: Comparación de la profundidad a la que se da la máxima transferencia de energía y el valor de la máxima transferencia de energía obtenidas al simular iones de  $^1\text{H}$  en agua y en “tejido” con diferentes energías ( $E$ ).  $P_A$ : profundidad del máximo en agua,  $P_T$ : profundidad del máximo en el medio heterogeneo (Tejido),  $E_{Trans-A}$ : máxima energía transferida en agua,  $E_{Trans-T}$ : máxima energía transferida en tejido. Para este caso se tiene una precisión de  $\pm 0.05\text{mm}$  en la profundidad

$E$ (MeV)	$P_A$ (mm)	$P_T$ (mm)	$E_{Trans-A}$ (MeV/mm)	$E_{Trans-T}$ (MeV/mm)	$\Delta P$ (mm)	$\Delta E_{Trans}$ (%)
70	39.80	36.00	6.567	6.599	3.80	-0.30
79	49.45	45.65	6.004	5.989	3.80	0.17
88	60.00	56.20	5.532	5.533	3.80	0.00
96	70.00	66.30	5.166	5.220	3.70	-0.97
103	79.40	75.60	4.904	4.920	3.80	-0.33
110	89.35	85.45	4.696	4.680	3.90	0.43
117	99.65	95.80	4.479	4.508	3.85	-0.67
129	118.20	114.60	4.166	4.159	3.60	0.24
141	138.10	134.70	3.905	38.99	3.40	0.26

Tabla 5.2: Comparación de la profundidad a la que se da la máxima transferencia de energía y el valor de la máxima transferencia de energía obtenidas al simular iones de  $^{12}\text{C}$  en agua y en “tejido” con diferentes energías ( $E$ ).  $P_A$ : profundidad del máximo en agua,  $P_T$ : profundidad del máximo en el medio heterogeneo (Tejido),  $E_{Trans-A}$ : máxima energía transferida en agua,  $E_{Trans-T}$ : máxima energía transferida en tejido. Para este caso se tiene una precisión de  $\pm 0.03\text{mm}$  en la profundidad.

$E$ (GeV)	$P_A$ (mm)	$P_T$ (mm)	$E_{Trans-A}$ (MeV/mm)	$E_{Trans-T}$ (MeV/mm)	$\Delta P$ (mm)	$\Delta E_{Trans}$ (%)
1.53	39.90	36.04	254.7	255.1	3.86	-0.14
1.74	49.87	46.06	235.0	232.6	3.81	1.00
1.93	59.88	56.10	216.4	217.8	3.78	-0.62
2.11	69.68	66.11	201.8	202.0	3.57	-0.13
2.28	79.80	75.96	192.2	193.2	3.84	-0.54
2.44	89.72	85.86	184.0	182.4	3.86	0.86
2.60	99.75	95.90	172.4	173.6	3.85	-0.68
2.89	119.90	115.96	162.2	162.8	3.94	-0.38
3.17	139.14	135.28	153.9	151.5	3.86	1.57

Otra consecuencia del aumento en la profundidad de penetración (o bien de la energía de incidencia de los iones) es la disminución del valor de la máxima energía que “un ion” puede transferir al medio. Dicha disminución se puede apreciar de manera gráfica a través de las figuras 5.5 y 5.6, donde se comparan las curvas de energía transferida para las diferentes

energías simuladas en agua. En ellas se nota también que el pico de Bragg es más ancho a medida que aumenta la profundidad.

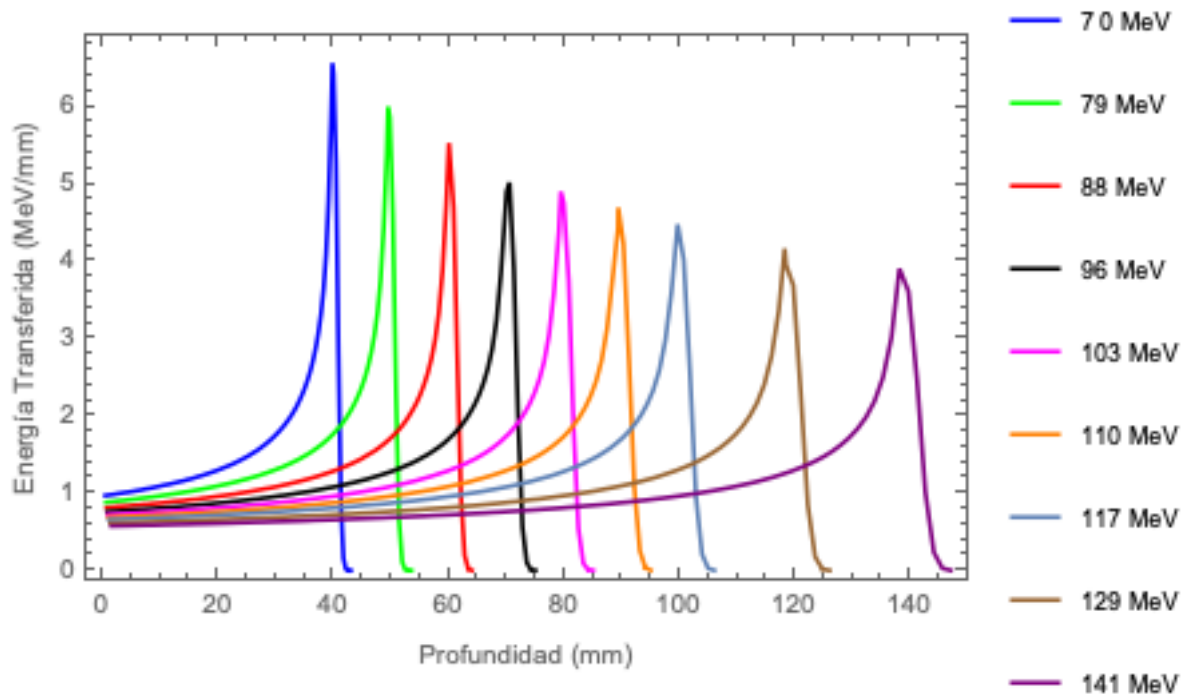


Figura 5.5: Comparación de las curvas de energía transferida en función de la profundidad para todas las energías simuladas con iones de  $^1\text{H}$ .

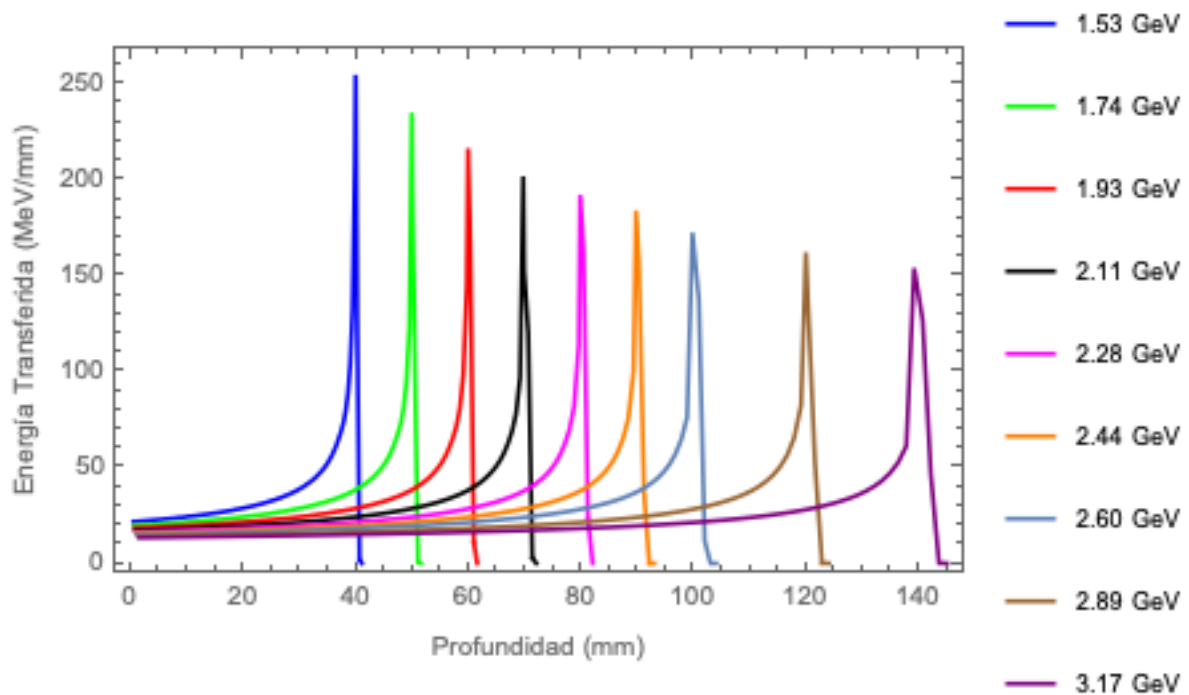


Figura 5.6: Comparación de las curvas de energía transferida en función de la profundidad para todas las energías simuladas con iones de  $^{12}\text{C}$ .



Desde el punto de vista del uso de iones en terapia, lo anterior sugiere que para suministrar una misma dosis en diferentes profundidades de un medio o tejido, usando una misma especie de ion, la cantidad de iones empleados depende de la profundidad que se desea alcanzar. En cuanto al corrimiento de las curvas de transferencia de energía por la presencia de la combinación de tejido, las tablas muestran que a pesar del aumento de la energía la diferencia de profundidades  $\Delta P$  arroja valores similares con un promedio de 3.77 mm y desviación estándar de 0.10 para el caso del  $^1\text{H}$ , y para el caso del  $^{12}\text{C}$  la diferencia promedio es 3.82 mm con desviación estándar de 0.03. Estos resultados sugieren que dicho corrimiento respecto a la profundidad de referencia en agua depende del espesor y densidad de las capas de tejido agregadas y no de la energía suministrada y que además, dada la similitud reportada en ambas tablas, podría ser independiente de la especie de ion utilizado.

Para efectos de validación de las simulaciones realizadas se toman como referencia de comparación las tablas de rangos contenidas dentro del software SRIM. Dichas tablas son generadas a partir de una aproximación a la ecuación de transporte, denominada PRAL (Projection RAnge ALgorithm), que fue desarrollada por *Jochen P. Biersack* [54]. Las respectivas validaciones se pueden observar en la Tabla 5.3 y se encontró que los errores relativos para el caso del  $^1\text{H}$  oscilan entre el 0.79% y el 1.07%, mientras que para el caso del  $^{12}\text{C}$  oscilan entre el -0.07% y el 1.09%.

Tabla 5.3: Comparación de las profundidades a las que se dan los máximos valores de transferencia de energía en agua, obtenidas a partir las simulaciones ( $P_{Sim}$ ), con las profundidades del máximo en agua tomadas de la base de datos de referencia ( $P_{Ref}$ ). Se expresan también los errores relativos ( $\epsilon$ ) asociados.

Ion de $^1\text{H}$									
$E(\text{MeV})$	70	79	88	96	103	110	117	129	141
$P_{Sim}(\text{mm})$	39.80	49.45	60.00	70.00	79.40	89.35	99.65	118.20	138.10
$P_{Ref}(\text{mm})$	40.16	49.89	60.52	70.69	80.13	90.06	100.46	119.38	139.59
$\epsilon(\%)$	0.89	0.88	0.86	0.98	0.91	0.79	0.81	0.99	1.07
Ion de $^{12}\text{C}$									
$E(\text{MeV})$	1.53	1.74	1.93	2.11	2.28	2.44	2.60	2.89	3.17
$P_{Sim}(\text{mm})$	39.90	49.87	59.88	69.68	79.80	89.72	99.75	119.90	139.14
$P_{Ref}(\text{mm})$	39.87	50.03	59.99	70.08	80.15	90.09	100.47	120.32	140.68
$\epsilon(\%)$	-0.07	0.16	0.18	0.57	0.43	0.41	0.72	0.35	1.09

Ahora bien, con el fin de verificar las aseveraciones anteriores y ampliar el estudio a más energías se recurre a modelar ecuaciones que describan el comportamiento de la energía  $E$  en función de la profundidad de la máxima transferencia de energía ( $P$ ) tanto para el medio de referencia como para el medio heterogéneo, en ambos iones simulados, haciendo el ajuste de los datos tabulados en 5.1 y 5.2. Los resultados obtenidos son los siguientes:

- Ecuación para iones de  $^1\text{H}$  en agua (con  $E$  en MeV y  $P$  en mm)

$$E = 8.80433P^{0.562349} \quad (5.1)$$

- Ecuación para iones de  $^1\text{H}$  en el medio heterogéneo (con  $E$  en MeV y  $P$  en mm)

$$E = 10.2303P^{0.534459} \quad (5.2)$$

- Ecuación para iones de  $^{12}\text{C}$  en agua (con  $E$  en GeV y  $P$  en mm)

$$E = 0.179343P^{0.580612} \quad (5.3)$$

- Ecuación para iones de  $^{12}\text{C}$  en el medio heterogéneo (con  $E$  en GeV y  $P$  en mm)

$$E = 0.20934P^{0.551963} \quad (5.4)$$

La forma de las ecuaciones anteriores permitirían que, una vez conocida la profundidad a la que se encuentra un tumor, se pueda estimar la energía necesaria para que el pico de Bragg alcance dicha profundidad.

En la Figura 5.7 se muestran las curvas describen las ecuaciones 5.1 (línea azul) y 5.2 (línea roja) resultantes del ajuste de los puntos obtenidos de la simulación (puntos azules y rojos respectivamente), mientras que en la Figura 5.8 se muestra el correspondiente ajuste hecho con las curvas de las ecuaciones 5.3 y 5.4 (líneas azul y roja respectivamente). En ambas figuras se puede observar la separación casi constante entre las curvas en concordancia con el análisis realizado a los valores de  $\Delta P$  registrado en las Tablas 5.1 y 5.2.

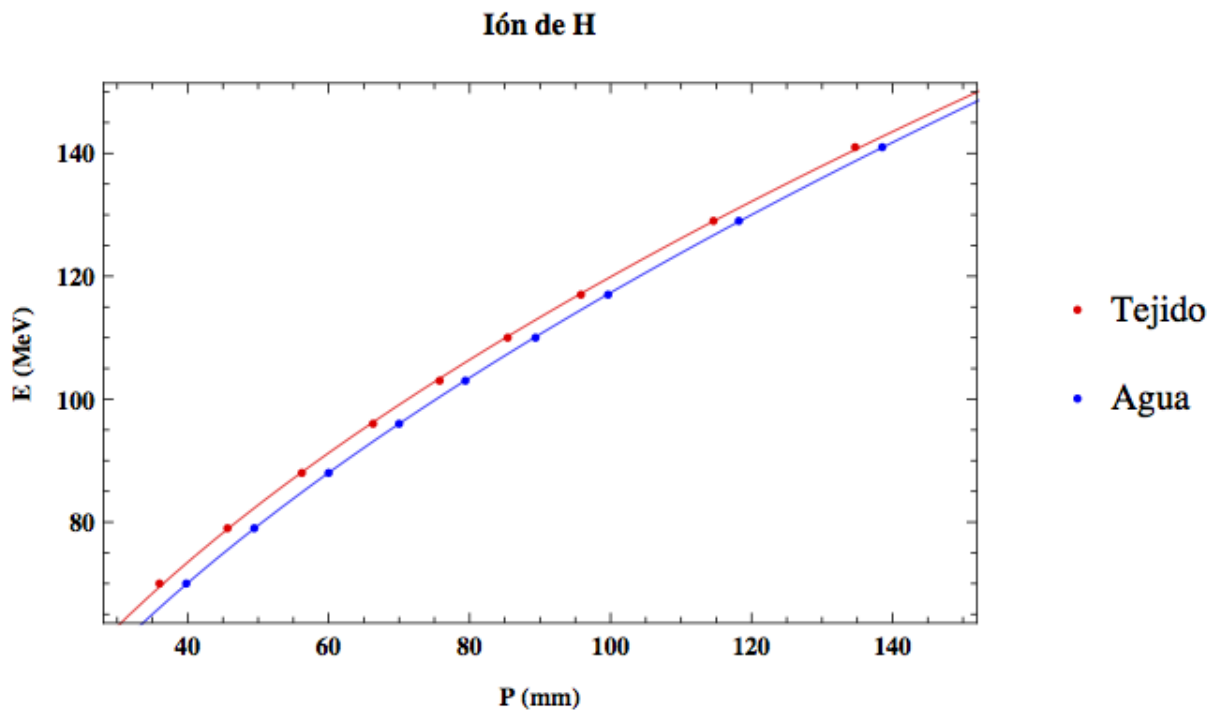


Figura 5.7: Comparación de curvas de energía  $E$  en función de la profundidad  $P$  de la máxima energía transferida para iones de  $^1\text{H}$ . Los puntos azules y rojos representan, respectivamente, los datos obtenidos al simular en *Agua*) y en el medio con combinación de *Tejido*. Las líneas azul y roja representan las respectivas funciones resultantes del ajuste de datos (ecuaciones 5.1 y 5.2).

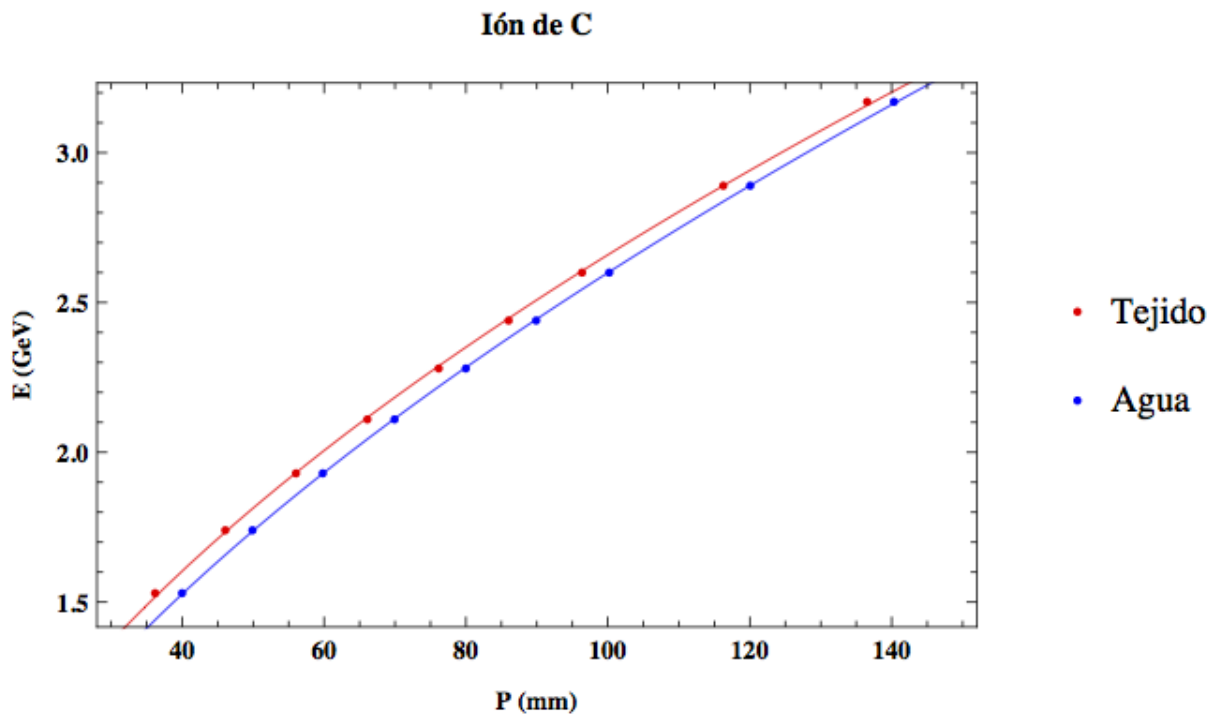


Figura 5.8: Comparación de curvas de energía  $E$  en función de la profundidad  $P$  de la máxima energía transferida para iones de  $^{12}\text{C}$ . Los puntos azules y rojos representan, respectivamente, los datos obtenidos al simular en *Agua* y en el medio con combinación de *Tejido*. Las líneas azul y roja representan las respectivas funciones resultantes del ajuste de datos (ecuaciones 5.1 y 5.2).

Por otro lado, con el fin de comparar las distribuciones de energía transferida en profundidad producidas por las dos especies de iones simulados, resulta más conveniente tener como base cantidades relativas a los máximos. Lo anterior se puede expresar también en forma de porcentajes de energía transferida en profundidad (PETP), como se muestra en la Figura 5.9.

Esta figura muestra la comparación entre las curvas de PETP producidas por los iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ , con energías de 70 MeV y 1.53 GeV respectivamente. Estas curvas de permiten tener una idea de la distribución del porcentaje de dosis en profundidad (PDD) usado con frecuencia en el ámbito médico. En ella se puede evidenciar que la curva del  $^{12}\text{C}$ , presenta una mejor conformación: un pico de Bragg más estrecho, una penumbra más reducida, una menor deposición de energía a través del medio así como a la de entrada del medio y en la sección correspondiente a la combinación de tejido. Las últimas dos características, que se cumplen de manera similar para todas las energías simuladas (ver Apéndice C), pueden ser analizadas de forma cuantitativa de acuerdo con las tablas 5.4.

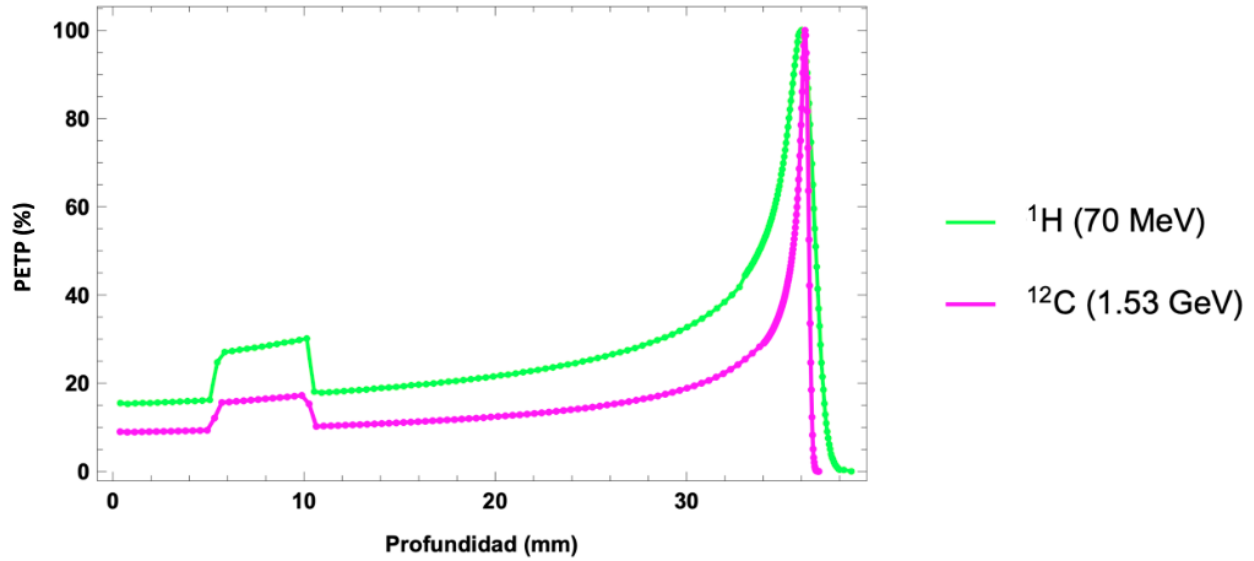


Figura 5.9: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 70 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 1.53 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un pico de Bragg más estrecho y una menor deposición de energía tanto antes como después de la profundidad del máximo, así como en la región del medio heterogéneo.

Tabla 5.4: Comparación entre porcentajes energía transferida producidos por iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$  simulados en el medio heterogéneo.  $E_H$  y  $E_C$  son, respectivamente, las energía de los iones de  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ .  $PET_{EH}$  y  $PET_{EC}$  son, respectivamente, los porcentajes de energía transferida a la entrada del medio para  $^1\text{H}$  y  $^{12}\text{C}$ .  $PET_{TH}$  y  $PET_{TC}$  son, respectivamente, los máximos porcentajes de energía transferida por  $^1\text{H}$  y por  $^{12}\text{C}$  en la sección correspondiente a la combinación de tejidos.

$E_H(\text{MeV})$	$E_C(\text{GeV})$	$PET_{EH}(\%)$	$PET_{EC}(\%)$	$PET_{TH}(\%)$	$PET_{TC}(\%)$
70	1.53	15.10	8.76	26.44	15.38
79	1.74	15.13	8.75	25.67	14.91
88	1.93	15.10	8.69	24.95	14.40
96	2.11	14.97	8.80	24.37	14.36
103	2.28	15.06	8.76	24.32	14.11
110	2.44	15.09	8.84	24.17	14.15
117	2.60	15.0	8.96	23.79	14.23
129	2.89	14.01	8.93	23.47	14.08
141	3.17	15.17	9.07	23.71	14.21

En la tabla se puede notar que en todos los casos el porcentaje de energía transferida, tanto en la entrada como en la combinación de tejido, es mucho menor usando iones de  $^{12}\text{C}$ . Se puede notar también que para una misma especie de ión el porcentaje de energía transferida a la entrada del medio presenta poca variación para diferentes energías.

# Capítulo 6

## Conclusiones

En el presente trabajo se han expuesto diferentes aspectos relacionados con el frenado de iones en la materia y el aprovechamiento de las características de este fenómeno para su uso práctico en medicina, más específicamente en el tratamiento del cáncer, aplicación conocida generalmente como hadronterapia. El estudio fue enfocado principalmente en dos aspectos comprendidos por una revisión del estado actual de la hadronterapia y una simulación del frenado de iones en la materia. Teniendo en cuenta lo anterior se ha llegado a las siguientes conclusiones:

### 6.1. Acerca del estado actual de la hadronterapia

En cuanto a las técnicas desarrolladas para la entrega de un haz de hadrones a un paciente (*suministro de haz pasivo* y *suministro de haz activo*) se puede afirmar que estas garantizan una buena conformación del volumen tumoral y la entrega de dosis en tumor de manera muy localizada reduciendo la afección de tejidos sanos aledaños. Ambas técnicas emplean la conformación de un SOBP mediante la modulación de la energía del haz, sin embargo la primera lo hace mediante el uso de atenuadores y dispersores que generan partículas secundarias no deseadas, mientras en la segunda la modulación de la energía se da directamente desde el acelerador y se usa el haz sin dispersar siendo entonces la técnica más precisa y confiable.

Ambas técnicas de hadronterapia tienen un rango de acción muy reducido en cuanto al tipo de neoplasias tratadas, siendo principalmente empleadas en pacientes pediátricos y en tratamientos de tumores benignos en base de cráneo y de malformaciones arteriovenosas en adolescentes y jóvenes adultos. Otros tipos de cáncer ampliamente tratados son los carcinomas hepatocelulares, melanomas de la úvea, tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), presentándose en todos los casos resultados mucho más favorables que con el uso de teleterapia con fotones o braquiterapia.

La principal limitante al uso de terapia con hadrones son los costos asociados a la construcción y puesta en marcha de una instalación de hadronterapia al ser muy elevados debido a la complejidad y magnitud de los dispositivos necesarios para su funcionamiento, ocasionando que de igual manera sean altos los precios de los tratamientos, convirtiéndose esto en factor justificante del escaso número de este tipo de instalaciones presentes en el mundo y por ende del bajo número de pacientes tratados por año. No obstante en la última década se ha visto un aumento considerable en número de centros y pacientes tratados auspiciado por una mayor inversión y el desarrollo de nuevas tecnologías que buscan reducir los costos.

## 6.2. Acerca de la simulación en SRIM

Del paquete de cálculo TRIM, empleado para las simulaciones del presente trabajo, se puede decir que este posee un entorno amigable que permite seleccionar entre diferentes tipos de iones, energías de incidencia y medios de interacción para el análisis del transporte y frenado de dichos iones en la materia. TRIM aporta muchos datos de interés, como la energía transferida en función de la profundidad, que lo convierten en una buena herramienta para ese tipo de estudios. Sin embargo presenta limitaciones como el hecho de aportar sólo haces puntuales y el reducido número de puntos (100) que arroja el archivo de datos generado.

Ahora bien, a partir de las simulaciones realizadas se determinó que la inclusión de cierto espesor de tejido en el medio de referencia produce un corrimiento que disminuye la profundidad donde se alcanza el máximo de energía transferida respecto a la dada en agua, pero no disminuye en sí el valor de la máxima energía transferida. El valor de dicho corrimiento parece no depender del ion empleado o de su energía puesto que varía muy poco y de manera aleatoria respecto a su promedio, lo que permite suponer que dicho corrimiento depende del espesor y densidad (o bien densidades) del medio heterogeneo. Esta afirmación se cumple al menos bajo las condiciones de simulación: iones de  $^1\text{H}$  con energías entre 70 y 141 MeV, iones de  $^{12}\text{C}$  con energías entre 1.53 y 3.17 GeV y profundidades de medida más allá del espesor del tejido.

Por otro lado se encontró que los iones de  $^{12}\text{C}$  requieren mucha más energía para alcanzar una misma profundidad que los iones de  $^1\text{H}$  por lo que además generan una mayor ionización en el medio, es decir ceden mucha más energía.

Con base a los datos suministrados por las simulaciones, se modelaron ecuaciones que permiten obtener la energía en función de la profundidad en que se desea generar la máxima energía transferida en agua:

Para  $^1\text{H}$  (con  $E$  en MeV y  $P$  en mm)

$$E = 8.80433P^{0.562349} \quad (6.1)$$

Para  $^{12}\text{C}$  (con  $E$  en GeV y  $P$  en mm)

$$E = 0.179343P^{0.580612} \quad (6.2)$$

Desde un punto de vista práctico estas ecuaciones son de mucha utilidad puesto que, en la profundidad donde ocurre la máxima transferencia de energía se da la mayor deposición de energía por parte de los iones en el medio, por lo que se puede interpretar como una aproximación a la profundidad de deposición de máxima dosis. Por tanto, conociendo la profundidad a la que se encuentra el punto de interés (un tumor, por ejemplo) se puede estimar la energía de incidencia necesaria para alcanzar tal profundidad.

De manera similar, para encontrar la energía en función de la profundidad del máxima energía transferida en el medio que incluye tejido, se hallaron las siguientes ecuaciones que se desprenden de la información aportada por las simulaciones:

Para  $^1\text{H}$  (con  $E$  en MeV y  $P$  en mm)

$$E = 10.2303P^{0.534459} \quad (6.3)$$

Para  $^{12}\text{C}$  (con  $E$  en GeV y  $P$  en mm)

$$E = 0.20934P^{0.551963} \quad (6.4)$$

Las ecuaciones 6.3, 6.4, tienen validez solamente dentro del rango de energías simulado y con espesores y densidades de tejido similares a los considerados en el presente estudio.

Por último se obtuvo que los iones de  $^{12}\text{C}$ , comparados con los iones de  $^1\text{H}$ , producen una mejor curva de porcentaje de transferencia de energía en profundidad, lo que se puede interpretar como una mejor curva de porcentaje de dosis en profundidad, es decir, una mejor distribución de la dosis en el medio simulado. Para el  $^{12}\text{C}$  la dosis en el máximo es más localizada (pico de Bragg más estrecho) y tanto en la entrada al medio como en los diferentes materiales con que interactúa a través del medio, el porcentaje de dosis es mucho más reducido, además presenta una menor penumbra. Cabe destacar que el porcentaje de energía transferida a la entrada del medio no depende de la energía del ión sino de la especie del mismo, por lo menos en las energías tenidas en cuenta en el presente estudio realizado. Además

# Apéndice A

## Curvas de Energía Transferida en Función de la Profundidad

A continuación se muestran las gráficas, para cada combinación ión - energía, simulados, que presentan la comparación de la curva de energía transferida en función de la profundidad para el medio de referencia con la curva de energía transferida en profundidad para el medio heterogéneo.

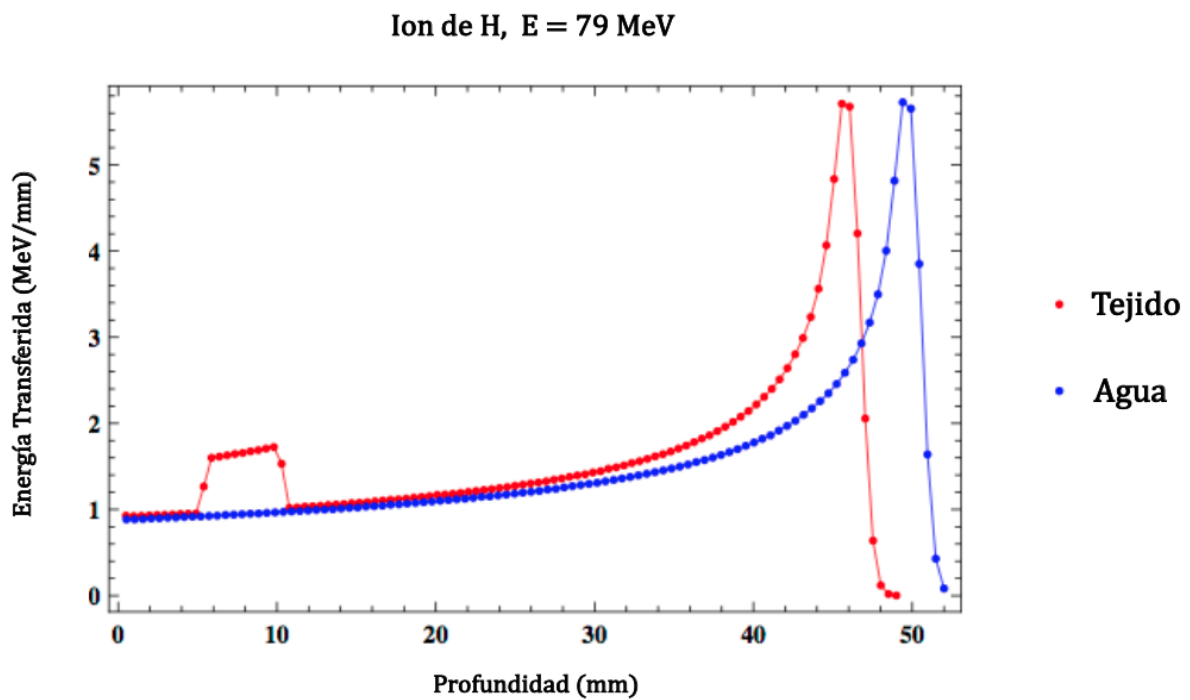


Figura A.1: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 79 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).



Ion de H, E = 88 MeV

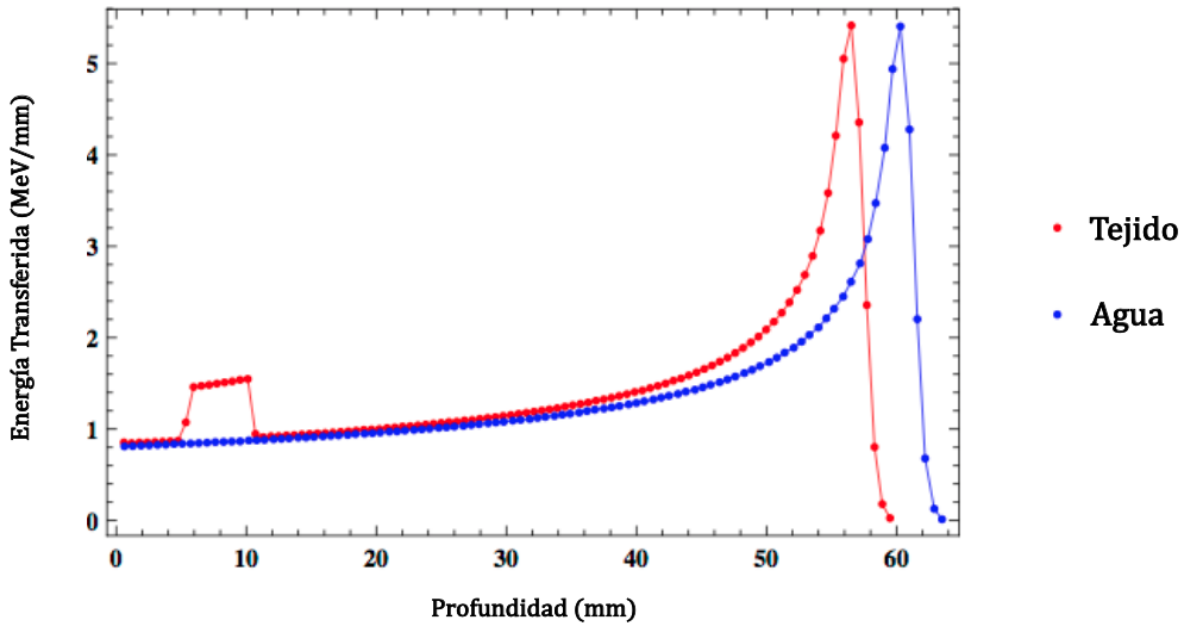


Figura A.2: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 88 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

Ion de H, E = 96 MeV

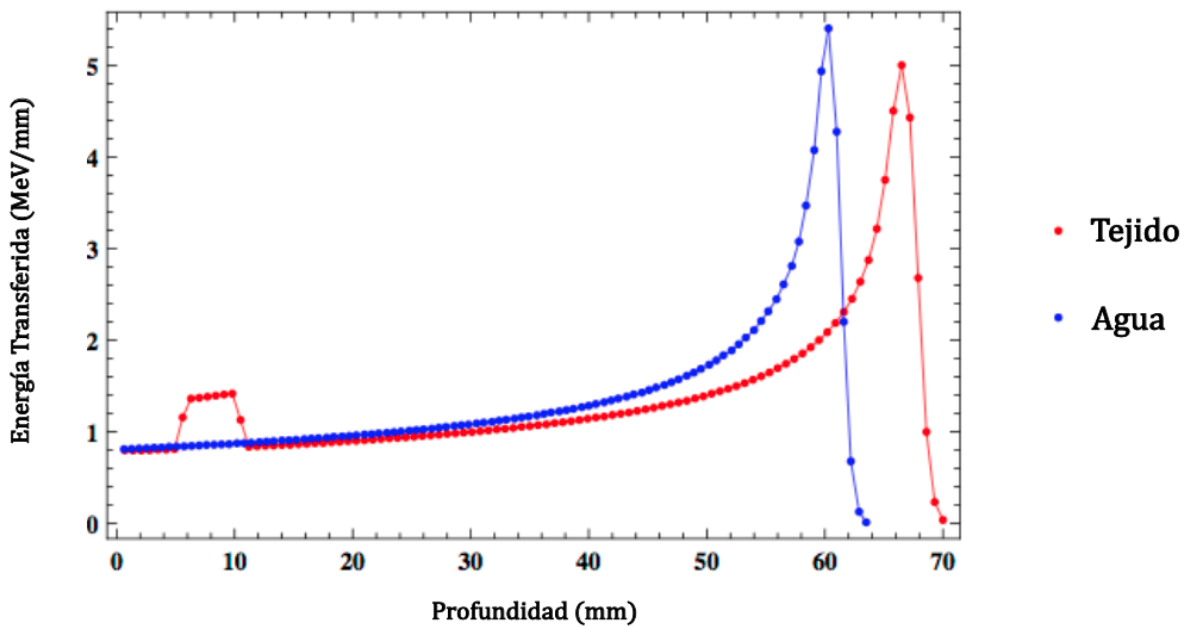


Figura A.3: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 96 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

### Ion de H, E = 103 MeV

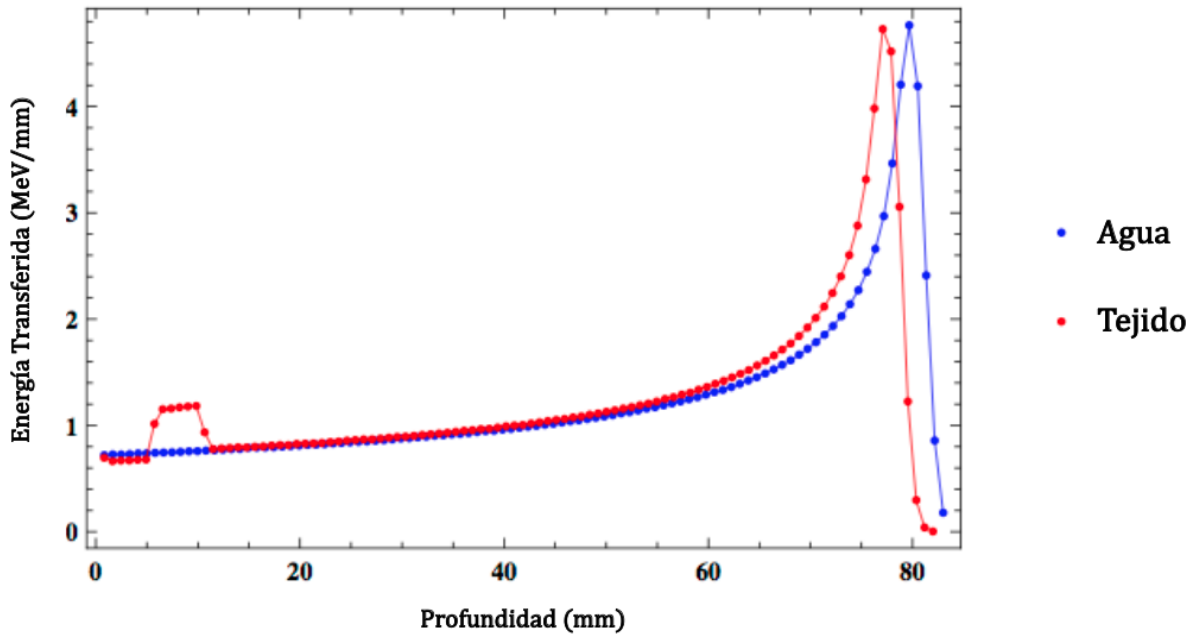


Figura A.4: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 103 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

### Ion de H, E = 110 MeV

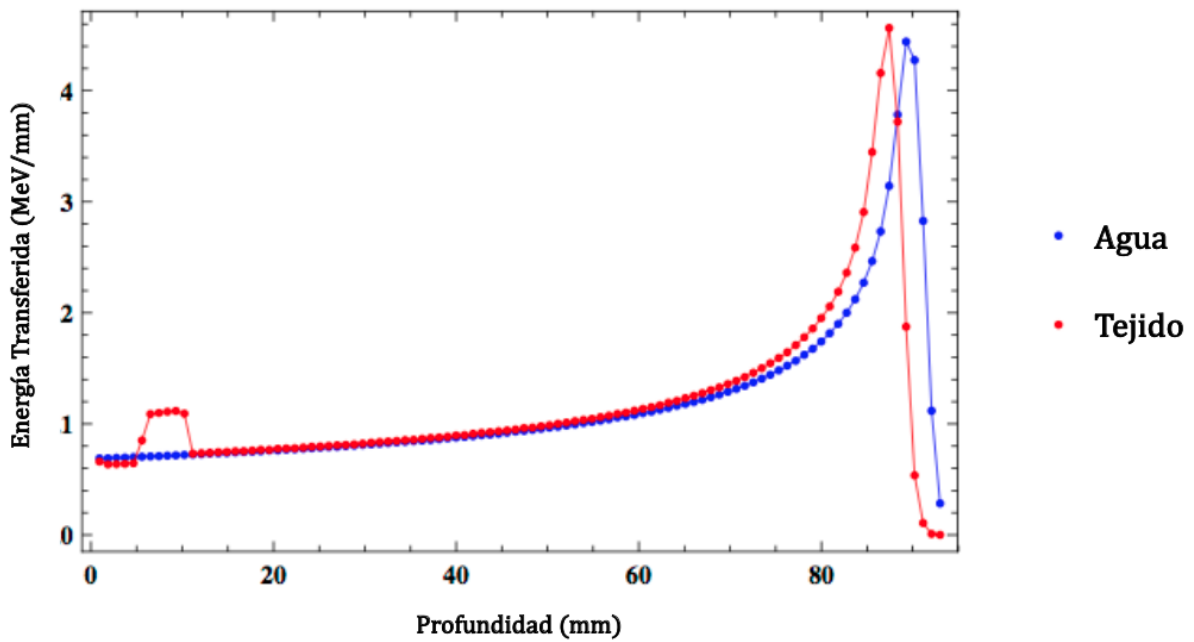


Figura A.5: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 110 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

Ion de H, E = 117 MeV

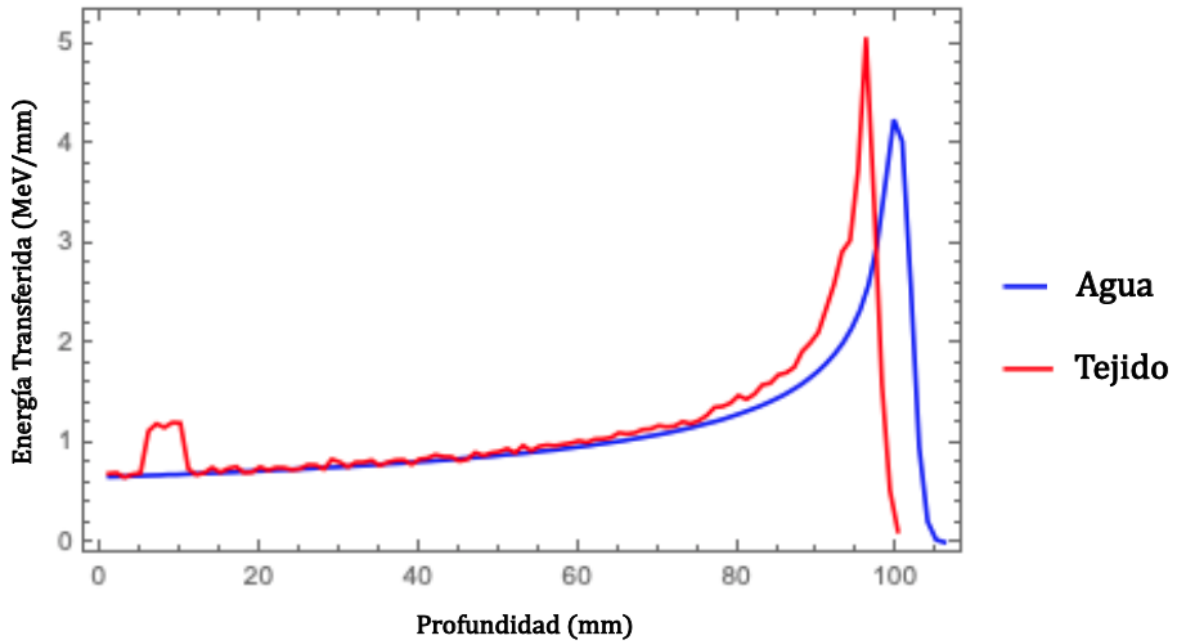


Figura A.6: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 117 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

Ion de H, E = 129 MeV

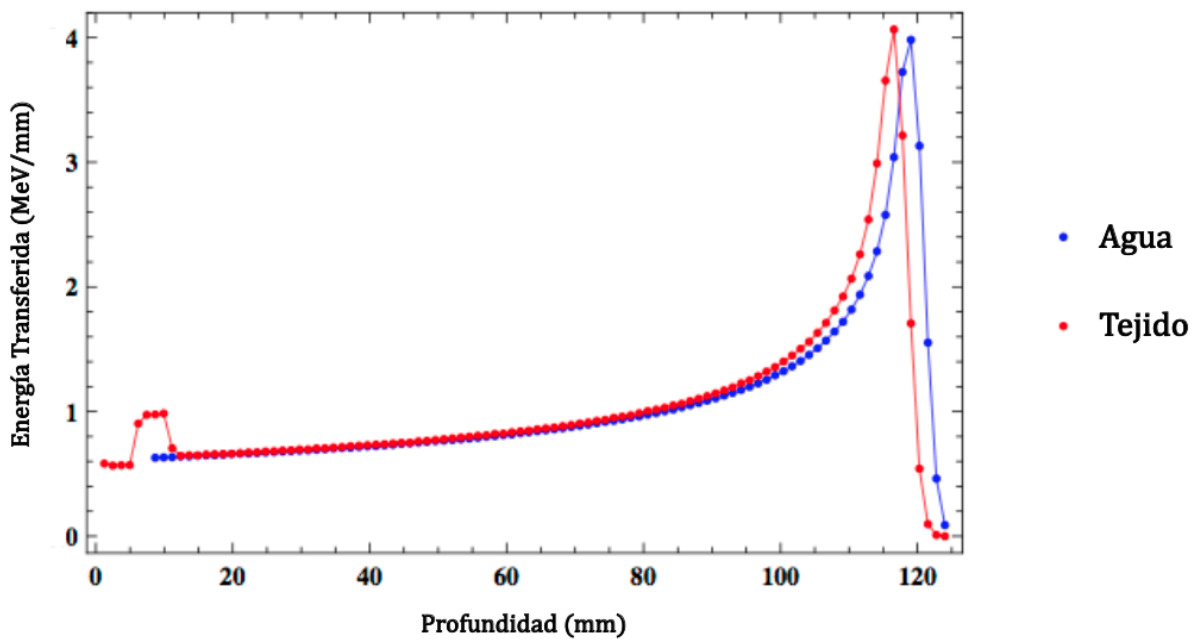


Figura A.7: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 290 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

### Ion de H, E = 141 MeV

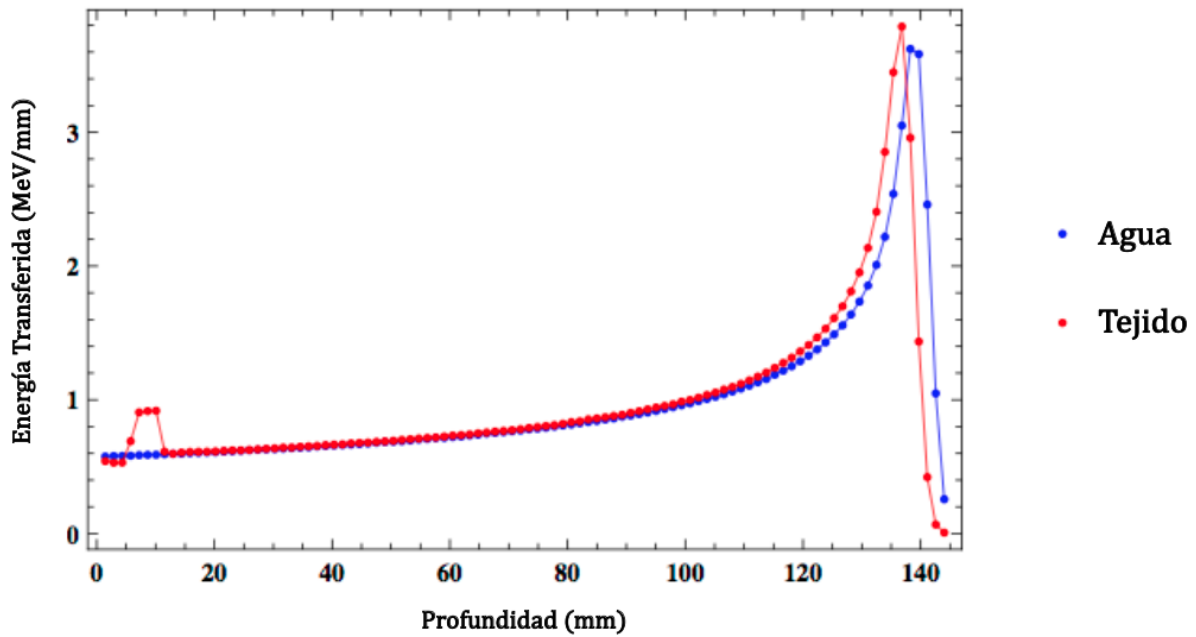


Figura A.8: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 141 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

### Ion de C, E = 1.74 GeV

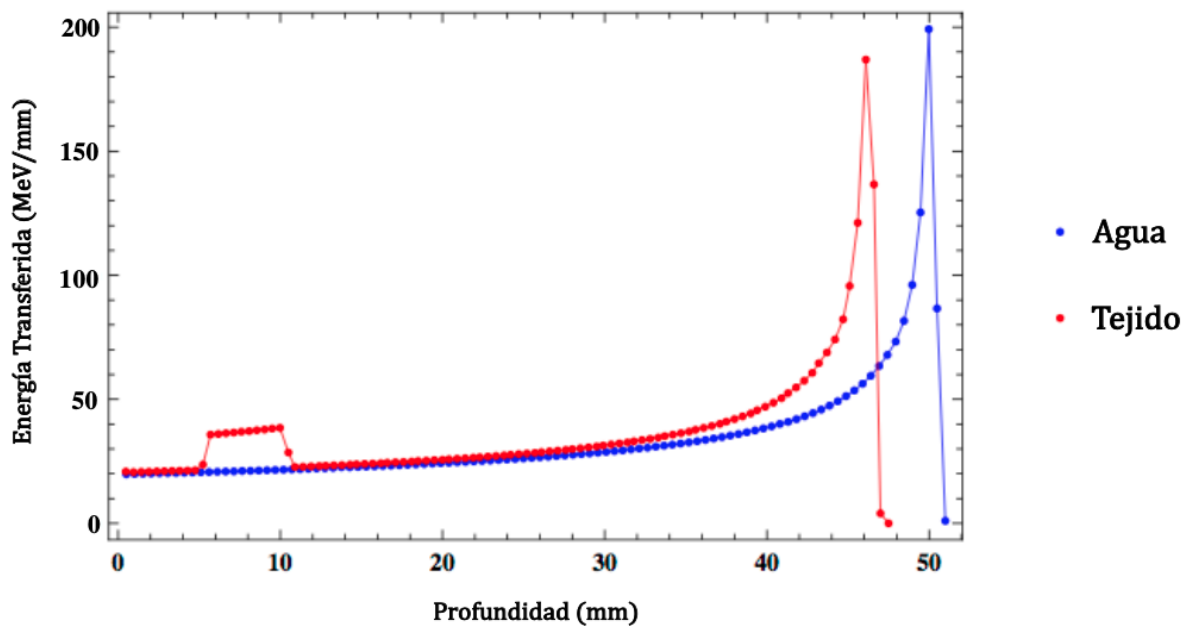


Figura A.9: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.74 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

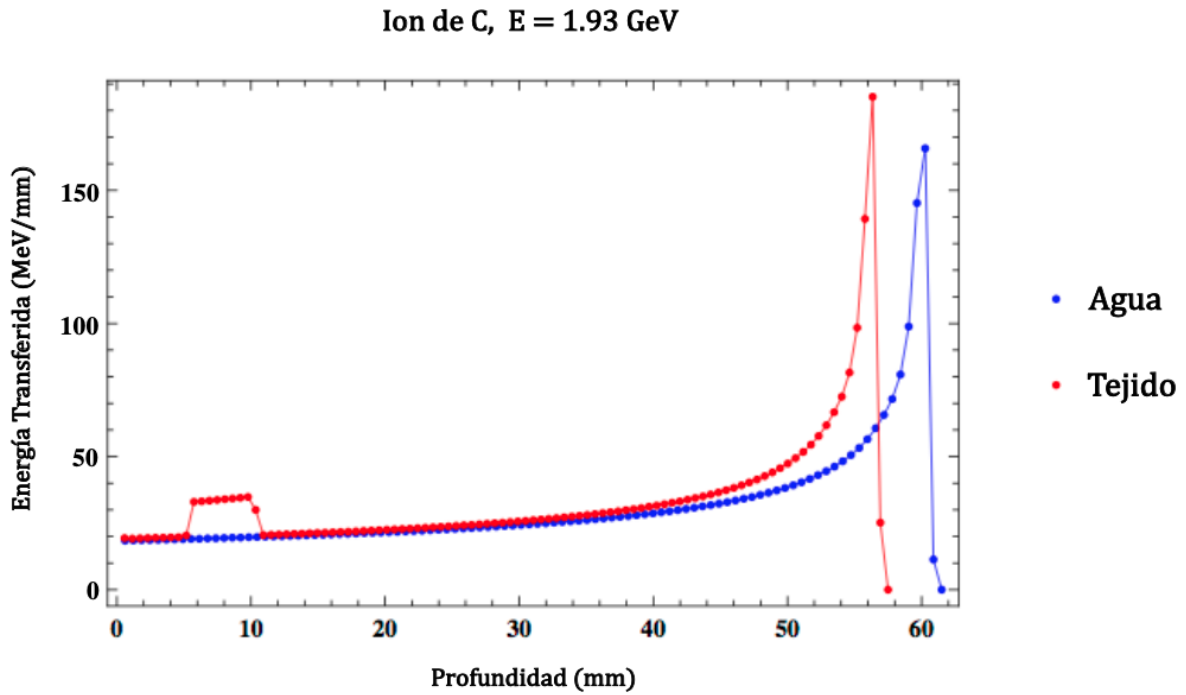


Figura A.10: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.93 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

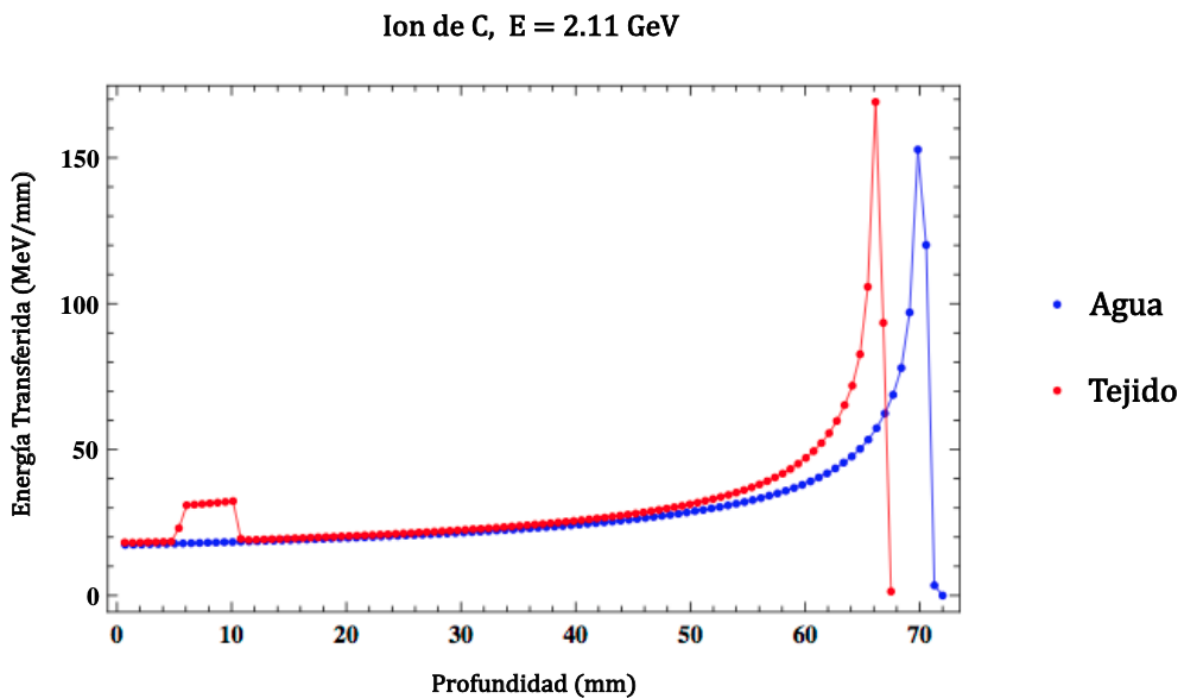


Figura A.11: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.11 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

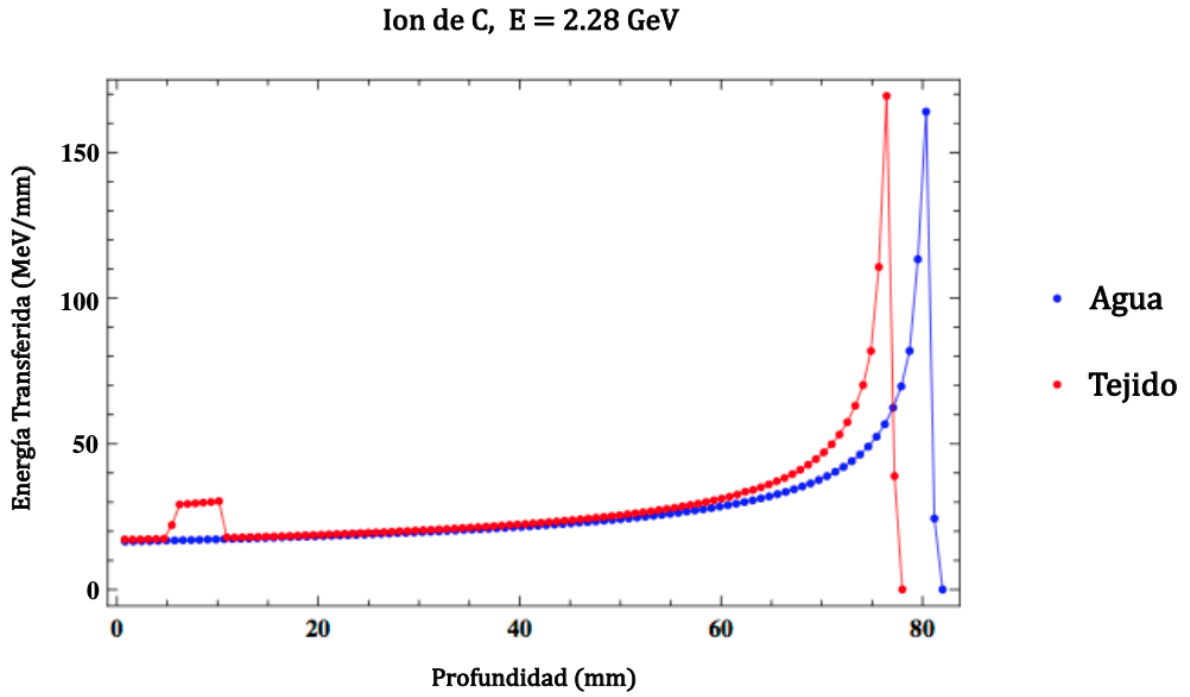


Figura A.12: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.28 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

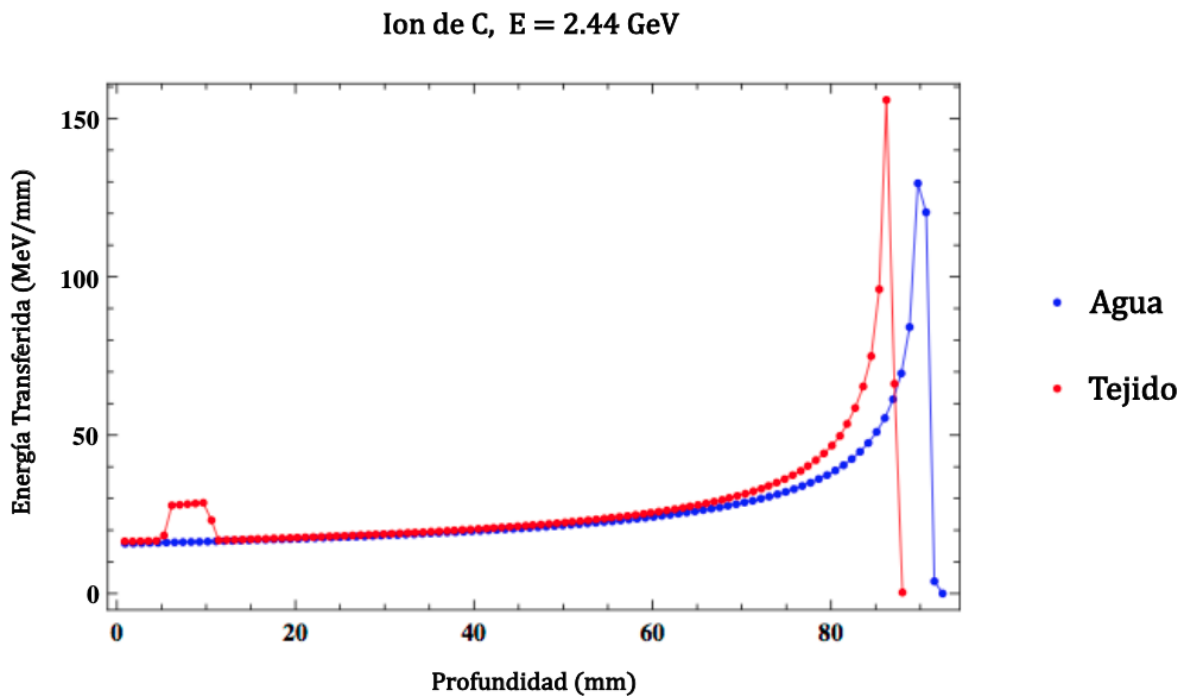


Figura A.13: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.44 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

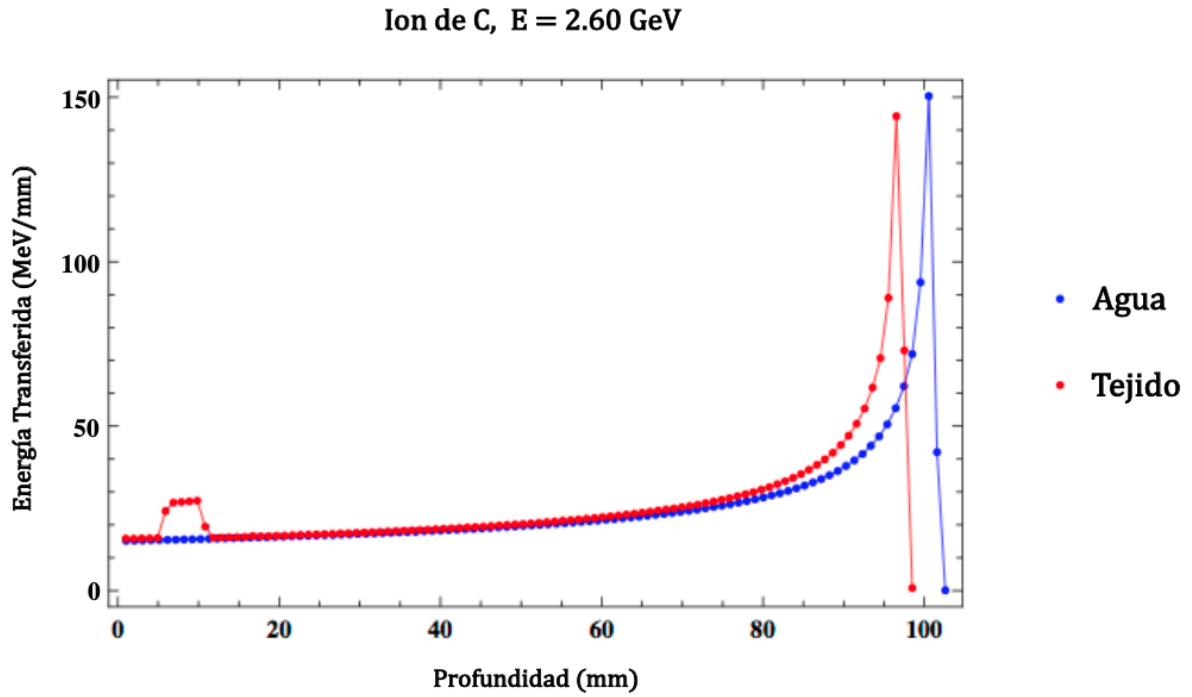


Figura A.14: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.60 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

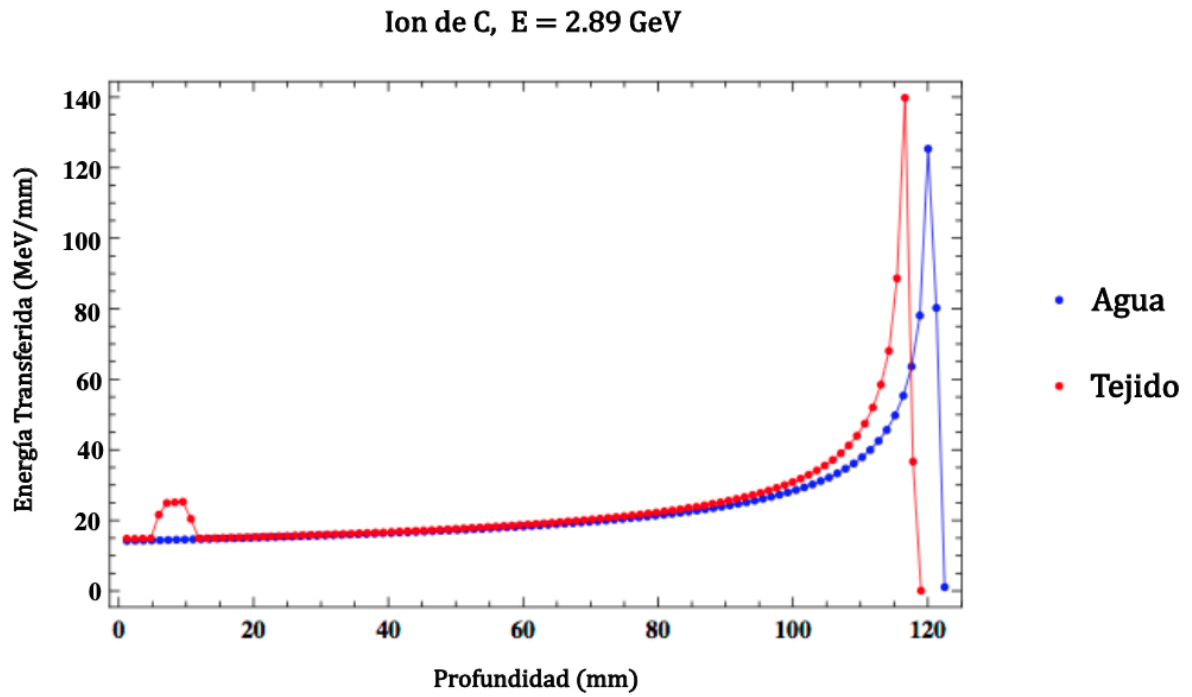


Figura A.15: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.689 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

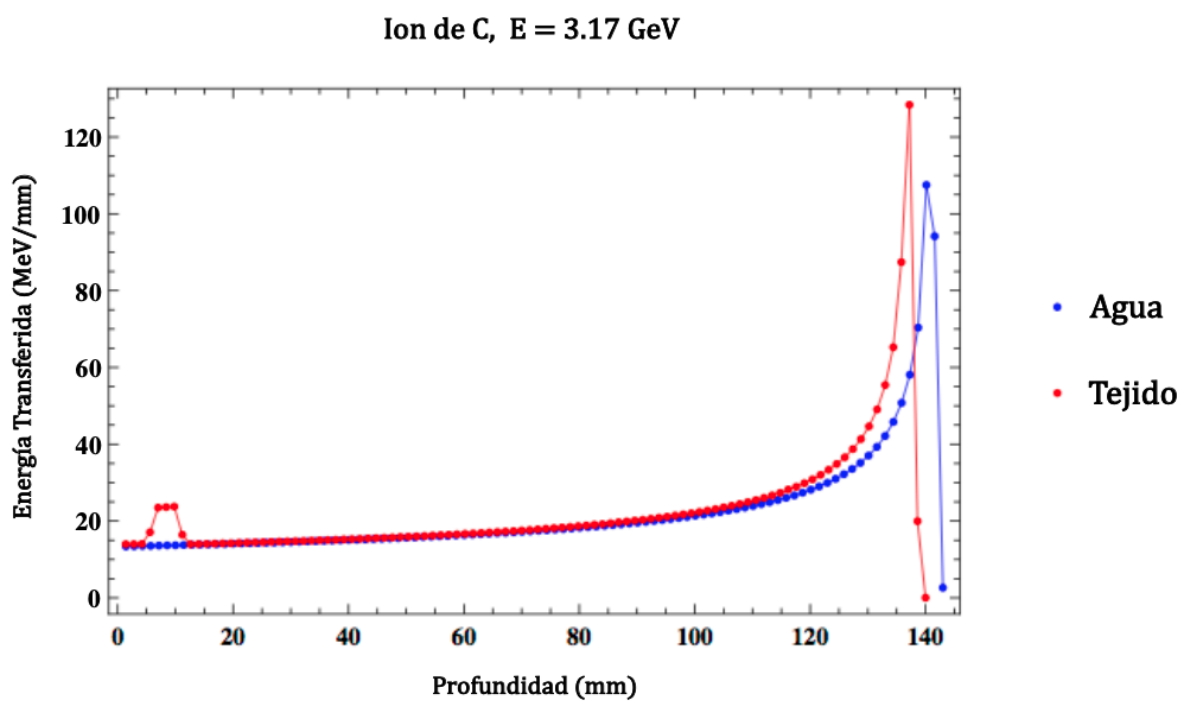


Figura A.16: Comparación de curvas de energía transferida en profundidad para iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 3.17 GeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).



# Apéndice B

## Picos de Bragg

A continuación se muestran las gráficas, para cada combinación ión - energía, simulados, que presentan la comparación de la curva de energía transferida en función de la profundidad para el medio de referencia con la curva de ionización en profundidad para el medio heterogéneo pero en una ventana de visualización que permite apreciar con mayor detalle el pico de Bragg de cada curva.

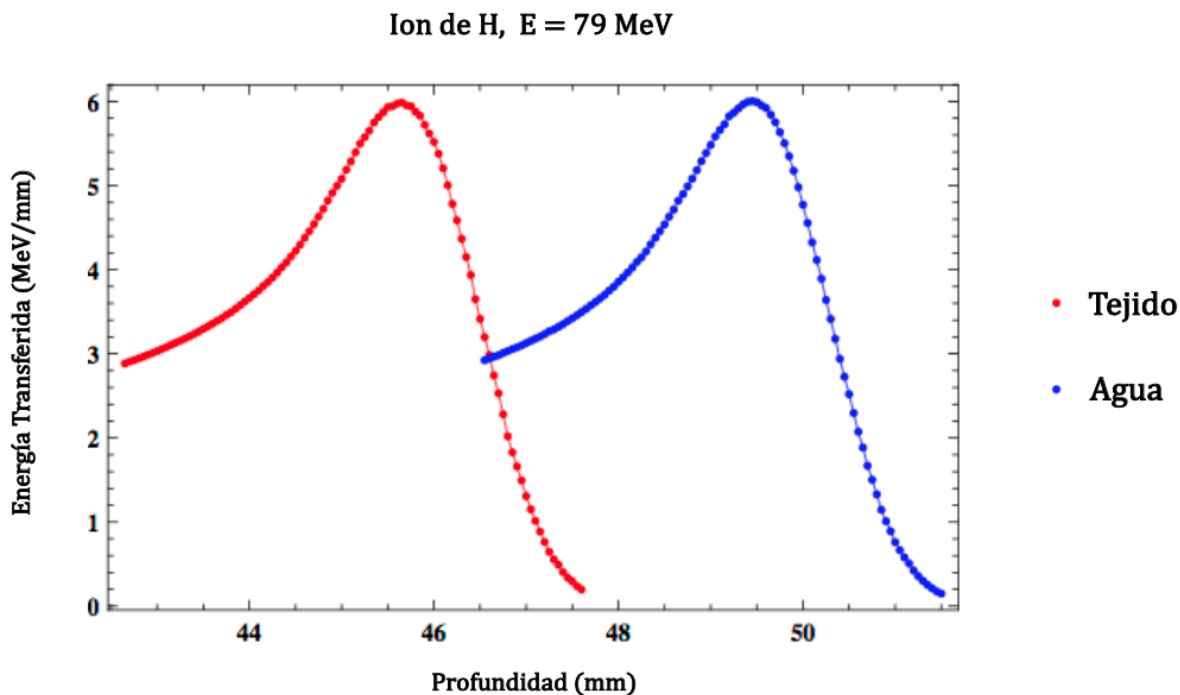


Figura B.1: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 79 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

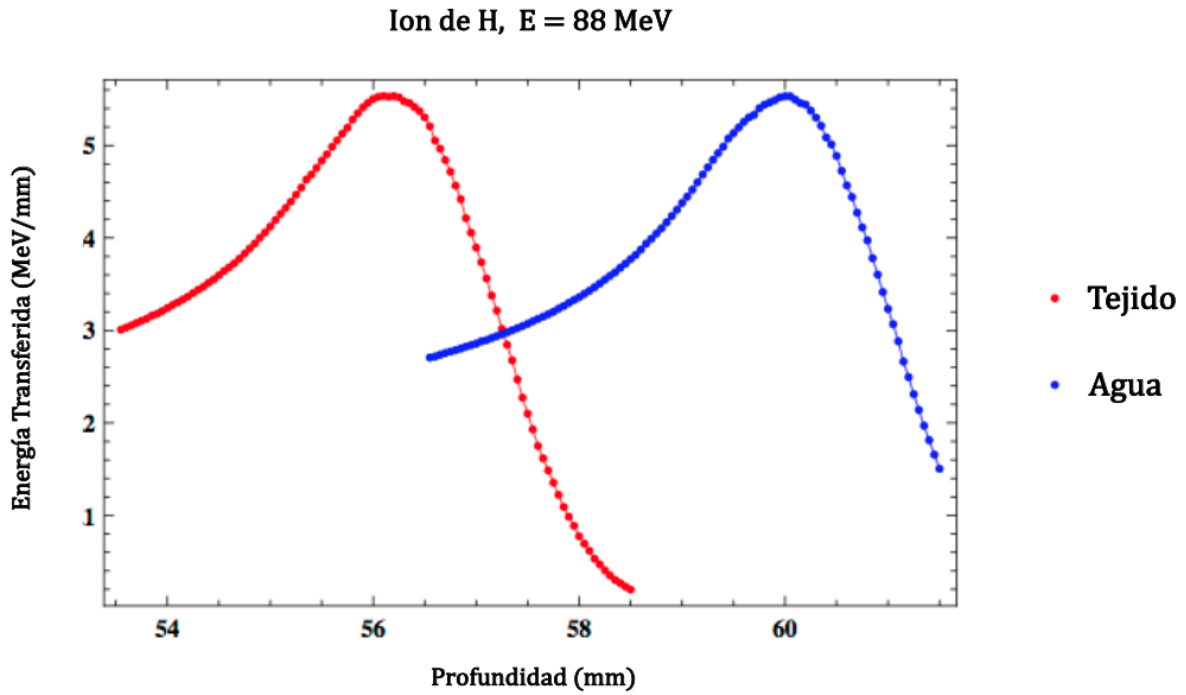


Figura B.2: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^2\text{H}$  con energía de incidencia de 88 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejado).

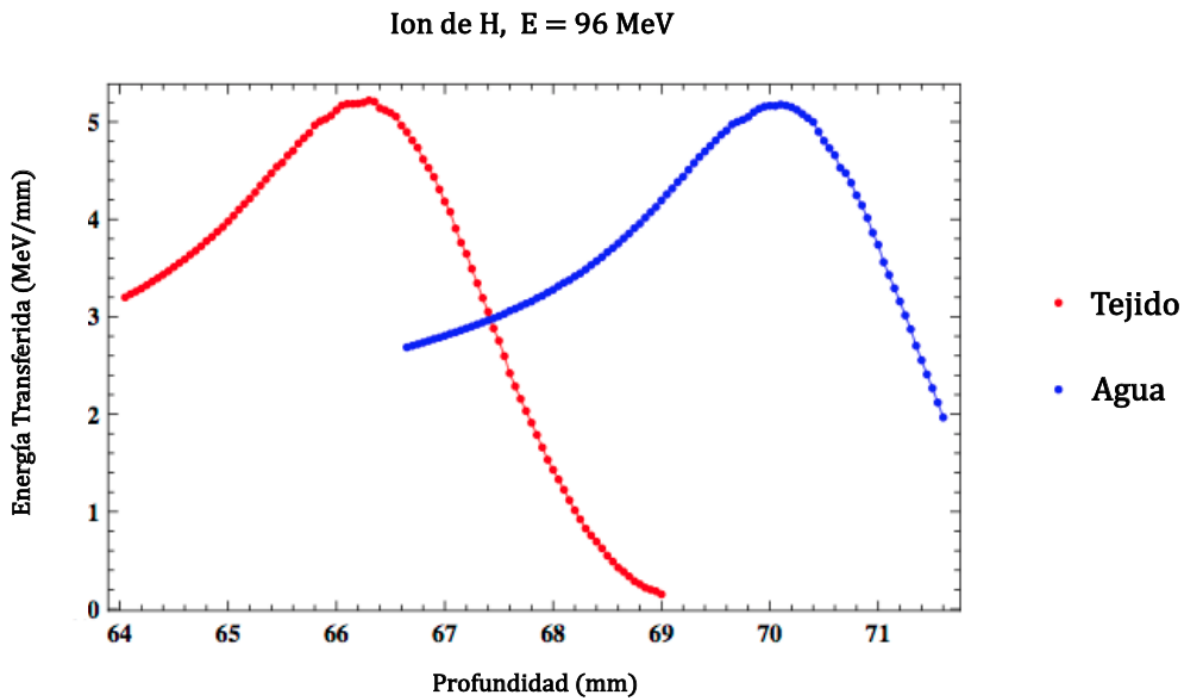


Figura B.3: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 96 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejado).

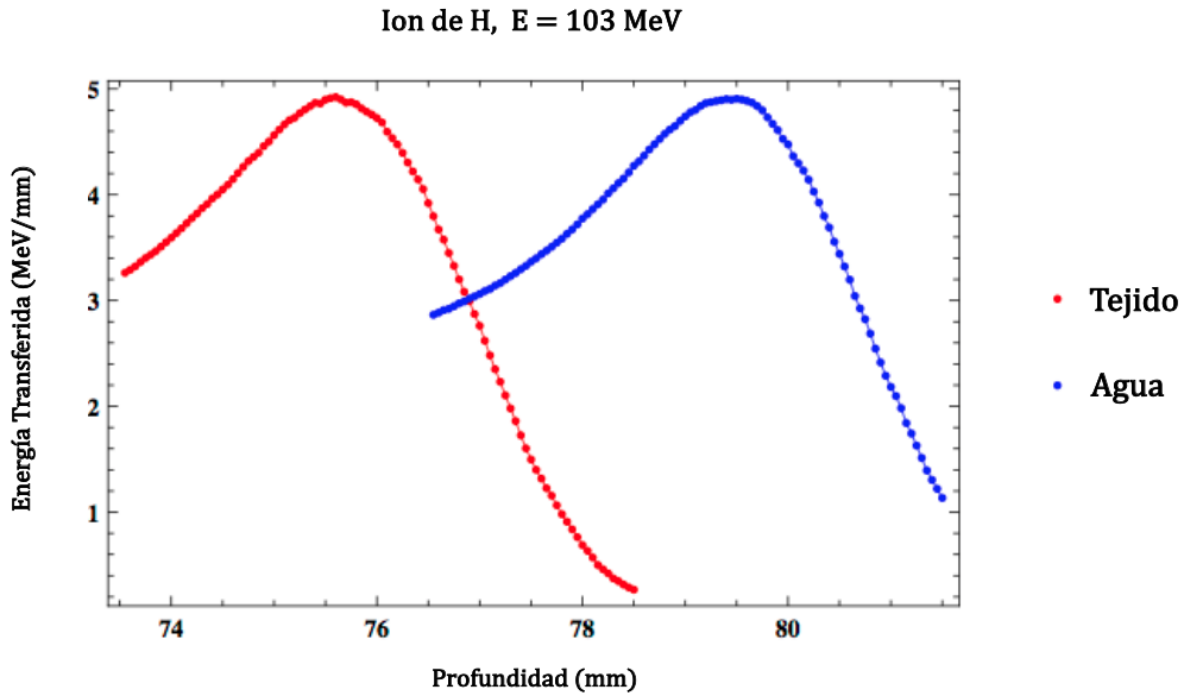


Figura B.4: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 103 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

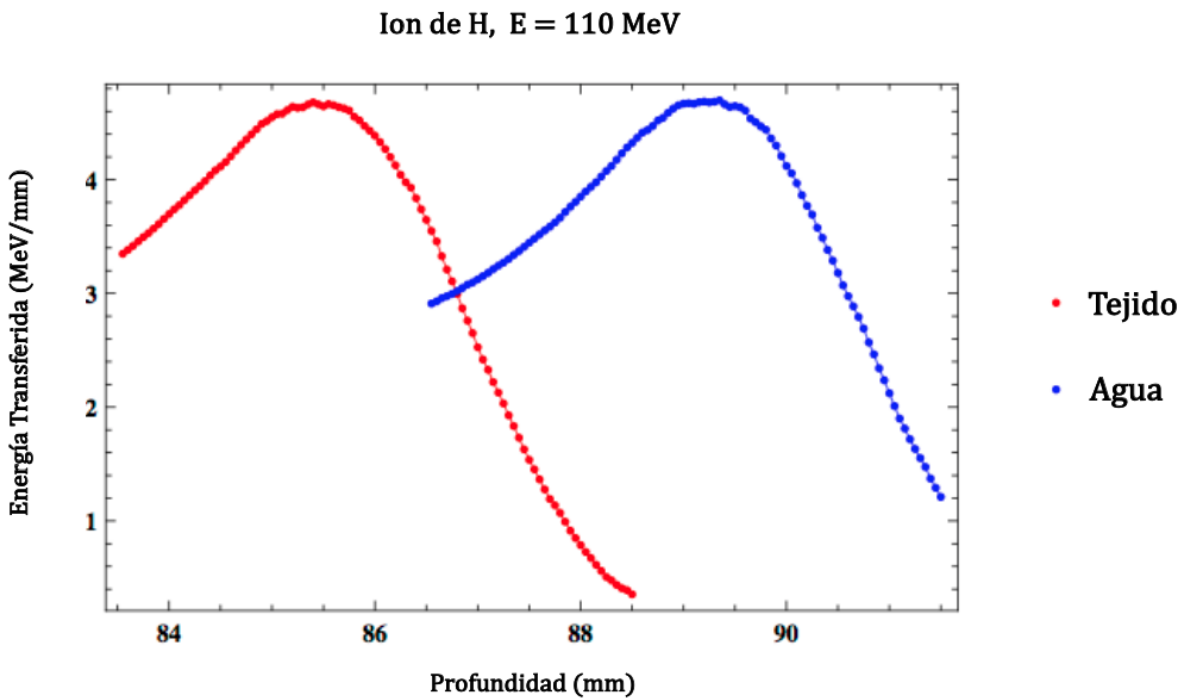


Figura B.5: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 110 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

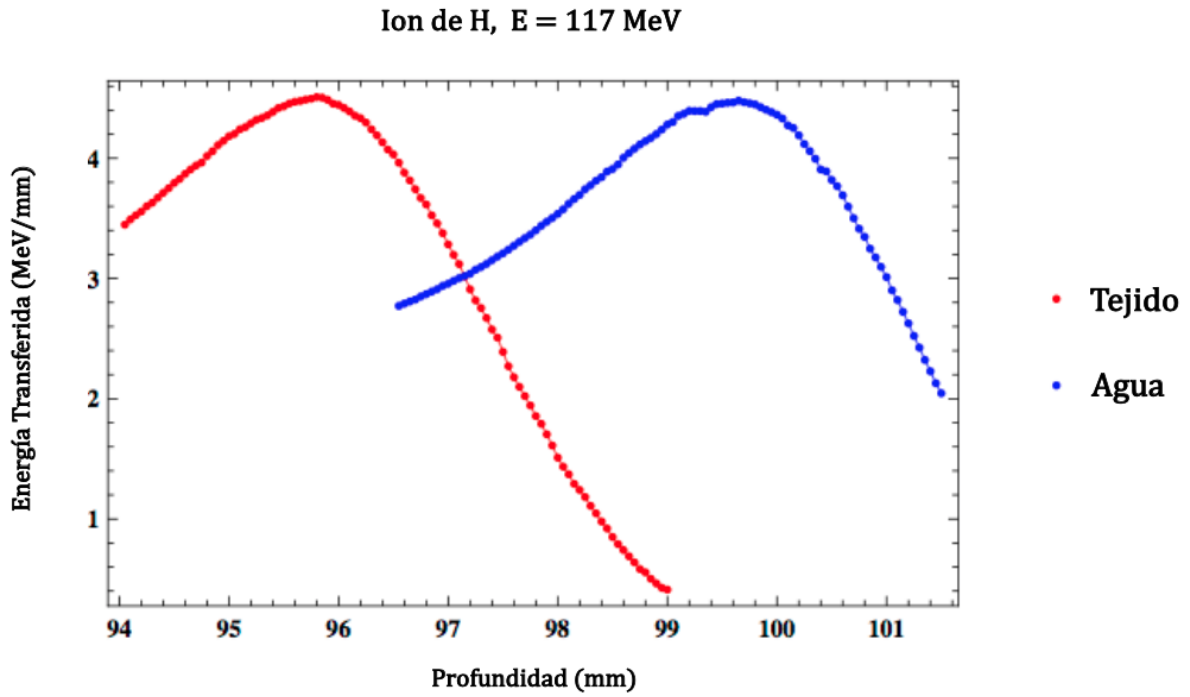


Figura B.6: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 117 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejado).

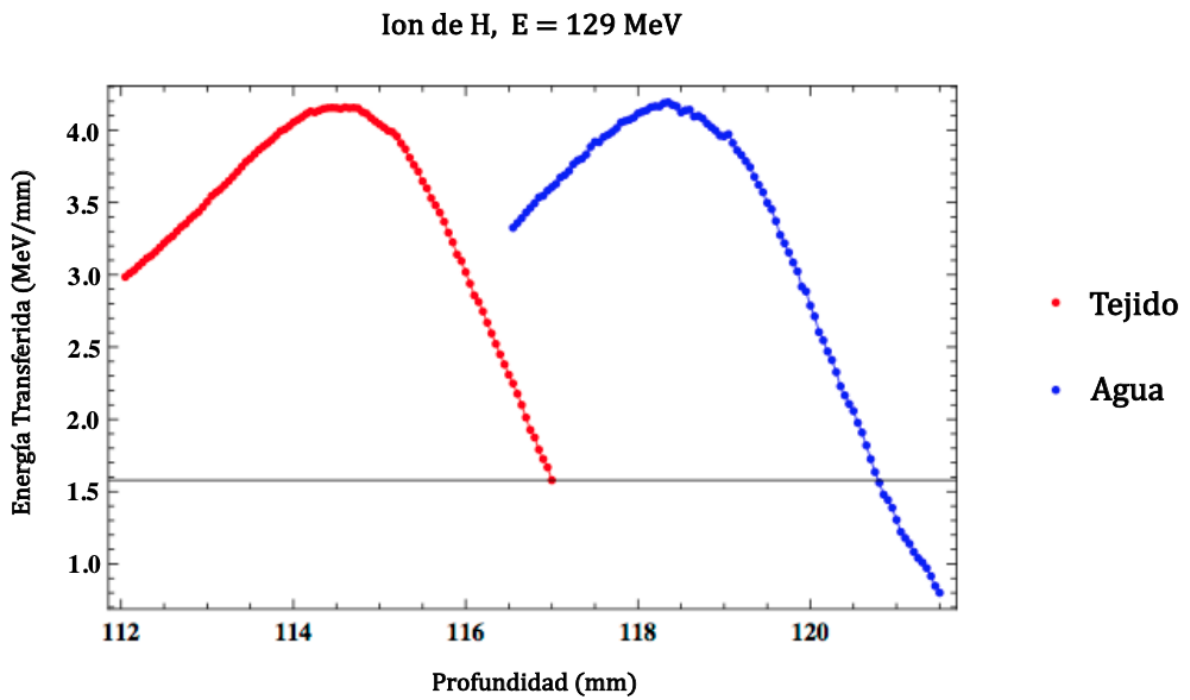


Figura B.7: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 129 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejado).

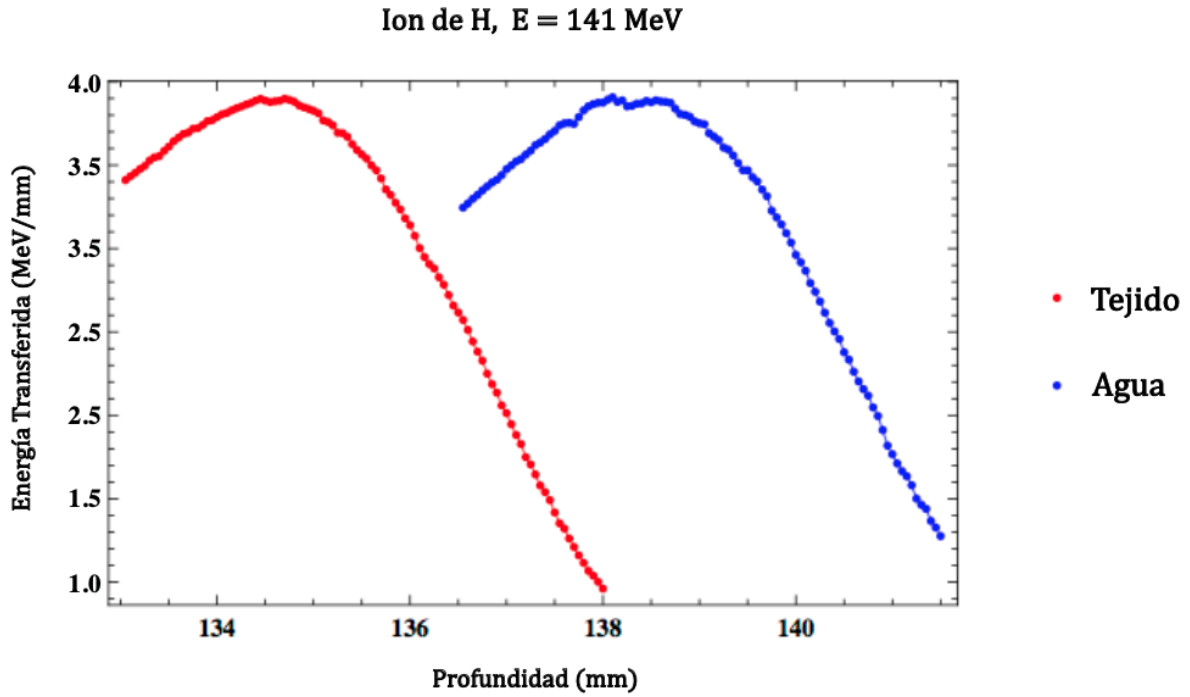


Figura B.8: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^1\text{H}$  con energía de incidencia de 141 MeV en los medios de referencia (Agua) y heterogéneo (Tejido).

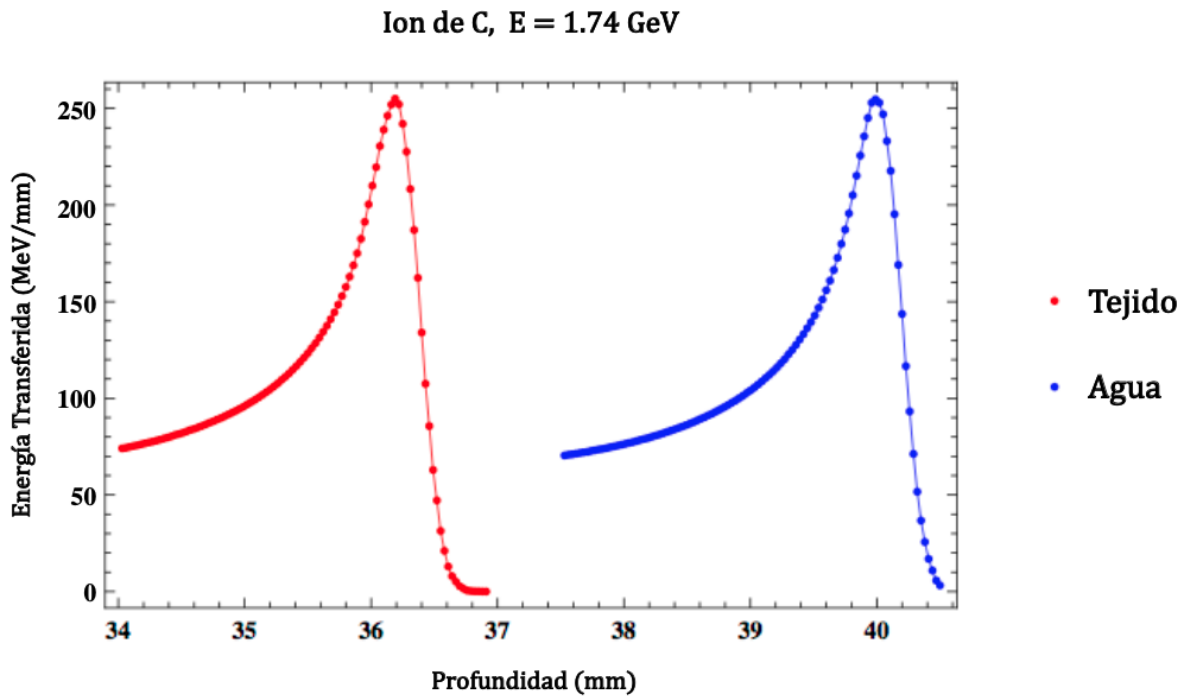


Figura B.9: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.74 GeV en los dos medios considerados.

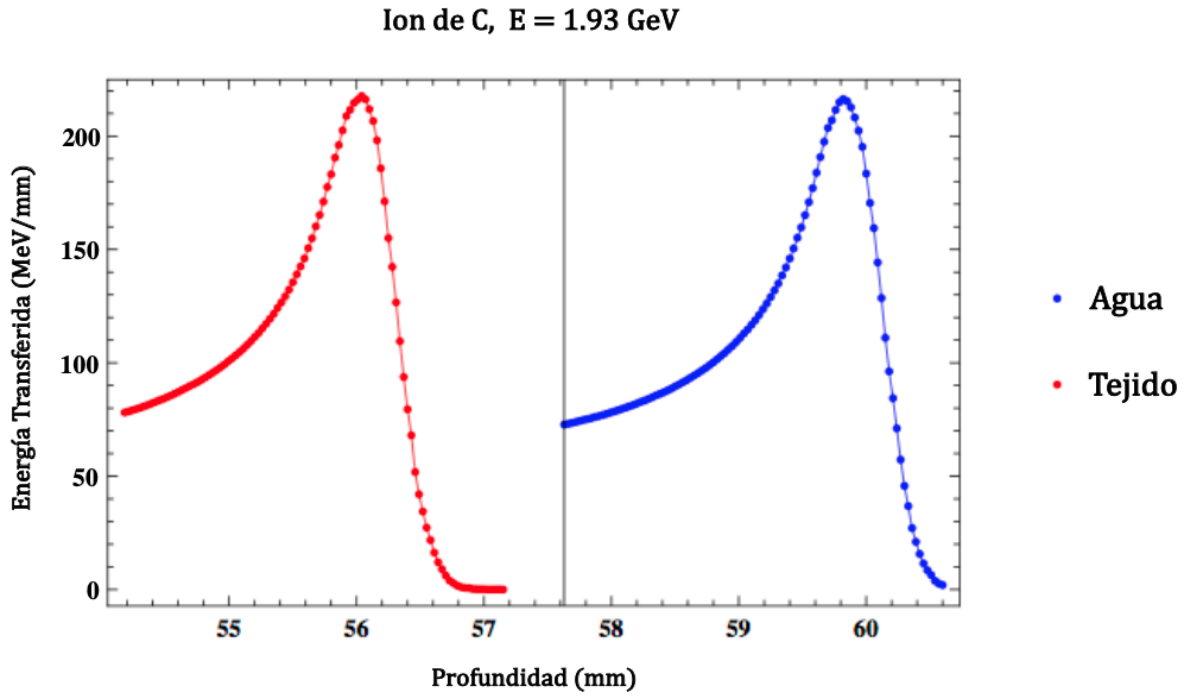


Figura B.10: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 1.93 GeV en los dos medios considerados.

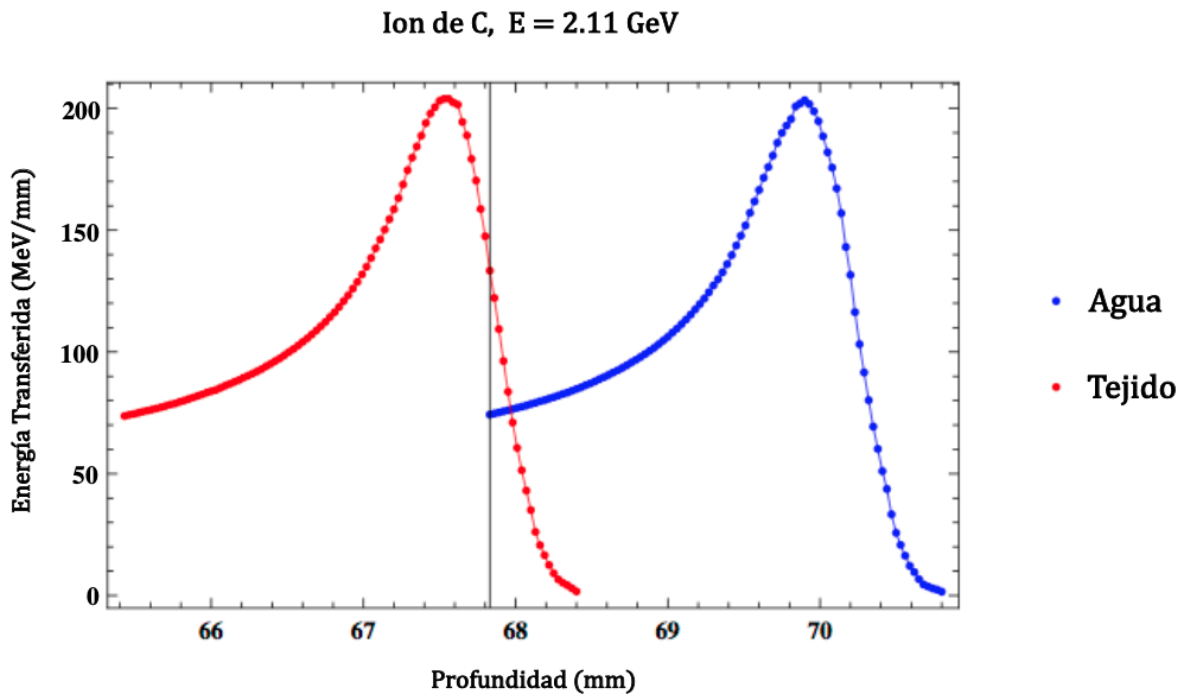


Figura B.11: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.11 GeV en los dos medios considerados.

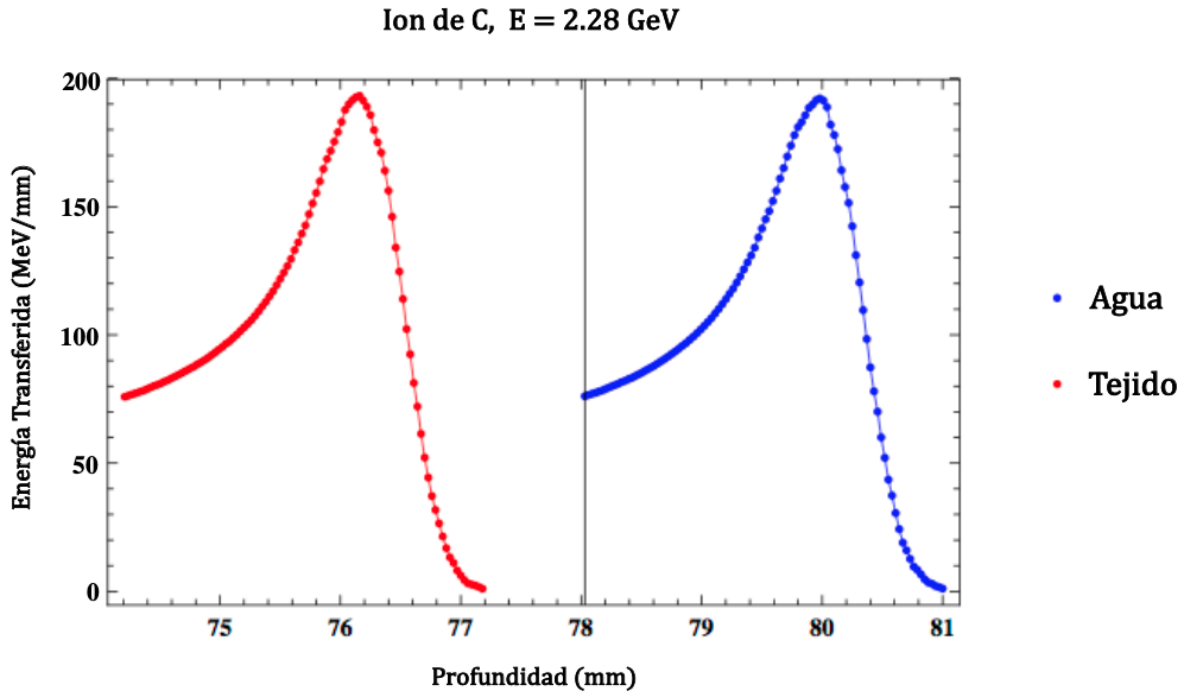


Figura B.12: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.28 GeV en los dos medios considerados.

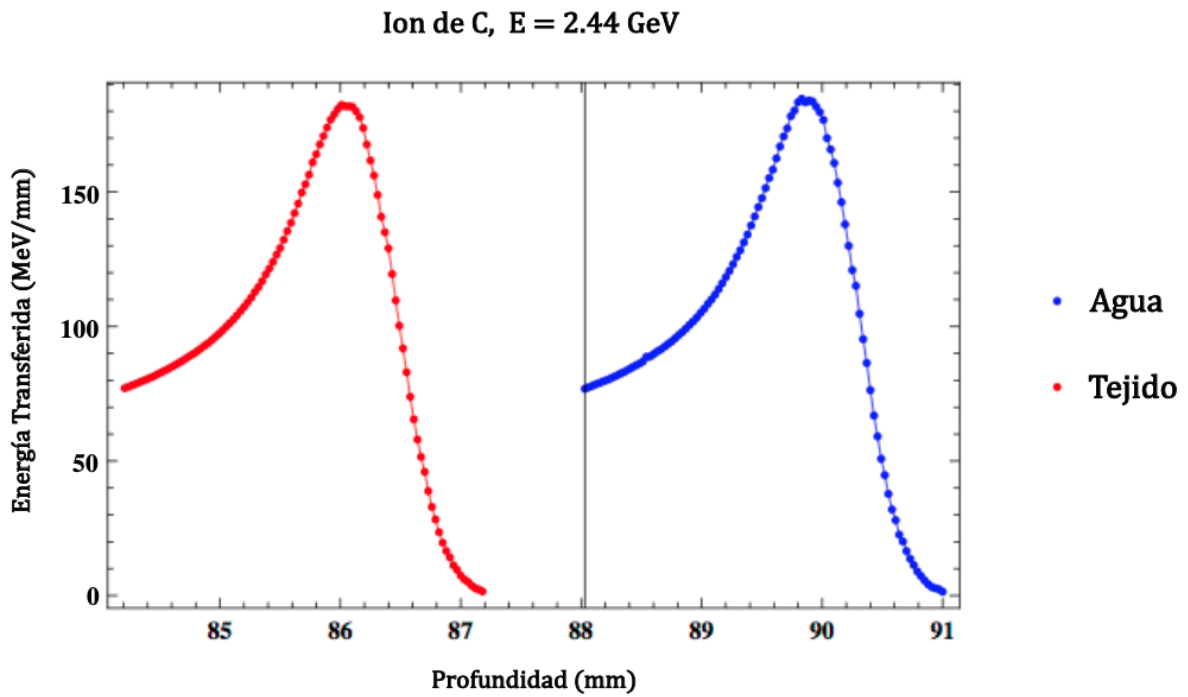


Figura B.13: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.44 GeV en los dos medios considerados.

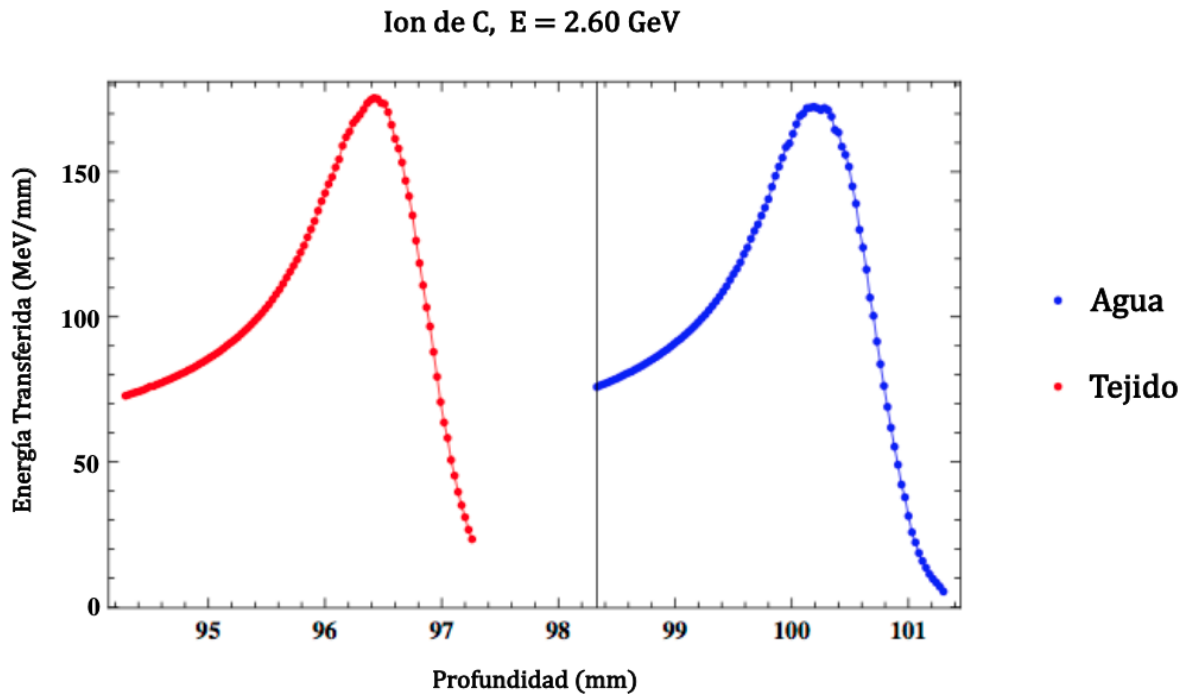


Figura B.14: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.60 GeV en los dos medios considerados.

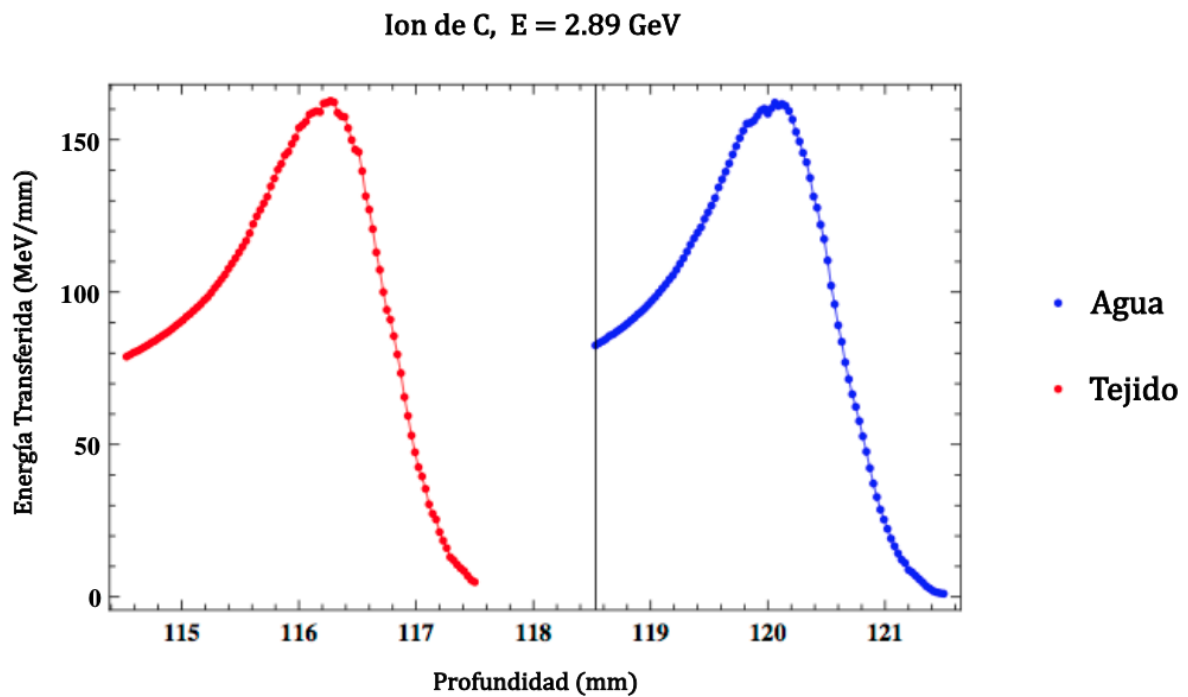


Figura B.15: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 2.89 GeV en los dos medios considerados.



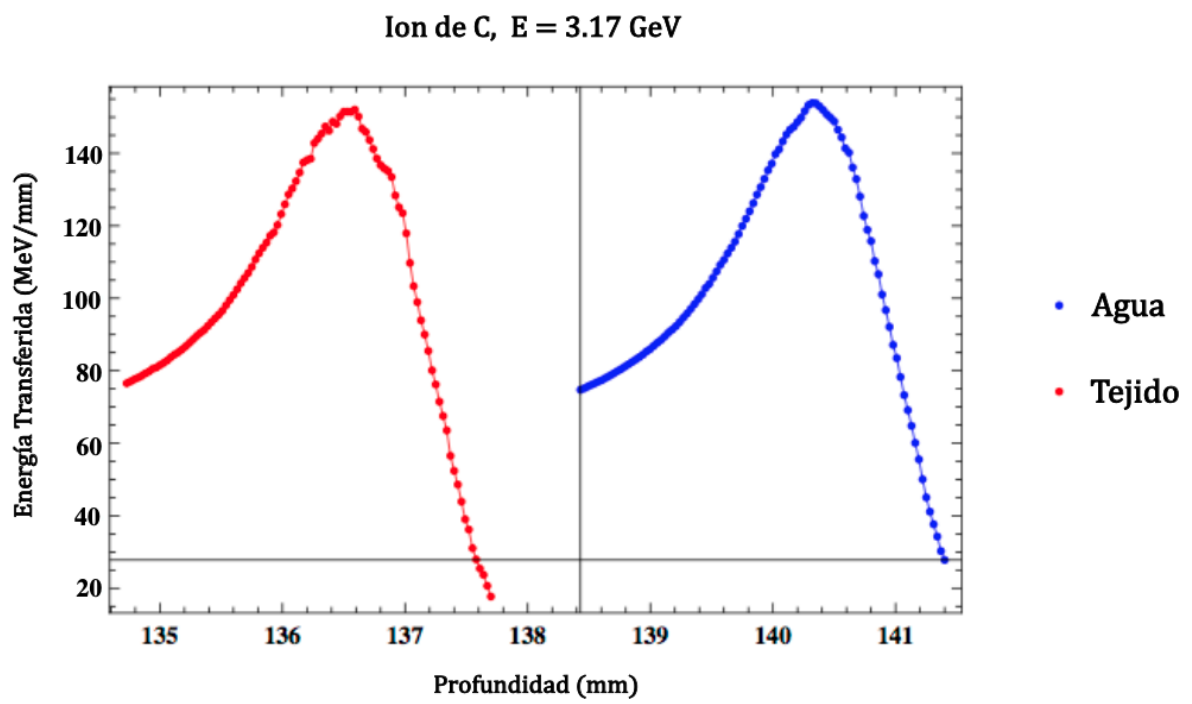


Figura B.16: Comparación de los picos de Bragg producidos por iones de  $^{12}\text{C}$  con energía de incidencia de 3.17 GeV en los dos medios considerados.

## Apéndice C

# Curvas de Porcentaje de Energía Transferida en Función de la Profundidad

A continuación se muestran las gráficas que presentan la curva de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producida en el medio heterogéneo por el  $^1\text{H}$  comparadas con la curva de porcentaje de energía transferida en profundidad producida por el  $^{12}\text{C}$  en el mismo medio, teniendo en cuenta las energías de incidencia para las que ambos iones alcanzan, aproximadamente, la misma profundidad del máximo valor de energía transferida. Las gráficas presentan una ventana de visualización que permite apreciar principalmente la zona que posee la combinación de tejido.

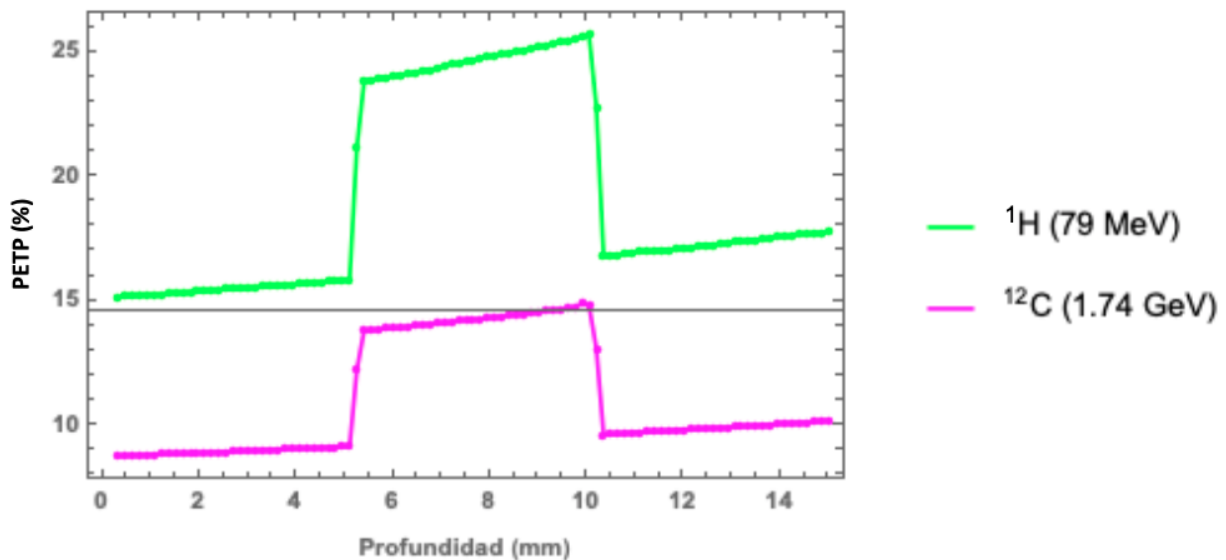


Figura C.1: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 79 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 1.74 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

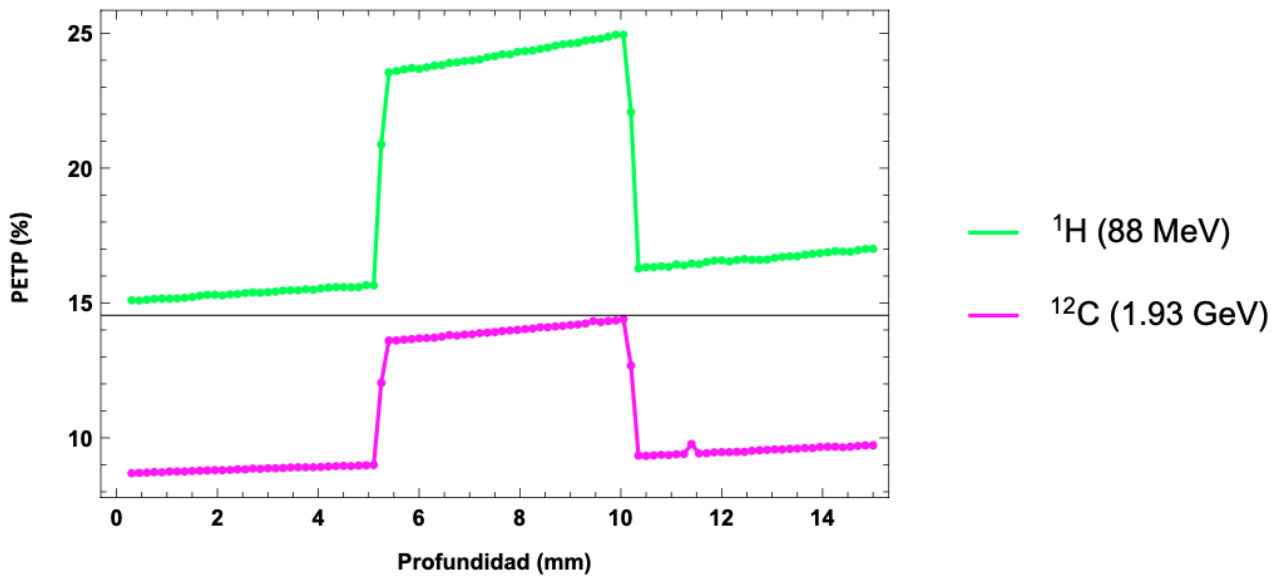


Figura C.2: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 88 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 1.93 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

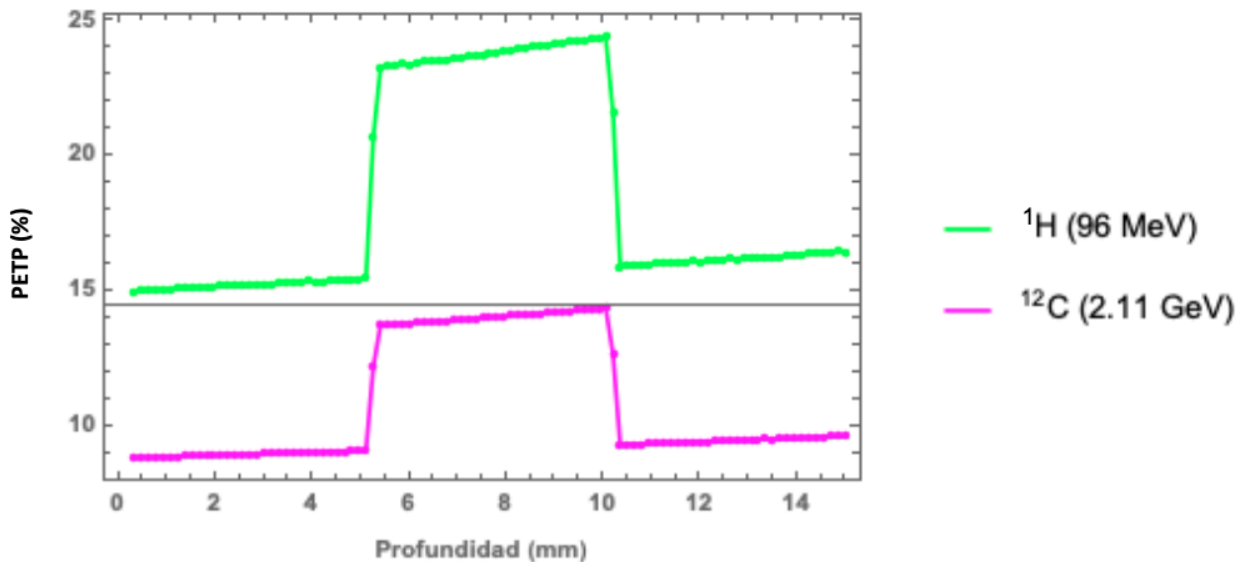


Figura C.3: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 96 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 2.11 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

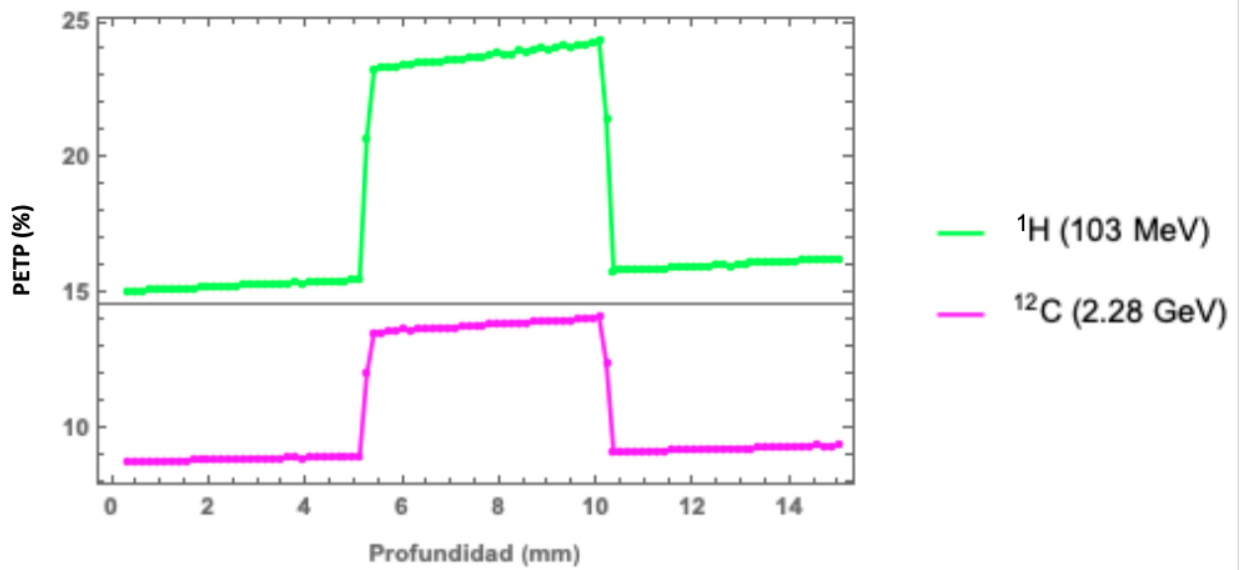


Figura C.4: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 103 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 2.28 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

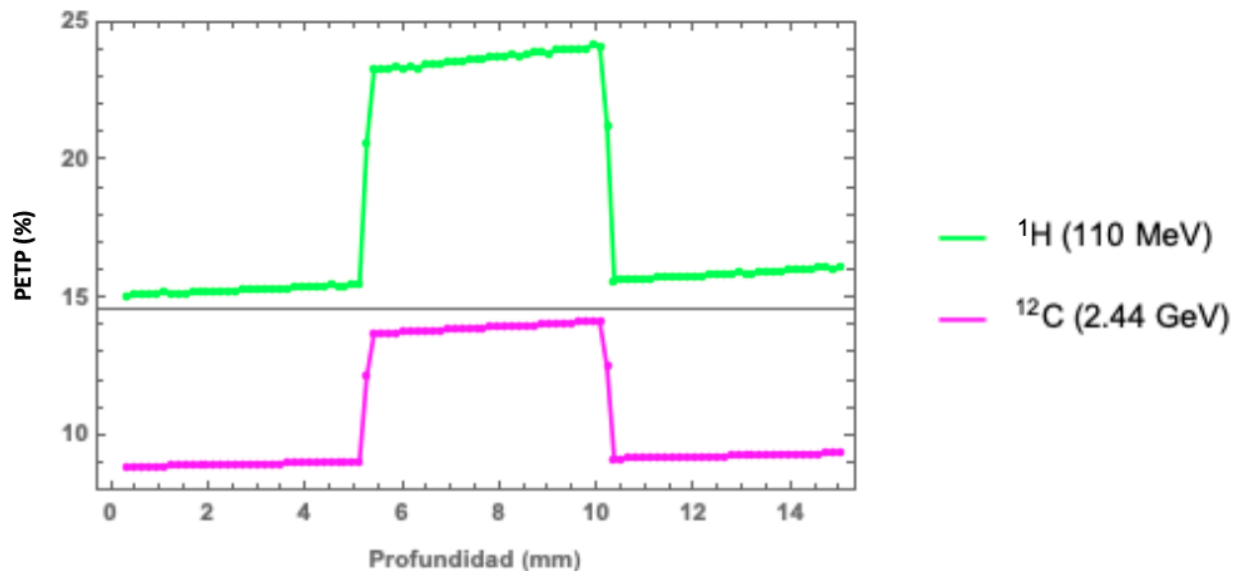


Figura C.5: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 110 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 2.44 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

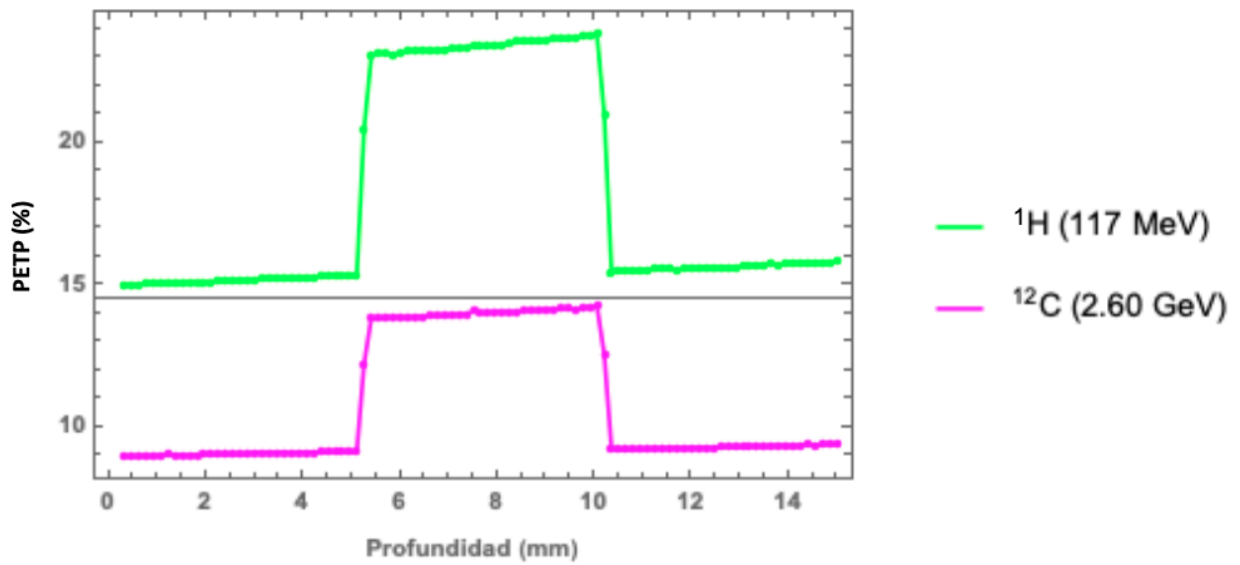


Figura C.6: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 117 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 2.60 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

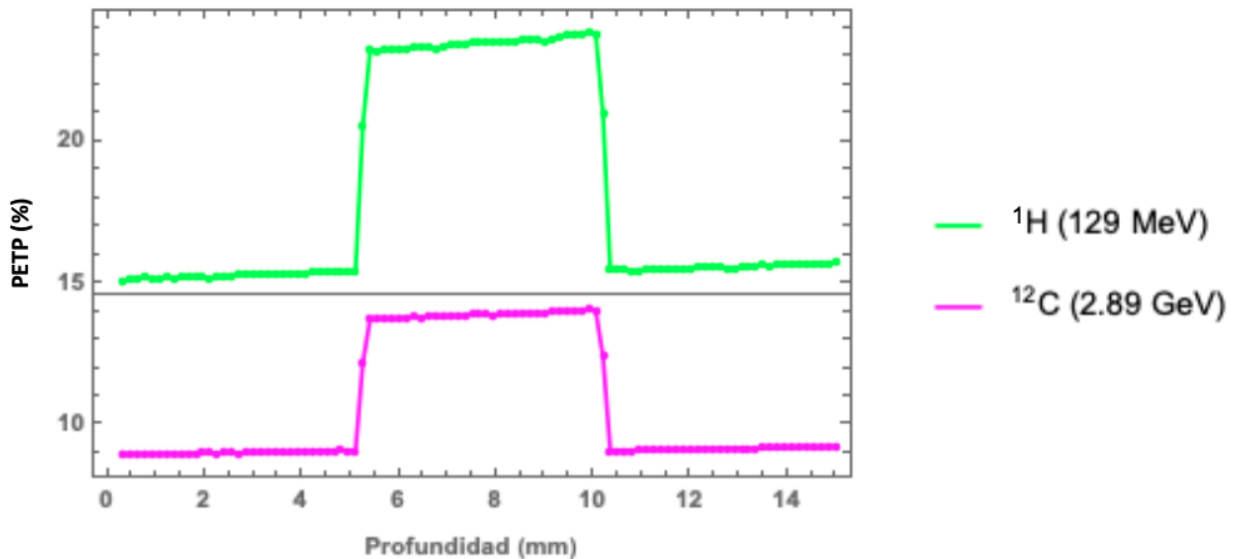


Figura C.7: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 129 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 2.89 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

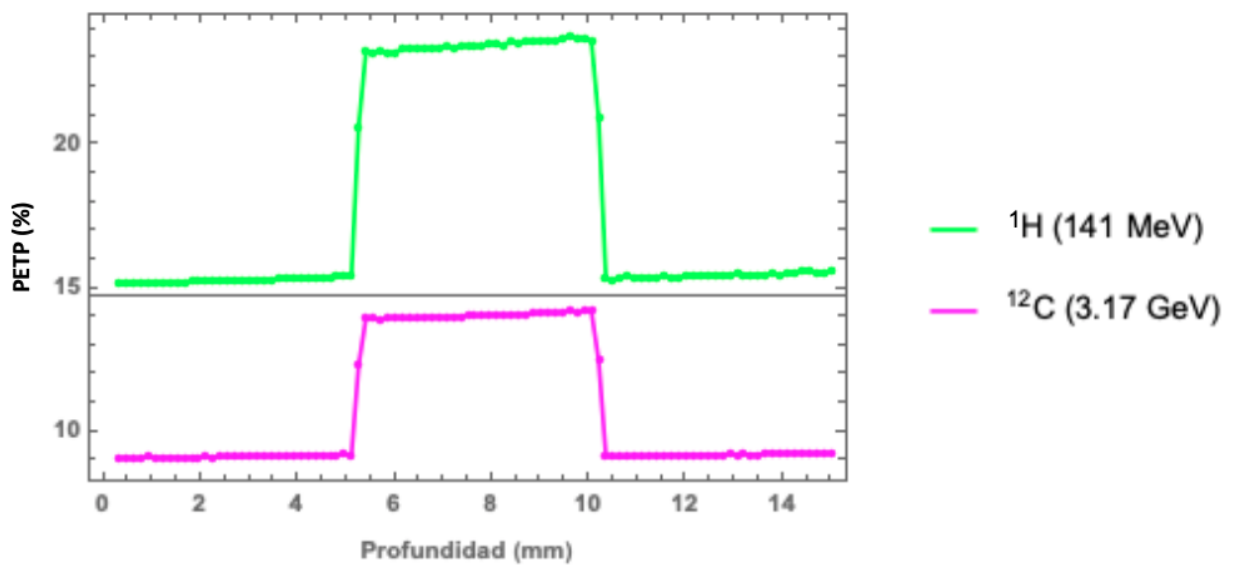


Figura C.8: Curvas de porcentaje de energía transferida en profundidad (PETP) producidas en el medio heterogéneo. La línea verde representa la curva de PETP para el  $^1\text{H}$  con energía de 141 MeV, mientras que la línea magenta representa la curva de PETP para el  $^{12}\text{C}$  con energía de 3.17 GeV. La curva del  $^{12}\text{C}$  presenta un menor porcentaje de energía transferida tanto a la entrada del medio como en la zona de combinación de tejidos.

# Bibliografía

- [1] World Health Organization (2017), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es>
- [2] Instituto Nacional de Cancerología (2016), [http://www.cancer.gov.co/cancer\\_en\\_cifras](http://www.cancer.gov.co/cancer_en_cifras).
- [3] R. Schulte, V. Bashkirov, M. Loss Klock, T. Li, A. Wroe, I. Evseev, D. Williams, and T. Satogata, *Density Resolution of Proton Computed Tomography*, University of Wollongong, Faculty of Engineering - Papers. Australia (2005).
- [4] M. Solans, C. Almazán, y J. Espinàs, *La Protonterapia en el Tratamiento del Cáncer*, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Barcelona (2014).
- [5] D. Cussol, *Nuclear Physics and Hadrontherapy*, LPC Caen, ENSICAEN, Université de Caen Basse-Normandie, IN2P3/CNRS.
- [6] S. Lozares, F. Mañeru, S. Pellejero, *Radioterapia con Partículas Pesadas*, Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica Hospital de Navarra, Pamplona, An. Sist. Sanit. Navar. 2009, Vol. 32, Suplemento 2.
- [7] K. Abdullah, *Hadron Therapy for Cancer Using Heavy Ions*, Tesis de Maestría. University of Surrey, England, (2011).
- [8] E. Podgorsak, *Radiatio Oncology Physics: a Handbook for Teachers and Students*, IAEA, Austria (2005).
- [9] W. Wieszczycka, and W. Scharf, *Proton Radiotherapy Accelerators*, World Scientific Publishing, Singapur (2001).
- [10] Particle Therapy Co-Operative Group (2020), <http://www.ptcog.ch>.
- [11] V. Sánchez, *Terapia con protones: un plan contra el cáncer en México*, Agencia Informativa Conacyt (<http://conacytprensa.mx>), Puebla. 18 de febrero de 2015.
- [12] L. Ballas, E. Elkin, D. Schrag, B. Minsky, and P. Bach, *Radiation therapy facilities in the United States*, International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics, Volume 66, Issue 4, 15 November 2006, Pages 1204–1211.
- [13] Chakravarti, Ciezki, Dicker, Efstathiou, Enke and Mahajan *Proton Beam Therapy Holds Great Promise at a Steep Cost*, Healio (<https://www.healio.com>), August 25, 2012.
- [14] M. Schillo, *Global Industrial Development of Accelerators for Charged Particle Therapy*, WEIB01BH, Proceedings of IPAC, Dresden, Germany (2014).
- [15] B. Vanderstraeten, J. Verstraete, R. De Croock, W. De Neve, and Y. Lievens, *In Search of the Economic Sustainability of Hadron Therapy: The Real Cost of Setting Up and Operating a Hadron Facility*, International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics, Volume 89, Issue 1, 1 May 2014, Pages 152–160.

- [16] K. Tadashi, H. Tsujii, E. Blakely, J. Debus, W. De Neve, M. Durante, O. Jäkel, R. Mayer, R. Orecchia, R. Pötter, S. Vatnitsky, and W. Chu, *Carbon ion radiotherapy in Japan: an Assessment of 20 Years of Clinical Experience*, *The Lancet Oncology*, Volume 16, Issue 2, February 2015, Pages e93–e100.
- [17] V. Aleksandrov, N. Kazarinov, V. Shevtsov, A. Tuzikov, *Axial Injection Beam-line of C400 Cyclotron for Hadron Therapy: Particles Dynamics and Magnetic Field Screening*, *Cyclotrons and Their Applications 2007*, Eighteenth International Conference.
- [18] Y. Jongen, W. Kleeven, S. Zaremba, D. Vandeplasseche, W. Beeckman, V. Aleksandrov, G. Karamysheva, N. Kazarinov, I. Kian, S. Kostromin, N. Morozov, E. Samsonov, G. Shirkov, V. Shevtsov, and E. Syresin, *Design Studies of the Compact Superconducting Cyclotron for Hadron Therapy*, TUPLS078 Proceedings of EPAC 2006, Edinburgh, Scotland.
- [19] M. Muramatsu and A. Kitagawa, *A Review of Ion Sources for Medical Accelerators*, *Rev. Sci. Instrum.* 83, 02B909 (2012).
- [20] T. Kalvas, O. Tarvainen, J. Komppula, M. Laitinen, T. Sajavaara, H. Koivisto, A. Jokinen and M. P. Dehnel, *Recent Negative Ion Source Activity at JYFL*, *AIP Conf. Proc.* 1515, 349 (2013).
- [21] M. Muramatsu, A. G. Drentje, and A. Kitagawa, *Development of Electron Cyclotron Resonance Ion Source for Carbon-Ion Radiotherapy*, *Proceedings of HIAT (2015)*, Yokohama, Japan WEPB23.
- [22] M. Abdelrahman, *Factors Enhancing Production of Multicharged Ion Sources and Their Applications*, *Science and Technology*, p-ISSN: 2163-2669, e-ISSN: 2163-2677(2012); 2(4):98-108.
- [23] B. Schlitt, G. Clemente, C.M. Kleffner, M. Maier, A. Reiter, W. Vinzenz and H. Vormann, *LINAC Commissioning at the Italian Hadrontherapy Centre CNAO*, *Proceedings of IPAC'10*, Kyoto, Japan, MOPEA003.
- [24] A. Lombardi, *The Radio Frequency Quadrupole (RFQ)*, CERN European Organization For Nuclear Research CAS - CERN Accelerator School, Small Accelerators, Zeegse, The Netherlands, 24 May - 2 Jun 2005, pp.201-207 Geneva (2006).
- [25] H. Widemann, D. Brandt, E. Perevedentsev, S. Kurokawa, *Physics and Technology of Linear Accelerator Systems*, *Proceedings of the 2002 Joint USPAS-CAS-Japan-Russia Accelerator School*, World Scientific Publishing Co., Singapore (2004).
- [26] W. Burcham, *Física Nuclear*, Reverté, Barcelona (2003).
- [27] J. Staples, *RFQ's- An Introduction*, Lawrence Berkeley Laboratory University of California Berkeley, California 94720, (1990).
- [28] H. Widemann, *Particle Accelerator Physics*, Graduate Texts in Physics, Springer International Publishing Switzerland (2015).
- [29] E. Podgorsak, *Radiation Physics for Medical Physicists*, 2<sup>nd</sup> Edition, Springer, Berlin, (2010).
- [30] S. Peggs, T. Satogata, and J. Flanz, *A Survey Of Hadrontherapy Accelerator Technologies*, *Proceedings of PAC07*, Albuquerque, New Mexico, USA, MOZAC02.



- [31] A. Green, *Nuclear Physics*, McGraw Hill Book Co., Inc. (1955).
- [32] Britannica Kids Students, Nuclear Energy, (2017), <https://kids.britannica.com/students/article/nuclear-energy/276131/media>.
- [33] S. Braccini, *Scientific And Technological Development Of Hadrontherapy*, Albert Einstein Centre for Fundamental Physics, Laboratory for High Energy Physics (LHEP), University of Bern, Sidlerstrasse 5, CH-3012 Bern, Switzerland.
- [34] U. Weinrich, *Gantry Design For Proton And Carbon Hadrontherapy Facilities*, Proceedings of EPAC 2006, Edinburgh, Scotland.
- [35] H. Owen, D. Holder, J. Alonso, R. Mackay *Technologies For Delivery Of Proton And Ion Beams For Radiotherapy*, Preprint submitted to Int. J. Mod. Phys. A October 2, 2013.
- [36] MEVION Medical Systems, Proton Therapy, (2017), <http://www.mevion.com/products/mevions250protontherapysystem>.
- [37] Universitats KliniKum Heidelberg, (2017), <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Treatment-rooms.129457.0.html?&L=1>.
- [38] U. Amaldi, *Radiotherapy With Beams Of Carbon Ions*, Proceedings of EPAC 2006, Edinburgh, Scotland.
- [39] M. Jermann, *Particle Therapy Statistics in 2014*, Secretary of the Particle Therapy Cooperative Group Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland. International Journal of Particle Therapy, (2015).
- [40] M. Rosenchold, S. Engelholm, L. Ohlhues, I. Law, I. Vogelius, S. A. Egelholm, *Photon and Proton Therapy Planning Comparison for Malignant Glioma Based on CT, FDG-PET, DTI- MRI and Giber Tracking*, Acta Oncologica, 50:6, 777-783, DOI: 10.3109/0284186X.2011.584555.
- [41] M. Jermann, *Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2015)*, Data collected by the Particle Therapy Co-Operative Group, November 2016.
- [42] A. Ferrer, E. Ros, *Física de Partículas y de Astropartículas*, Universitat de València, Valencia (2005).
- [43] T. DeLaney, H. Kooy, *Proton and Charged Particle Radiotherapy*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2008).
- [44] J. Ziegler, *The Stopping of Energetic Light Ions in Elemental Matter*, J. Appl. Phys / Rev. Appl. Phys., 85, 1249-1272 (1999).
- [45] F. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, WILEY-VHC, Weinheim (2004).
- [46] J. Turner, *Atoms, Radiation and Radiation Protection*, 3<sup>th</sup> Edition, WILEY-VHC, Weinheim (2007).
- [47] National Institut of Standard and Technology, (2020), <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>
- [48] SRIM - Página Web Oficial, (2015), <http://www.srim.org/#SRIM>.

- [49] A. Quiroga, *Aspectos Físicos de la Hadronterapia*, Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (2014).
- [50] *American Association of Physicists in Medicine, sTask Group 20 (AAPM): Protocol for heavy-charged particle therapy beam dosimetry*. AA-PM Report No. 16 American. Association of Physicists in Medicine, New York (1986).
- [51] *Aspectos Físicos de la Garantía de Calidad en Radioterapia: Protocolo de Control de Calidad*. Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). IAEA-TECDOC-1151, Viena (2000).
- [52] L. Gartner, J. Hiatt, *Texto Atlas de Histología*, 2<sup>da</sup> ed. McGraw-Hill Interamerica editores, S.A. Mexico, D.F. (2007).
- [53] M. Palencia, *Diversidad Craneométrica Humana. Estudio del Espesor Craneal en Cadáveres Provenientes de Diversas Regiones Colombianas*, Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC., (2018).
- [54] J. Ziegler, J. Biersack, M. Ziegler. *SRIM, The Stopping and Range of Ions in Matter*. SRIM Company, (2008).