



FACULTAD DE FÍSICA

Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

**ESTUDIO MONTE CARLO DE LAS TRAZAS DE
RAYOS DELTA PRODUCIDOS POR HACES DE
PROTONES EN AGUA CON GEANT4-DNA**

Trabajo de fin de Grado

Eva María Martín Cuevas

Profesor tutor:

Miguel A. Cortés Giraldo

Índice general

Resumen	1
1. Fundamento teórico	2
1.1. Interacción de partículas cargadas con la materia	3
1.1.1. Interacción de protones con la materia	4
1.1.2. Interacción de electrones con la materia	6
1.2. Conceptos básicos dosimétricos	7
1.3. Efectos biológicos de la radiación	9
1.3.1. Eficacia Biológica Relativa (RBE)	12
1.4. Cantidades y distribuciones microdosimétricas	16
1.5. Métodos de cálculo con simulación Monte Carlo	18
1.6. Objetivos de trabajo	20
2. Metodología	22
2.1. Códigos de simulación	22
2.1.1. Modelos Geant4-DNA	23
2.1.2. Modelos basados en el código Penelope	24
2.2. Magnitudes obtenidas	26
2.3. Verificación de la máxima energía transferida a un electrón	26
3. Resultados	29
3.1. Resultados con Geant4-DNA	29
3.2. Resultados con Geant4-Penelope	38

3.3. Alcance máximo de los rayos δ en función de la energía del protón	40
4. Discusión	43
Conclusiones	48
Bibliografía	50
A. Histogramas para protones de 10 MeV, 70 MeV y 250 MeV	52

Resumen

La protonterapia, un tipo de radioterapia con protones, es un tratamiento médico en expansión que presenta ciertas ventajas debido a la distribución de energía que depositan los protones en la materia. Es precisamente la distribución microscópica de energía depositada el objeto de estudio de la microdosimetría, la cual se basa en el análisis de magnitudes estocásticas. Para determinar dichas magnitudes se utilizan herramientas de simulación Monte Carlo. Para dicho estudio, es necesario definir un volumen de simulación y controlar la posición de zonas conocidas como *sites*, que simbolizan estructuras críticas de una célula. La localización de los *sites* se determina teniendo en cuenta unos márgenes específicos, de forma que todas las partículas secundarias que puedan afectarles sean simuladas. En el presente trabajo usamos la herramienta de simulación Monte Carlo Geant4 para determinar el alcance máximo de los electrones de alta energía (conocidos como rayos δ) producidos por haces de protones en agua, para determinar la zona que puede estar afectada por una ionización. Veremos que este valor puede servir para optimizar los márgenes establecidos, reduciendo así el tiempo de simulación. Nuestras simulaciones proporcionan valores significativamente menores para el rango de los electrones en la dirección de desplazamiento del protón y sentido contrario, en algunos casos con una reducción del 50 % respecto a valores teóricos.

En el presente trabajo desarrollamos inicialmente una revisión de los conceptos más importantes de interacción radiación-materia, dosimetría etc. así como la metodología seguida para la realización de las simulaciones. Cabe destacar el uso de dos listas de física diferentes: *Geant4-DNA* y *G4EmPenelope*. Finalmente exponemos y analizamos los resultados obtenidos, comentando las diferencias entre los dos códigos.

Capítulo 1

Fundamento teórico

Saber cómo afecta la radiación ionizante a nuestro organismo ha sido uno de los grandes objetivos de la ciencia. Según datos oficiales [1], en 2018 se registraron 18 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, así como 9,5 millones de fallecimientos. Existen 43,8 millones de personas afectadas por esta enfermedad (con 5 años de diagnóstico). La tendencia es creciente, lo cual supone un reto para los investigadores del campo no sólo de la medicina, sino de la radioterapia, química, biología y física. Con un adecuado conocimiento es posible desarrollar tratamientos efectivos así como elementos de protección radiológica.

El conocimiento del efecto de la radiación en la materia viva precisa conocer la física subyacente. En este contexto nace la dosimetría, encargada del cálculo de la dosis absorbida por los tejidos biológicos tras la exposición a la radiación. De la mano de Harald H. Rossi aparece la microdosimetría, que establece la diferencia fundamental entre la dosis absorbida macroscópica y la deposición de energía en estructuras microscópicas. Es decir, los efectos de la radiación dependen no sólo de la cantidad de energía depositada sino del patrón con el que se deposita.

Las partículas cargadas pesadas, como los protones, producen una distribución de energía ventajosa respecto a fotones o electrones para el tratamiento del cáncer. Es por ello que en los últimos años se ha desarrollado la protonterapia, un tipo de radioterapia con protones, aplicación a la que este estudio puede ser de interés.

En nuestro trabajo estudiaremos los electrones secundarios producidos por haces de protones en agua debido a procesos de ionización. El objetivo es estudiar el alcance máximo de estos electrones, para determinar la zona de influencia debida a cada ionización. Para ello, realizaremos una serie de simulaciones, por lo que el objetivo en este capítulo es introducir el marco teórico necesario para comprender su fundamento.

En la primera sección de este capítulo detallaremos los mecanismos de interacción de protones y electrones. A continuación, introduciremos los conceptos básicos de dosimetría y pasaremos a hablar de los efectos de la radiación en la materia viva. Dedicaremos una sección a hablar de microdosimetría, pues nuestro trabajo sirve para el cálculo de magnitudes microdosimétricas. Las simulaciones realizadas se basan en el método de Monte Carlo, de forma que hablaremos de los modelos de simulación para el transporte de partículas cargadas. Con todo ello habremos aportado los fundamentos necesarios para comprender el objetivo de nuestro trabajo, que exponemos detalladamente en la última sección del capítulo.

1.1. Interacción de partículas cargadas con la materia

Como partículas cargadas entendemos protones, electrones, partículas α y núcleos. Todas ellas pierden energía cinética principalmente a través de interacciones entre el campo eléctrico de la partícula y el campo de los electrones del material que atraviesa, aunque existen otros mecanismos de interacción. Para cuantificar esta pérdida de energía se define el poder de frenado como la cantidad de energía depositada por una partícula cargada en un medio por unidad de camino recorrido. Es la suma de tres componentes: colisional, nuclear y *bremsstrahlung*. En nuestro caso estudiaremos la componente S_{col} , que hace referencia a que las pérdidas se producen debido a colisiones electrónicas, por tanto a los intercambios de energía que producen ionizaciones y excitaciones en las moléculas del medio material. La expresión del poder de frenado viene dada por

$$S_{\text{col}} = \frac{dE}{dx},$$

que suele venir expresado en MeV/cm. También suele definirse el poder de frenado específico o másico, que es el valor de S_{col} por unidad de masa.

Otro concepto importante es el de la traza de una partícula cargada. Cuando una partícula atraviesa un material ésta deja una traza de excitaciones e ionizaciones de átomos y moléculas. Un ejemplo esquemático de traza puede verse en la figura 1.1. La estructura de la traza dependerá en gran medida del tipo de partícula. Para partículas pesadas como protones, la traza será esencialmente recta.

La energía que depositan las partículas cargadas se libera en eventos discretos. Cada evento puede producir una excitación o ionización. Cuando un átomo es ionizado, el electrón que se libera puede tener la suficiente energía para causar más ionizaciones o excitaciones antes de detenerse por completo. Este efecto aparece como un conjunto o *cluster* de ionizaciones cerca de la traza. A veces, estos electrones secundarios tienen tanta energía que son capaces de crear una traza por sí solos, lo cual aparece como una ramificación de la traza primaria. Este tipo de electrones muy energéticos son los llamados rayos δ .

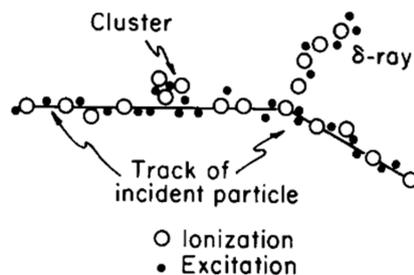


Figura 1.1: Representación de una traza de una partícula cargada. Imagen tomada de [2]

1.1.1. Interacción de protones con la materia

Los protones pierden energía por diferentes procesos hasta detenerse por completo en su recorrido a través de la materia. Estos mecanismos de interacción son principalmente

tres [3]:

- Los proyectiles van a perder energía y a detenerse finalmente debido a múltiples colisiones electromagnéticas con electrones atómicos (y con núcleos en mucho menor medida). Estos procesos corresponden a colisiones inelásticas, que son los más frecuentes y los responsables de la excitación o ionización de las moléculas del medio que atraviesan.
- Pueden sufrir una desviación significativa con respecto a su dirección inicial por múltiples colisiones electromagnéticas con núcleos atómicos (y electrones en menor medida). Este proceso se denomina *scattering* múltiple de Coulomb. Estos procesos son colisiones elásticas.
- Ocasionalmente, pueden ocurrir reacciones nucleares entre el proyectil y los núcleos.

Para las energías utilizadas en radioterapia con protones, los valores típicos de la energía del haz comprenden en orden de magnitud entre 1 MeV y centenas de MeV, energías para las cuales el proceso más probable es la colisión inelástica con electrones del medio.

El poder de frenado colisional de un protón en un medio viene dado por la fórmula de Fano:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_t}{m_e v^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_t} - \frac{\delta}{2} \right], \quad (1.1)$$

la cual es la versión relativista de la fórmula de Bethe-Bloch [4].

Z_t denota la carga nuclear del material bombardeado, m_e y e son la masa y la carga del electrón. $\langle I \rangle$ es la energía media de ionización de las moléculas del medio y β es el factor relativista v/c . Debido a la dependencia $1/\beta^2$ en la expresión, la pérdida de energía aumenta a medida que decrece la energía del proyectil.

Además del poder de frenado, la curva de Bragg nos da una información interesante acerca de la interacción de los protones con la materia. Esta curva es la distribución profundidad-dosis para un haz de partículas monoenergéticas en un medio homogéneo. Definiremos la dosis en la siguiente sección, pero podemos introducirla en este punto como la energía depositada por unidad de masa. Observamos la forma característica de

la curva de Bragg de un haz de protones en la figura 1.2. Vemos que a la entrada del protón en el medio éste deposita una fracción de energía pequeña, y a medida que avanza en profundidad pierde energía mas rápidamente hasta alcanzar un máximo: el pico de Bragg. Este máximo agudo de energía depositada implica que los protones depositan casi toda su energía al final de su recorrido. Esto tiene una gran aplicación para radioterapia, ya que permite controlar de manera muy precisa dónde queremos que se deposite la mayor parte de la energía de nuestro haz y además de minimizar la dosis impartida a tejidos circundantes.

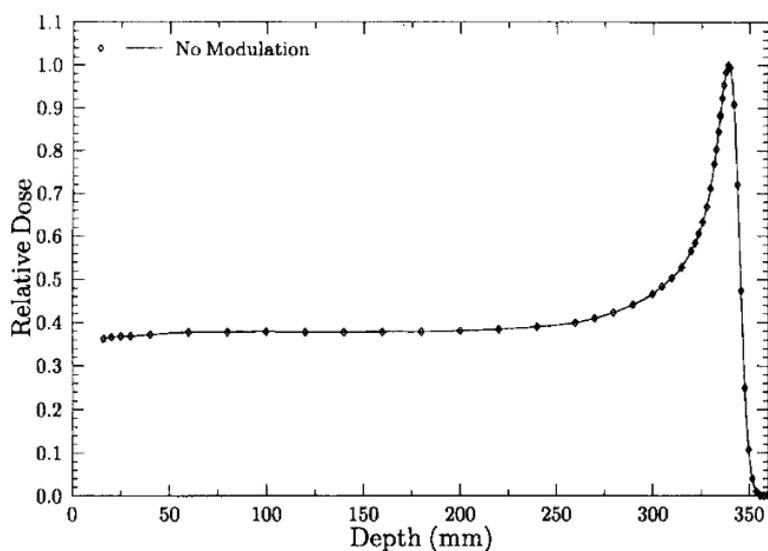


Figura 1.2: Curva de Bragg para un haz de protones de 250 MeV. Imagen tomada de [5]

1.1.2. Interacción de electrones con la materia

Los electrones, al pasar a través de la materia, sufren interacciones similares a las descritas para el caso de los protones, aunque difieren en dos aspectos, ambos debidos a la menor masa del electrón. Primero, los efectos relativistas son importantes incluso a bajas energías y por tanto las colisiones con otros electrones pueden resultar en grandes pérdidas de energía con cambios marcados de dirección. Además, pueden interactuar con el

campo electromagnético nuclear y desacelerarse tan rápidamente que parte de su energía se irradia como radiación de frenado (*bremsstrahlung*) [2].

Los procesos elásticos ocurren cuando el electrón se adentra en el material e interactúa con el potencial del núcleo, de forma que se desvía de su trayectoria original. Estos cambios de dirección son más marcados que para el caso de los protones, llegando incluso a producir electrones retrodispersados si éste pasa lo suficientemente cerca del núcleo. Tal y como ocurre con protones, el electrón puede sufrir *scattering* simple o múltiple. La probabilidad de que un electrón se disperse puede ser descrita por la probabilidad de que suceda un *scattering*, determinada por la sección eficaz de interacción o bien por el camino libre medio. El concepto de sección eficaz se basa en la simple suposición de un área, que si es atravesada por un electrón, se considera que ocurre la interacción. El camino libre medio es la distancia promedio que viaja un electrón entre dos interacciones [6]. Estos parámetros (lo cuales se determinan en base a ciertos modelos cuya descripción escapa del contenido del trabajo) nos proporcionan una información útil para analizar los efectos que pueden producirse en la materia viva, como veremos más adelante.

1.2. Conceptos básicos dosimétricos

La dosimetría se encarga de dos aspectos fundamentales: Describir un haz de radiación en sí mismo y especificar la cantidad de energía que puede depositar en un medio [2]. Es necesario introducir unos conceptos básicos para poder comprender nuestro desarrollo posterior.

- **Fluencia:** Se define la fluencia de un haz de partículas como el número de partículas dN que atraviesan un elemento diferencial de área perpendicular al haz da . Es decir, la fluencia viene expresada como

$$\Phi = \frac{dN}{da}.$$

- **Dosis absorbida:** Viene definida como la energía media $d\epsilon$ impartida por la radiación ionizante a un elemento de masa dm . Su unidad en el S.I. es el Gray [Gy] y en lo

que sigue la abreviaremos simplemente como dosis. Es necesario aclarar que por energía impartida a la materia se entiende aquella que aparece como ionización o excitación, aumentando la energía del material irradiado. Podemos establecer una relación entre la dosis D , el poder de frenado S y la fluencia Φ . En el caso más simple en el que un haz de protones dN monoenergéticos de energía E atraviesan perpendicularmente un volumen infinitesimal de área frontal dA y espesor dz , la relación es la siguiente:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} = \frac{-dN(dE/dz)dz}{\rho dAdZ} = \left(\frac{dN}{dA}\right) \times \left(-\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dz}\right) = \Phi \times \frac{S}{\rho} \quad (1.2)$$

donde ρ es la densidad del material. Es decir, la dosis será el producto de la fluencia por el poder de frenado másico [3].

- **Transferencia Lineal de Energía (LET):** Es otro parámetro, relacionado con el poder de frenado. Según [7] el LET se define como sigue:

“La transferencia lineal de energía o poder de frenado restringido, L_{Δ} de un material, para partículas cargadas, es el cociente de dE_{Δ} entre dl , donde dE_{Δ} es la energía perdida por una partícula cargada debido a colisiones electrónicas al atravesar un camino dl , menos la suma de las energías cinéticas de todos los electrones liberados con energías superiores a Δ ”. Luego se expresa como

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl}.$$

L_{Δ} no tendrá en cuenta los rayos δ al tratarse de electrones muy energéticos que se escapan de la traza original y depositan su energía en zonas alejadas de donde se generaron. L_{∞} hace referencia al LET *no restringido* que es igual al poder de frenado colisional. Éste se expresa normalmente en keV/ μ m.

La transferencia lineal de energía está íntimamente relacionada con la densidad de ionización: cuanto mayor sea el LET, más densamente se ionizará el medio. Además, éste depende de la velocidad y la carga de la partícula. A mayor carga, menor velocidad y por tanto, mayor LET.

- Rango: Las partículas cargadas pierden energía en su recorrido a través de la materia, de forma que si el espesor del material es suficiente, acaban depositado toda la energía y deteniéndose. La longitud del camino recorrido por una partícula en un medio es

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} dE'. \quad (1.3)$$

El rango medio R es el espesor promedio recorrido en el material por una partícula hasta detenerse por completo. Para partículas pesadas, el rango medio es similar a (1.3), ya que éstas apenas se desvían de una trayectoria recta [4]. En nuestro trabajo calcularemos mediante simulaciones el valor de la máxima longitud de camino recorrido por los rayos δ , que en lo que sigue llamaremos alcance máximo.

Una vez expuestos los principales conceptos de dosimetría, pasamos a estudiar cómo afecta el paso de partículas cargadas a un organismo vivo.

1.3. Efectos biológicos de la radiación

La radiobiología es la rama de la ciencia encargada del estudio de los efectos de la radiación ionizante en los tejidos biológicos [2]. En esta sección vamos a exponer sus principios básicos.

La radiación ionizante deposita una energía en nuestras células que puede desencadenar una serie de reacciones físicas y químicas. Estas reacciones pueden producir mutaciones genéticas que pueden desencadenar la muerte celular. El efecto de la radiación en la materia viva puede dividirse en tres etapas: primero ocurren los efectos puramente físicos (excitación e ionización de átomos y moléculas), a continuación los efectos químicos (reacciones desencadenadas por los efectos físicos) y por último los efectos biológicos.

Efectos físicos

Hasta ahora hemos hablado de la interacción radiación-materia y de las características principales de la deposición de energía por partículas cargadas. Estos son los primeros efectos que causa la radiación en la materia en general y por ello también en la mate-

ria viva. Las partículas cargadas producen ionizaciones y excitaciones en su paso por el material y depositan su energía con una distribución diferente según el tipo de partícula. Estos primeros efectos son los que pueden desencadenar los llamados efectos químicos, que describiremos a continuación, y más tarde efectos biológicos que dependerán fundamentalmente de esta distribución de energía.

Efectos químicos

Llamamos efectos químicos a las reacciones que se producen en las moléculas al paso de la radiación. Debido a que el 70 % de la célula está formada por agua, el principal efecto químico es la radiólisis de agua y la consecuente producción de radicales libres. Los radicales libres son moléculas muy reactivas al tener uno o más electrones desapareados. Para alcanzar la estabilidad buscarán ceder un electrón o extraer uno de otra molécula, por tanto van a ser capaces de producir daños en la molécula de ADN. A este efecto se le denomina efecto indirecto de la radiación ionizante. El efecto directo se producirá cuando la radiación ionice la molécula biológica de interés. De esta forma los radicales libres se formarán directamente en la molécula, y el daño será directo. El peso específico que tenga cada tipo de efecto sobre los daños biológicos dependerá en gran medida del LET de la radiación. Tendrá más peso el efecto indirecto cuando la radiación presente una densidad de ionización baja, mientras que si la densidad de ionización es alta predominará el efecto directo, y además los daños ocasionados serán de mayor magnitud.

Efectos biológicos

Las reacciones químicas antes mencionadas darán lugar a la aparición de daños en moléculas de importancia biológica conllevando la muerte celular en los casos en los que éste no pueda repararse. Fijaremos nuestra atención en el ADN al ser el objetivo más sensible de la célula.

Los daños principales que pueden producirse en la molécula de ADN son:

- **Rotura simple de cadena:** Ocurre cuando una de las hebras de la doble hélice del ADN es cortada. Por lo general los procedimientos de reparación son eficientes,

rápidos y relativamente libres de errores [8].

- **Rotura doble:** Una ruptura de doble cadena de ADN ocurre cuando ambas cadenas de la doble hélice del ADN se rompen. Estas roturas son mucho más serias en cuanto a sus consecuencias en la célula. Esta lesión es el resultado de la rotura de ambas hebras de forma simultánea y cercana, o puede ser el resultado de la interacción cooperativa de dos roturas simples que están lo suficientemente cerca como para permitir la separación de la molécula. Se estima que para que dos roturas simples puedan conducir a una rotura doble, estas deberán estar separadas menos de 6-10 bases [8].

Tras ocurrir una lesión en el ADN, se ponen en marcha mecanismos de reparación que pueden ser exitosos o no. Puede ocurrir que la cadena se repare adecuadamente, que se repare con aberraciones que sean compatibles con la vida de la célula, o que el daño producido sea letal y la célula muera.

Los efectos biológicos producidos dependen en gran medida de la distribución espacial de energía depositada por el haz incidente. Es decir, el efecto de la radiación será muy diferente según el LET. Los fotones son un ejemplo de radiación de bajo LET, de forma que las deposiciones de energía se distribuyen de una forma poco concentrada. Para rayos gamma, la distancia media entre deposiciones energéticas es del orden de los cientos de nanómetros [8]. Bajo estas circunstancias, hay poca posibilidad de que los productos de esta radiación interactúen entre ellos, luego no habrá acción cooperativa que conduzca a lesiones letales. Además, para el caso de los fotones la energía se transfiere a las células por efecto Compton o fotoeléctrico, procesos de con una sección eficaz pequeña, de forma que se producen pocas ionizaciones. Por ello, se necesita un gran número de fotones para depositar una dosis relevante [4]. Esto no es así para radiación de alto LET, la cual produce un mayor daño en el ADN como veremos a continuación.

La traza de un protón es esencialmente rectilínea, pero no deposita energía únicamente en la línea de su recorrido. Los electrones secundarios depositan una cantidad de energía importante fuera de la trayectoria formando una distribución con simetría radial. La distribución radial de energía alrededor de los protones está gobernada por dos pro-

cesos. Primero, los electrones secundarios son emitidos en interacciones Coulombianas de los protones con las moléculas de las células. Segundo, estos electrones secundarios depositan su energía, a medida que se desplazan, en subsiguientes interacciones con el medio. Estas interacciones pueden producir cambios e la dirección del electrón o bien transferir energía al medio mediante excitación o ionización, tal y como vimos en el apartado 1.1.2. Para electrones con energías inferiores a los 50 eV, domina la excitación, y para energías mayores, dominan los procesos de ionización y crean nuevos electrones libres que también acabarán depositando su energía en el medio [4].

La secciones eficaces de ionización de electrones en agua presentan un máximo alrededor de los 100 eV, lo cual se relaciona con un recorrido libre medio de unos pocos nanómetros [4]. Es decir, existe una probabilidad alta de que sucedan dos procesos de ionización separados unos 2 nm uno de otro. Este dato es esencial, ya que las hebras de la doble hélice del ADN están separadas 2 nm. En otras palabras, es a esta energía cuando los electrones pueden producir roturas dobles de la cadena de ADN con mayor probabilidad.

La mayoría de los electrones secundarios reciben una pequeña fracción de energía del proyectil o son dispersados en la dirección paralela al proyectil, depositando la mayor parte de su energía en el centro de la traza del protón. Sin embargo, aquellos electrones suficientemente energéticos para abandonar la traza primaria llevan asociados un gran número de interacciones. Debido a estos frecuentes procesos de dispersión, se produce una amplia distribución angular de energía [4]. Una representación de los rayos delta en la traza de un protón puede verse en la figura 1.3.

1.3.1. Eficacia Biológica Relativa (RBE)

En este epígrafe vamos a introducir un concepto que cuantifica la efectividad de la radiación, la eficacia biológica relativa o RBE.

Una de las funciones celulares que se ve más afectada por la radiación es la habilidad de la célula para dividirse. Se dice que la célula ha sobrevivido cuando es capaz de conservar su capacidad de reproducirse (lo suficiente como para mostrar evidencia ma-

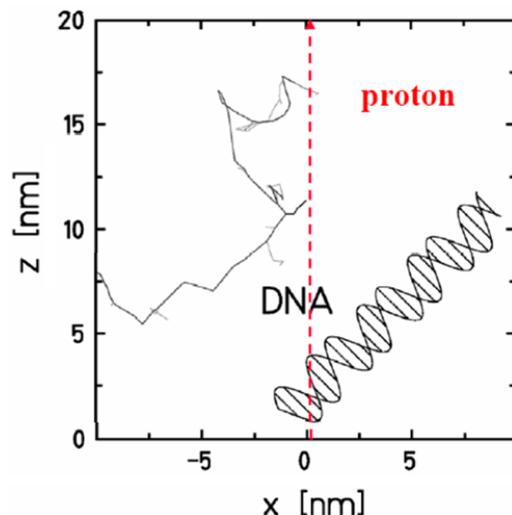


Figura 1.3: Estructura de la traza de un protón comparada con la representación esquemática de una molécula de ADN. Imagen tomada de [9]

croscópica). Existen diferentes métodos para cuantificar esta capacidad de supervivencia. En el protocolo experimental estándar [10], la proliferación celular se analiza cuando han transcurrido entre 1 y 2 semanas desde la irradiación. Se consideran células supervivientes aquellas que han logrado formar una colonia de 50 células o más. Así obtenemos la fracción de células supervivientes. Repitiendo el procedimiento para diferentes valores de dosis, podemos representar las llamadas curvas de supervivencia. En la figura 1.4 vemos un ejemplo.

Existen distintos modelos teóricos que intentan describir la forma de estas curvas, pero son complejos y necesitan muchos parámetros. Existe, no obstante, un modelo empírico, llamado modelo lineal-cuadrático (LQ) que se basa en el ajuste de los datos experimentales. Llamando (D) a la fracción de células supervivientes para una dosis D

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (1.4)$$

donde α y β son parámetros determinados experimentalmente. El cociente α/β determina el codo de la curva a baja dosis, que se produce debido a la capacidad de reparación del ADN.

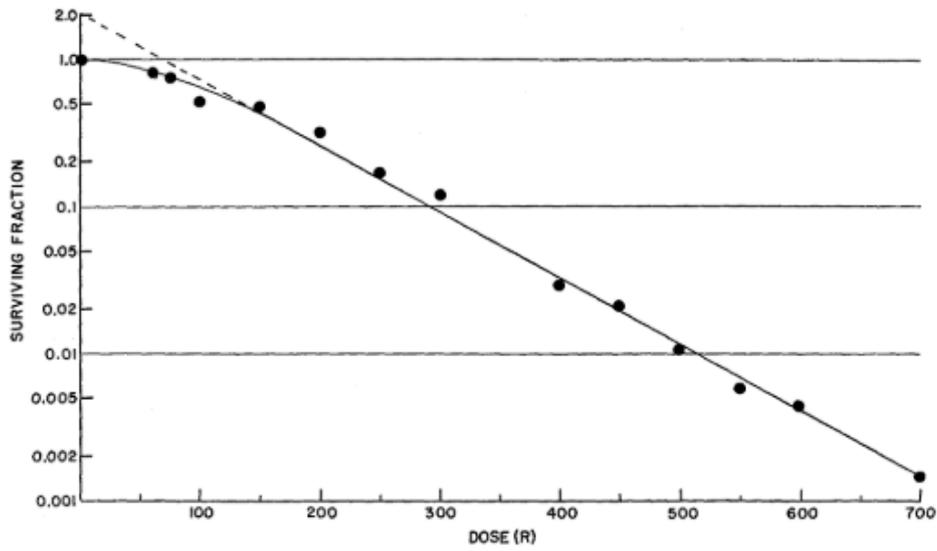


Figura 1.4: Fracción de supervivencia de células HeLa en función de la dosis de rayos X. Imagen tomada de [10]

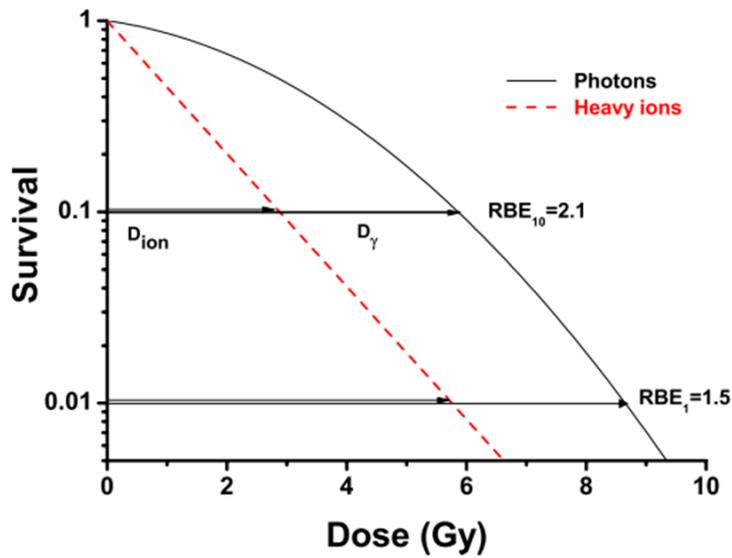


Figura 1.5: Determinación de la RBE mediante curvas de supervivencia para rayos x e iones pesados. Se toma el 10% y el 1% de supervivencia celular. Imagen tomada de [4]

En este punto cabe introducir una magnitud que resulta muy útil para cuantificar el efecto de una determinada radiación. Se trata de la Eficacia Biológica Relativa (RBE), y se define como la relación entre la dosis de una radiación de referencia (normalmente rayos X característicos del Co 60) y la radiación de prueba que resultan en el mismo efecto biológico:

$$RBE = \frac{D(^{60}Co)}{D(prueba)}.$$

La RBE depende de muchos factores, como la dosis, el tipo de radiación, su energía, el tejido irradiado etc.

Uno de los métodos para determinar la RBE se basa en utilizar las curvas de supervivencia. La RBE será la relación de dosis que presentan el mismo nivel de supervivencia. Debido a que las curvas no tienen la misma forma, la RBE dependerá de la fracción de supervivencia que tomemos. Además, dependerá del efecto biológico que estemos estudiando. Para establecer un valor de la RBE necesitamos la radiación de referencia (en nuestro caso el Co 60) y el nivel del efecto biológico. En la figura 1.5 puede verse el cálculo de la RBE para inactivación celular para dos valores diferentes de la fracción de supervivencia.

La RBE es una cantidad fundamental en la planificación de un tratamiento de radioterapia. En protonterapia el valor que se utiliza típicamente es 1.1. Esta cantidad nos dice cuál será la dosis de fotones equivalente, es decir, la dosis que se necesita de radiación con fotones para producir el mismo efecto biológico.

El efecto de la radiación en una célula depende del LET de la partícula incidente. Si el efecto que estamos estudiando se produce en la materia viva cuando un número suficiente de ionizaciones se han producido en la estructura radiosensible, podemos decir que el efecto producido por una dosis dada va a incrementar con el LET [2]. No obstante, para un valor suficientemente alto del LET, las deposiciones de energía se distribuyen tan densamente que ocurre un “malgasto” de ionizaciones. Esto es lo que se conoce como *overkill*. Por tanto, el RBE alcanza un máximo para unos valores del LET específicos [4], tal y como podemos ver en la figura 1.6.

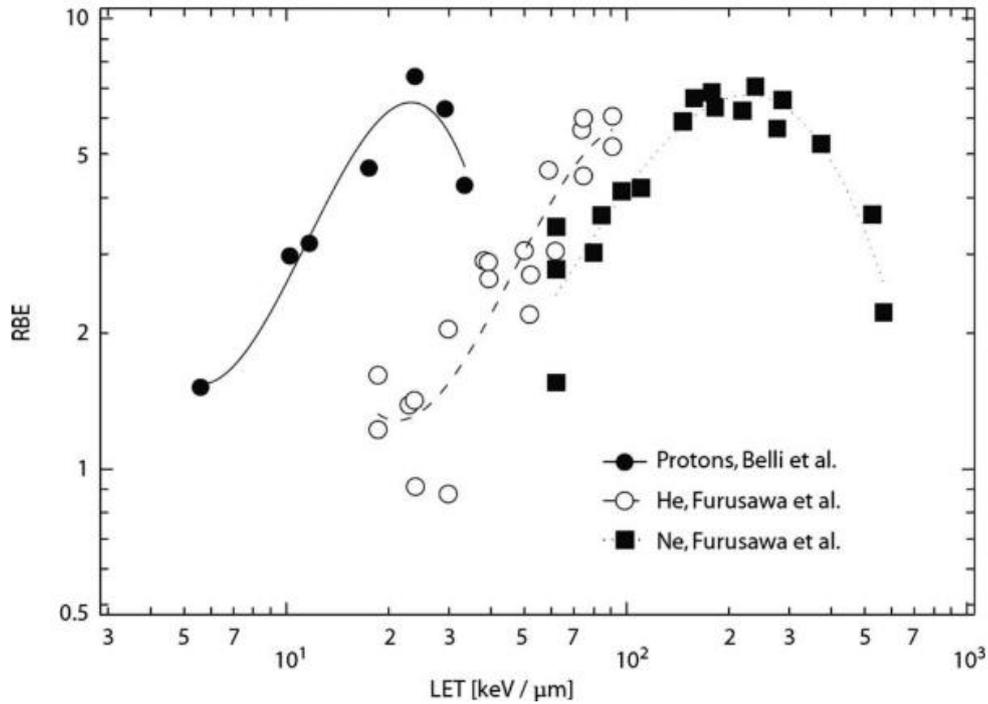


Figura 1.6: Dependencia del RBE con el LET y el tipo de partícula. Vemos que el LET alcanza un máximo. Imagen tomada de [4]

1.4. Cantidades y distribuciones microdosimétricas

La microdosimetría estudia las características del proceso aleatorio de deposición de energía en estructuras microscópicas que pueden representar zonas sensibles celulares [11] y es una de las estrategias que se utiliza para calcular la RBE en función del tipo de radiación [12].

Como hemos comentado en varias ocasiones, la diferencia entre el efecto de diferentes radiaciones depende de la distribución de energía depositada. Dependiendo de su distribución microscópica, la energía requerida para un determinado nivel de daño biológico puede variar hasta cien veces entre diferentes radiaciones ionizantes. Así, mientras que la dosis absorbida es una cantidad útil y estándar en la especificación de la irradiación, los efectos dependen del patrón en el que se deposita una determinada cantidad de energía en el medio irradiado. Se requiere un conocimiento de tales distribuciones de energía no

sólo en cualquier explicación de la eficacia relativa de los diferentes tipos de radiación ionizante, sino que también se puede esperar que proporcione información sobre la acción de la radiación ionizante en general [11] .

A continuación definimos las principales cantidades estocásticas que aparecen en microdosimetría:

Definición 1. Se dice que las interacciones discretas entre la radiación y la materia ocurren en los llamados *puntos de transferencia*.

Definición 2. La energía depositada en un punto de transferencia, ϵ_i , es la energía depositada en una única interacción, i:

$$\epsilon_i = T_{in} - T_{out} + Q_{\Delta m}$$

donde T_{in} es la energía de la partícula ionizante incidente (excluyendo la masa en reposo), T_{out} es la suma de las energías de todas las partículas tras la interacción (excluyendo masas en reposo) y $Q_{\Delta m}$ es el cambio en la masa en reposo de todas las partículas involucradas en la interacción.

Definición 3. La energía impartida ϵ a un volumen determinado es

$$\epsilon = \sum_i \epsilon_i$$

donde la suma recorre todas las deposiciones de energía en una interacción ϵ_i en ese volumen. ϵ es una cantidad estocástica. Las deposiciones de energía sobre las que se realiza la suma deben ser resultado de uno o mas eventos, es decir, de una o más trazas de partículas estadísticamente independientes.

Definición 4. La energía impartida en un único evento ϵ_s es la suma de todas las energías depositadas ϵ_i correspondientes a un único evento, es decir, a una única traza.

Definición 5. La energía específica impartida, z , es el cociente de ϵ entre m , donde ϵ es la energía impartida a un volumen de materia con masa m .

$$z = \frac{\epsilon}{m}$$

Su unidad es el Gray [Gy].

El cálculo de estas magnitudes requiere un conocimiento detallado de la traza de las partículas consideradas. La descripción completa de la traza de una partícula cargada

deberá incluir una gran cantidad de información, de forma que el método para calcular trazas individuales que conserve la naturaleza estocástica de los procesos es el método de Monte Carlo. En la siguiente sección, hablaremos de la aplicación de este método para la simulación del transporte de partículas cargadas.

1.5. Métodos de cálculo con simulación Monte Carlo

Los métodos de Monte Carlo son utilizados para cálculos de interacción radiación-materia. Con estos métodos se simulan las interacciones que sufren los fotones y partículas cargadas en su paso por la materia. En esta sección hablaremos del procedimiento utilizado para simular el transporte de partículas cargadas.

Haremos aquí una descripción del transporte *analógico*, que simula todas y cada una de las interacciones que sufre la radiación con la materia. Consideremos una partícula de energía E que atraviesa un material. La probabilidad de que sufra cualquier tipo de interacción tras haber recorrido un camino de longitud s vive dada por:

$$p(s)ds = \mu(E)e^{-\mu(E)s}ds \quad (1.5)$$

que es la llamada ley de atenuación. El parámetro $\mu(E)$ es el recorrido medio esperado entre colisiones. Podemos calcular el camino libre medio a partir de la función de probabilidad anterior si consideramos que el medio tiene un espesor infinito:

$$\langle s \rangle = \int_0^\infty ds sp(s) = \mu(E) \int_0^\infty ds se^{-\mu(E)s} = \frac{1}{\mu(E)} \quad (1.6)$$

Luego podemos escribir (1.5) en términos de λ , que es el número de caminos libres medios:

$$\lambda = \frac{s}{\langle s \rangle} = \mu(E)s \quad (1.7)$$

luego (1.5) queda:

$$p(\lambda)d\lambda = e^{-\lambda}d\lambda \quad (1.8)$$

Esta formulación es ventajosa si la partícula viaja en un medio inhomogéneo con diferentes valores de $\mu(E)$. A partir de ley de atenuación (1.8) podemos calcular la función de distribución

$$P(\lambda) = \int_0^\lambda d\lambda' p(\lambda') = \int_0^\lambda d\lambda' e^{-\lambda'} = 1 - e^{-\lambda}, \quad (1.9)$$

donde hemos tomado $P(0) = 0$, ya que la la probabilidad de que la partícula interactúe cuando no ha recorrido ninguna distancia es 0, y $P(\infty) = 1$, pues la probabilidad de interactuar es 1 si has recorrido una distancia infinita. Esta función es monótonamente creciente. Podemos muestrear el valor de nuestra variable aleatoria λ mediante un “sorteo” Monte Carlo. Este “sorteo” consiste en obtener el valor de una variable que sigue una distribución de probabilidad determinada.

Cualquier variable aleatoria que siga una distribución de probabilidad arbitraria se puede obtener efectuando transformaciones de una variable aleatoria γ uniformemente distribuida en el intervalo $[0,1)$. Llamamos “sorteo” de una variable aleatoria λ al proceso de determinación de los valores de esta variable mediante la transformación de los valores de la variable γ distribuida uniformemente. Se puede demostrar [13] que los valores de λ se pueden determinar de la ecuación

$$\int_a^\lambda p(\lambda') d\lambda' = \gamma. \quad (1.10)$$

Es decir, únicamente tendremos que resolver la ecuación anterior para obtener un valor de la variable aleatoria que sigue nuestra distribución de probabilidad $p(\lambda)$ en función de γ . Concretamente, γ_1 corresponde a la distancia al lugar donde ocurre la primera interacción:

$$\gamma_1 = 1 - e^{-\lambda_1}, \Rightarrow \lambda_1 = -\ln(1 - \gamma_1). \quad (1.11)$$

De esta forma, se obtiene el valor del primer camino recorrido. Una vez la partícula ha recorrido esa distancia interactúa por alguno de los mecanismos que comentamos en la sección 1.1. Este tipo de interacción también se elige aleatoriamente. Consideremos un protón, cuyos procesos más probables serán el *scattering*, la excitación electrónica y la ionización. Estos mecanismos pueden representarse por los coeficientes μ , que corresponden a probabilidades de interacción por unidad de camino recorrido:

$$\mu(E) = \mu_{ion}(E) + \mu_{exc}(E) + \mu_{scatt}(E)$$

dividimos además el intervalo $[0,1]$ en los tres intervalos $[0, P_1]$, $[P_1, P_2]$ y $[P_3, 1]$, donde:

$$P_1 = \frac{\mu_{ion}(E)}{\mu(E)}$$

$$P_2 = P_1 + \frac{\mu_{exc}(E)}{\mu(E)}$$

$$P_3 = P_2 + \frac{\mu_{scatt}(E)}{\mu(E)}$$

El tipo de interacción se elige aleatoriamente usando un segundo número aleatorio γ_2 que siga la distribución γ . Comprobando en qué subintervalo está γ_2 , tenemos el tipo de interacción que ha sucedido.

Conociendo la interacción, podemos determinar la energía y el ángulo dispersado de las posible partículas secundarias. Estos parámetros se eligen aleatoriamente utilizando las distribuciones de probabilidad dadas por las correspondientes secciones eficaces diferenciales.

Tras esto, simplemente repitiendo el procedimiento podemos obtener información acerca de las partículas secundarias.

1.6. Objetivos de trabajo

Una vez desarrollado el marco teórico podemos pasar a detallar el objetivo de nuestro trabajo. Como ya hemos visto, la microdosimetría nos proporciona herramientas muy útiles para el estudio del RBE y su dependencia con el LET, entre otras aplicaciones.

Para obtener las magnitudes microdosimétricas, necesitamos los datos que describen las trazas de las partículas que estemos estudiando, tal y como comentamos en la sección 1.4. Si queremos una completa descripción de la traza de una partícula, debemos incluir las coordenadas espaciales de cada interacción con el medio, las características (energía, estados excitados etc.) de los proyectiles tras la colisión, las características del blanco tras la colisión, y la energía, dirección, y otras características de cualquier partícula secundaria eyectada. Como podemos ver, es una gran cantidad de información. El único método para calcular trazas individuales que conserven la naturaleza estocástica del proceso es el método de Monte Carlo. Los resultados de estas simulaciones de trazas pueden usarse directamente para estudiar ciertas propiedades (por ejemplo, la energía impartida en *sites* de determinado tamaño) [11].

Por tanto, para realizar cálculos microdosimétricos es necesario simular un cierto número de eventos. Una de las herramientas más utilizadas para estos cálculos es Geant4. Con esta herramienta, podemos calcular la energía depositada en *sites* colocados aleatoriamente, que representarían los entornos sensibles de las células. En nuestro caso de estudio, nos interesa calcular cantidades microdosimétricas para un haz de protones en agua. Para ello, se utiliza un volumen de simulación, y los *sites* se colocan aleatoriamente a una cierta distancia de los bordes del volumen. A esta distancia se le llama margen de seguridad. Este margen se establece de forma que se simulen todas las trazas de partículas secundarias (principalmente serán rayos δ) originadas por los protones incidentes por lo que debe ser mayor que el alcance máximo esperado para cualquier electrón secundario que se genere. Es decir, si establecemos unos márgenes demasiado pequeños, podemos estar cometiendo un error al no simular electrones secundarios que puedan depositar energía en los *sites*. Pero si los márgenes son demasiado grandes, nos encontramos con el inconveniente de un mayor tiempo de simulación.

Por tanto, el objetivo principal de nuestro trabajo es calcular el alcance de los rayos δ , tanto valores máximos como su propia distribución, calculado a partir del lugar donde se produjo la ionización. Estos datos sirven para poder optimizar los márgenes de seguridad necesarios en este tipo de simulaciones.

Capítulo 2

Metodología

En este capítulo expondremos en detalle las simulaciones realizadas. Se han utilizado dos códigos diferentes, ambos desarrollados con en la herramienta Geant4 de simulación Monte Carlo. En ambos casos se calcula la distribución de energía depositada y el alcance de los rayos δ , pero en uno usamos los modelos de la extensión *Geant4-DNA* y en el otro los de la lista de física *G4EmPenelope*.

2.1. Códigos de simulación

Geant4 es un conjunto de herramientas de software para la simulación del paso de partículas a través de la materia mediante métodos de Monte Carlo. Gracias a ella podremos simular un haz de protones con una determinada energía y estudiar el alcance de los electrones que crean.

Principalmente, Geant4 trabaja a varios niveles:

- *Run* : Es la clase principal. Conceptualmente es una colección de eventos que comparten las mismas condiciones físicas.
- *Event*: Es la unidad de simulación básica de Geant4. Un evento comienza creando las trazas primarias, que se acumulan en una pila (*stack*). A continuación, una de esas trazas es extraída y simulada. Todas las trazas secundarias no se simulan en ese rastreo, sino que se acumulan en la pila. De esta forma, se simula hasta que la

pila quede vacía y el evento termina.

- *Track*: el *track* es el estado de una partícula en cada *step*, con un valor determinado de energía, dirección etc. El *track* almacena información de las cantidades físicas de la partícula únicamente en ese instante, no cantidades anteriores. Es decir, el *track* va actualizándose con cada *step*.
- *Step*: Un *step* consta de dos puntos y de una información de la partícula (pérdida de energía en el *step*, etc.). El *step* es la variación del *track*, de forma que se puede considerar que el *track* va actualizándose con cada *step*.

En nuestro caso, la simulación consiste inicialmente en trazas de protones. Cada evento generará únicamente un protón en la dirección z en sentido positivo con la energía especificada y estas partículas excitarán las moléculas de agua o bien producirán ionizaciones. Cuando se simula el primer *step*, el código que utilizamos almacena la posición donde se ha producido ese intercambio de energía, con idea de usarlo como referencia a la hora de caracterizar la evolución del electrón secundario creado. La dirección, energía y demás magnitudes del electrón secundario son establecidas de acuerdo a los modelos elegidos.

Ya que lo que nos interesa es ver el alcance máximo de estos electrones, no es necesario seguir simulando la traza del protón primario una vez ha producido la primera ionización. Por ello, nuestro código únicamente simula un *step* del protón y a continuación lo elimina.

La herramienta dispone de varios modelos de transporte para distintos tipos de partículas, que se dividen en modelos de historia condensada (CH) o de estructura de traza (TS). A continuación detallamos sus diferencias principales.

2.1.1. Modelos Geant4-DNA

Geant4-DNA aporta el entorno de trabajo para la simulación de radiación ionizante atendiendo al daño a escala del ADN. Esta extensión se utiliza para simular paso a paso todas las interacciones de electrones, protones, partículas α , etc. hasta energías muy bajas (~ 10 eV) en agua líquida y en componentes del ADN.

La ventaja que tiene la utilización de los modelos de geant4-DNA es que se trata de

unos modelos de estructura de traza o “clase 0”. Los códigos de “clase 0” proporcionan un tratamiento detallado de todas las interacciones utilizando modelos de *scattering* simple de forma que pueden aportar una adecuada resolución espacial para objetivos biológicos pequeños. Es por eso por lo que estos códigos se utilizan en micro y nano dosimetría [14].

Los procesos que puede simular Geant4-DNA para cada tipo de partícula son [15]:

- Electrones: *scattering* elástico, excitación electrónica, excitación vibracional e ionización molecular en el rango 7,4 eV - 1MeV.
- Protones y átomos de hidrógeno neutros: *scattering* elástico, excitación electrónica, ionización, captura electrónica o pérdidas en el rango 100 eV - 100 MeV
- Átomos de helio: *scattering* elástico, ionización, excitación electrónica e intercambio de carga en el rango 1 keV- 400 MeV
- Otros iones: solo ionización para el rango 0,5 MeV/u - 10^6 MeV/u

El resto de procesos son cubiertos por los modelos estándar de Geant4 en el caso más general. Para nuestro estudio, únicamente serán necesarios los modelos proporcionados por Geant4-DNA.

2.1.2. Modelos basados en el código Penelope

Además de los códigos de “clase 0”, existen los de “clase I” o historia condensada, los cuales agrupan en cada *step* muchas interacciones físicas acelerando la simulación y reduciendo la precisión espacial de distribución de energía. Es por ello por lo que lo utilizamos para energías de protones altas, donde se van a producir un gran número de electrones secundarios que conllevaría mucho tiempo simular con Geant4-DNA.

Los modelos de historia condensada son los que incorpora la lista de física *G4EmPenelope*, y los utilizamos para simular protones con energías superiores a los límites de aplicación de Geant4-DNA (100 MeV). Los algoritmos CH dividen todas las interacciones en colisiones “blandas” y “duras”. Estos dos tipos de colisiones se distinguen por el umbral de energía E_c . Las colisiones con una energía transferida menor que E_c son las blandas y las

de energía superior, duras. Las colisiones blandas son simuladas implícitamente mediante una transferencia continua de energía de la partícula al medio circundante a lo largo del *step*. El cambio de dirección en la partícula se simula explícitamente por un ángulo determinado según los modelos de *scattering* múltiple.

Las colisiones duras son simuladas tal y como se hace en el caso de algoritmo TS. La mínima energía de los electrones secundarios generados coincidirá con el umbral E_c . Este umbral también no dice cuál será la energía máxima depositada en una colisión blanda. Los electrones se mueven en líneas rectas a lo largo del *step* y cambian de dirección al final del mismo debido al *scattering* múltiple. Como resultado del transporte de historia condensada, la longitud del camino simulado y el desplazamiento transversal deben ser corregidos (ver figura 2.1). De esta forma, la posición final del electrón será la misma que para el caso TS gracias a esas dos correcciones. La diferencia, como se comentó anteriormente, es que la historia condensada sustituye el camino sinuoso por uno recto.

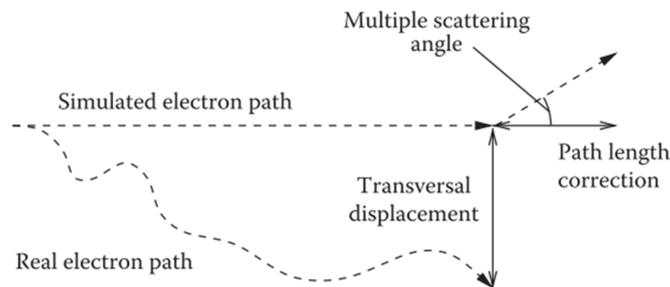


Figura 2.1: Camino de un electrón simulado con un algoritmo de CH y posible camino real del electrón (o simulado con un algoritmo TS). Las correcciones de longitud de camino recorrido y desplazamiento lateral son determinadas en base a los modelos elegidos. Imagen tomada de [16]

Para los algoritmos de historia condensada, se define en el código un rango de corte, cuyo valor se transforma en el umbral de energía cinética E_c . En nuestro caso ese rango es de $0,7 \mu\text{m}$, que corresponde a una energía umbral de unos 100 eV, próxima al límite inferior

de estos modelos, de forma que para rangos menores nuestra simulación no obtendrá electrones secundarios.

2.2. Magnitudes obtenidas

Los códigos utilizados en este trabajo están programados para obtener las siguientes magnitudes:

- Energía cinética inicial de los electrones secundarios creados.
- Valores de energía depositada en función de ρ (distancia radial al eje z) y z , clasificándolas de manera aparte en función de si es positiva o negativa sobre la dirección de propagación.

Ambos códigos generan unos histogramas con la energía depositada en el medio en función de las distancias de interés. De estos histogramas podemos extraer el alcance máximo de los rayos δ para diferentes energías del haz de protones inicial. De esta forma, lanzaremos simulaciones para energías de 1 MeV, 5 MeV, 10 MeV, 20 MeV, 40 MeV, 55 MeV, 70 MeV y 90 MeV con Geant4-DNA. Así mismo, con Geant4-Penelope lanzaremos simulaciones con 90 MeV, 150 MeV, 200 MeV y 250 MeV. Con todos estos datos elaboraremos unas gráficas del rango ρ , z positivo y z negativo en función de las diferentes energías, con motivo de observar la dependencia.

2.3. Verificación de la máxima energía transferida a un electrón

Podemos verificar nuestros resultados si hacemos el cálculo de la máxima energía que puede ceder un protón a un electrón. De esta forma, podremos comparar el resultado analítico con el que nos proporciona la simulación. Además, con la energía máxima transferida es posible calcular el alcance máximo de los electrones, de forma que también

podremos establecer una comparación entre el alcance obtenido mediante la simulación y el teórico.

Consideremos un protón de masa M moviéndose en la dirección del eje z con una energía E y momento p . Al colisionar con un electrón, se le transfiere una energía Q y ambos, protón y electrón, sufren una dispersión de ángulos θ y ϕ respectivamente respecto al eje z . La máxima transferencia de energía tiene lugar cuando el protón sale eyectado en la misma dirección incidente y en sentido contrario, en decir, $\phi = 180^\circ$. Para calcular el valor de esta energía máxima transferida, planteamos las ecuaciones de conservación de la energía y el momento lineal.

De la conservación de la energía tenemos

$$E + m_e c^2 = E' + m_e c^2 + Q, \quad (2.1)$$

donde E' es la energía del protón tras la colisión y m_e la masa en reposo del electrón. Utilizando la relación energía-momento relativista, $E = \sqrt{p^2 c^2 + m^2 c^4}$, la energía del electrón tras la colisión es

$$Q + m_e c^2 = \sqrt{p_e^2 c^2 + m_e^2 c^4}, \quad (2.2)$$

donde p_e es el momento del electrón. Utilizando la expresión 2.2 además de la relación momento-energía relativista, obtenemos el valor del momento del electrón

$$p_e^2 = \frac{(Q + m_e c^2)^2 - m_e^2 c^4}{c^2}. \quad (2.3)$$

De la conservación del momento lineal, tenemos

$$\vec{p} = \vec{p}' + \vec{p}_e \quad (2.4)$$

donde \vec{p}' es el momento del protón tras la colisión. Elevando al cuadrado 2.4, y sustituyendo la expresión 2.3, obtenemos p' en función de p

$$p'^2 = p^2 + \frac{(Q + m_e c^2)^2 - m_e^2 c^4}{c^2} - 2p \sqrt{\frac{(Q + m_e c^2)^2 - m_e^2 c^4}{c^2}}. \quad (2.5)$$

De la conservación de la energía 2.1 también se deriva el momento p'^2 en función de p

$$p'^2 = \frac{p^2 c^2 + Q^2 - 2Q \sqrt{p^2 c^2 + M^2 c^4}}{c^2}. \quad (2.6)$$

Igualando 2.5 y 2.6, podemos despejar Q en función de p y E , de forma que finalmente queda

$$Q = \frac{(2Mc^2 + T)T}{\frac{(Mc^2 + mc^2)^2}{2mc^2} + T}, \quad (2.7)$$

donde T es la energía cinética del protón antes de la colisión. Se ha utilizado la relación $E = Mc^2 + T$.

Gracias a esta fórmula, podremos calcular la energía máxima transferida a un electrón por un protón de energía T . Podremos comparar los valores obtenidos mediante nuestras simulaciones y los analíticos, lo cual nos sirve para validar los resultados.

En el siguiente capítulo exponemos los principales resultados de las simulaciones ya explicadas.

Capítulo 3

Resultados

En este capítulo expondremos los resultados obtenidos para algunas de las energías de los protones iniciales, concretamente para 1 MeV, 40 MeV y 90 MeV para Geant4-DNA y 90 MeV para Geant4-Penelope. Se han simulado en todos los casos 50 millones de eventos excepto para protones de 90 MeV con Geant4-DNA, en el que se simularon 250 millones. Estos resultados vienen dados en forma de histogramas y de ellos podremos extraer la energía cinética máxima transferida a los electrones y el alcance máximo de los rayos δ tanto longitudinal como radialmente. Además, representaremos el alcance máximo frente a las energías del proyectil, de forma que podremos deducir la dependencia que siguen los valores obtenidos.

3.1. Resultados con Geant4-DNA

Comenzamos con los resultados obtenidos para protones de 1 MeV. En la figura 3.1 mostramos el histograma que representa el número de electrones secundarios generados según su energía cinética inicial. Este gráfico nos proporciona varios datos de interés. Primero, podemos obtener el valor de la máxima energía transferida a los electrones, que en este caso es 2,2 keV. En el capítulo siguiente (Discusión) compararemos este valor con el obtenido mediante la ecuación (2.7). Además, el histograma se ha normalizado de forma que en el eje Y vemos el número de electrones por unidad de energía y por evento (es

decir, por protón simulado). Como no todos los eventos producen electrones secundarios, al integrar la distribución no vamos a tener como resultado la unidad, sino un valor menor. Este valor nos da el porcentaje de ocasiones en las que se produjo un electrón secundario. En la discusión detallaremos el análisis de este resultado. Se observa un máximo a una energía cinética de unos 10 eV, que corresponde a la energía más probable que adquieren los electrones secundarios. Por último, observamos un pico alrededor de 0,5 keV que veremos que se debe a la estructura de la molécula de agua.

En las figuras 3.2, 3.3 y 3.4 se muestra la distribución de energía depositada en función de la coordenada radial ρ y la coordenada z en sentido positivo y negativo, respectivamente. El valor de la distancia a la cual la energía depositada es nula corresponde al rango máximo. Para este caso, esta distancia es de 0,27 μm para ρ , de 0,31 μm para z en el sentido positivo y 0,20 μm para z en el sentido negativo. Estos histogramas se han normalizado de forma que en el eje Y vemos la energía depositada por unidad de longitud y por evento.

En las figuras 3.5, 3.6, 3.7 y 3.8 se representan los resultados análogos a los mostrados en la gráficas 3.1-3.4, pero con protones de 40 MeV. La forma de los histogramas es similar al caso de protones de 1 MeV. En la figura 3.5 se observa un máximo a unos 10 eV y un pico a 500 eV aproximadamente correspondiente a la estructura de la molécula de agua, análogamente a lo que obteníamos en la figura 3.1. La principal diferencia se encuentra en el máximo de energía cinética inicial de los electrones, que en este caso es de 87 keV. En cuanto a los histogramas de energía depositada, obtenemos un alcance máximo de 110 μm tanto para ρ como para z en el sentido positivo. Para z en el sentido negativo obtenemos 72 μm . Como vemos, al ser mayor la energía de los protones iniciales, mayor es el rango máximo de los electrones secundarios.

Para una energía del proyectil de 90 MeV, en la figura 3.9 se muestra la distribución de energía cinética inicial. Como ocurría para protones de 1 MeV y 40 MeV, se observa el máximo a unos 10 eV y el pico en torno a los 500 eV. Como cabe esperar, la energía cinética máxima transferida es mayor, de 196 eV. Análogamente a los casos anteriores, las figuras 3.10, 3.11 y 3.12 representan los resultados obtenidos para la distribución de

energía depositada. Como ya comentamos, para esta energía se han simulado 250 millones de eventos a diferencia de los 50 millones que se han simulado en otros casos. Esto hace que las barras de error sean menores y que la caída a cero de la energía sea mas suave. En la tabla 3.1 recogemos los valores de los rangos máximos en cada dirección para las tres energías consideradas con Geant4-DNA. Podemos ver que el alcance máximo para ρ y z positivo son similares mientras que para z negativo obtenemos valores menores. Además, como cabe esperar, podemos ver cómo el rango aumenta con la energía del proyectil.

Energía del proyectil	$\rho_{\max}(\mu\text{m})$	$z_{\max}^{(+)}(\mu\text{m})$	$z_{\max}^{(-)}(\mu\text{m})$
1 MeV	0,27	0,31	0,20
40 MeV	110	110	72
90 Mev	348	422	188
90 MeV (Penelope)	406	492	266

Tabla 3.1: Rango máximo de los rayos δ a lo largo de las tres direcciones de interés.

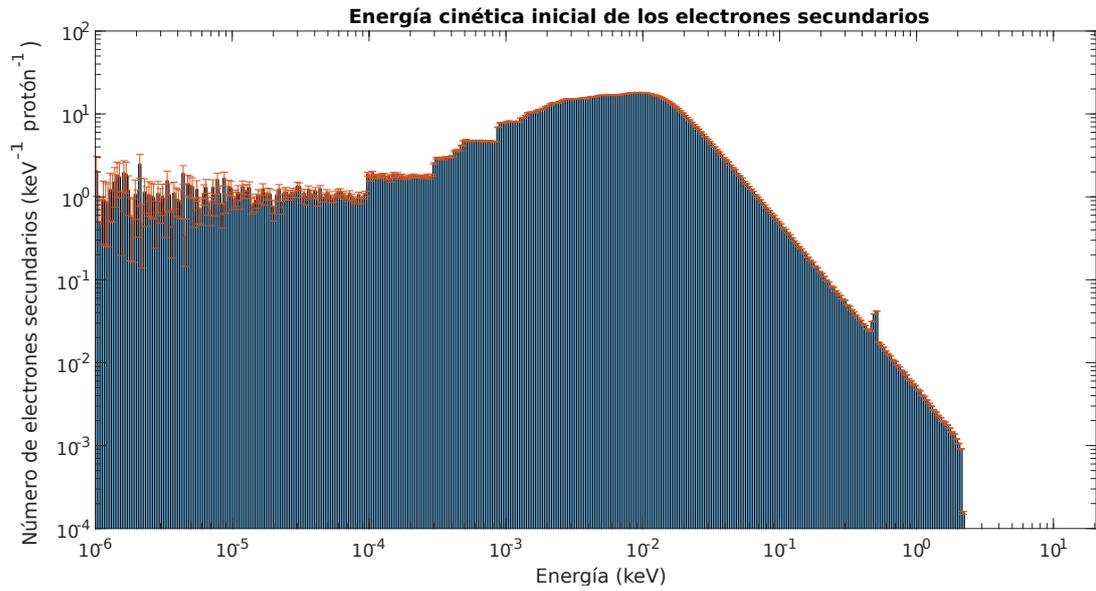


Figura 3.1: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 1 MeV en agua.

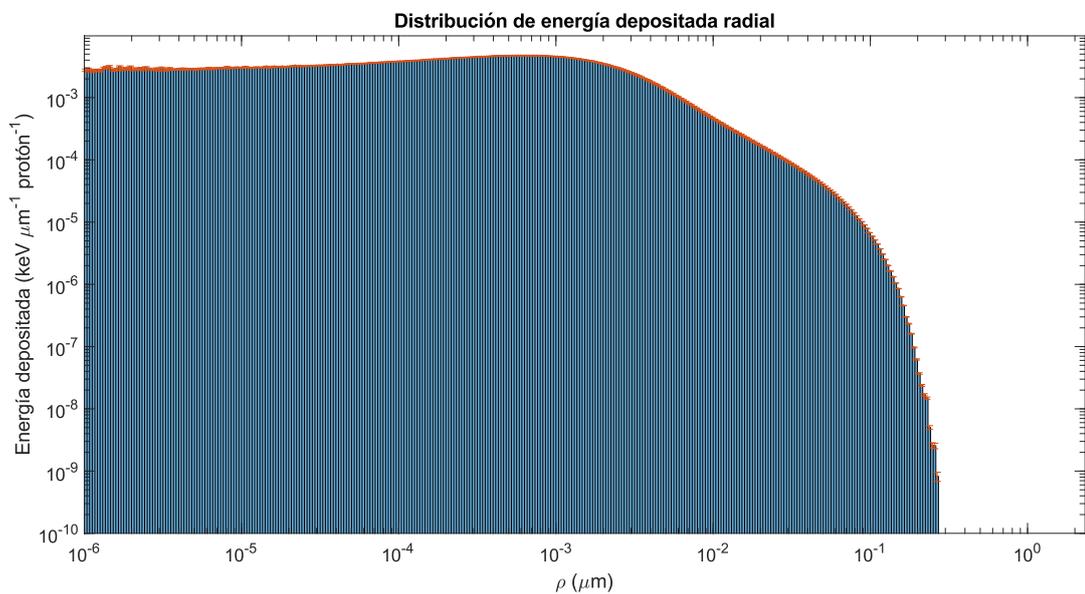


Figura 3.2: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 1 MeV en agua.

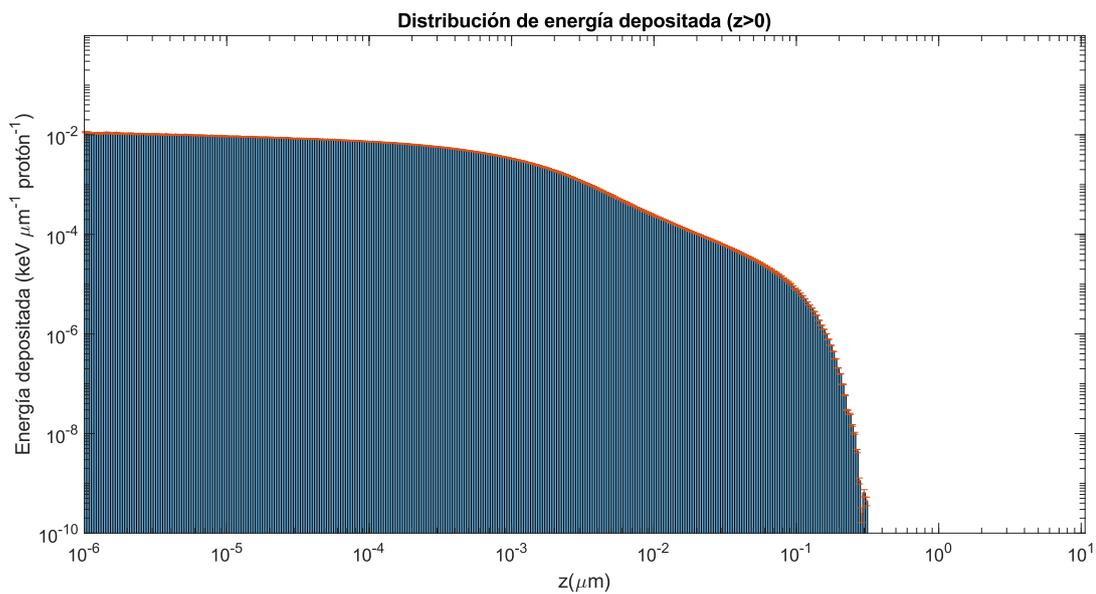


Figura 3.3: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 1 MeV en agua.

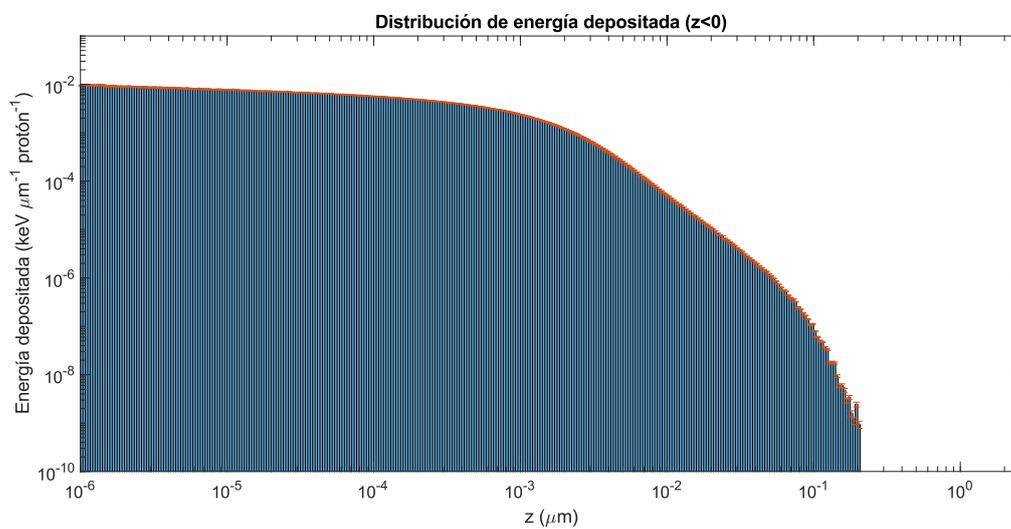


Figura 3.4: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 1 MeV en agua.

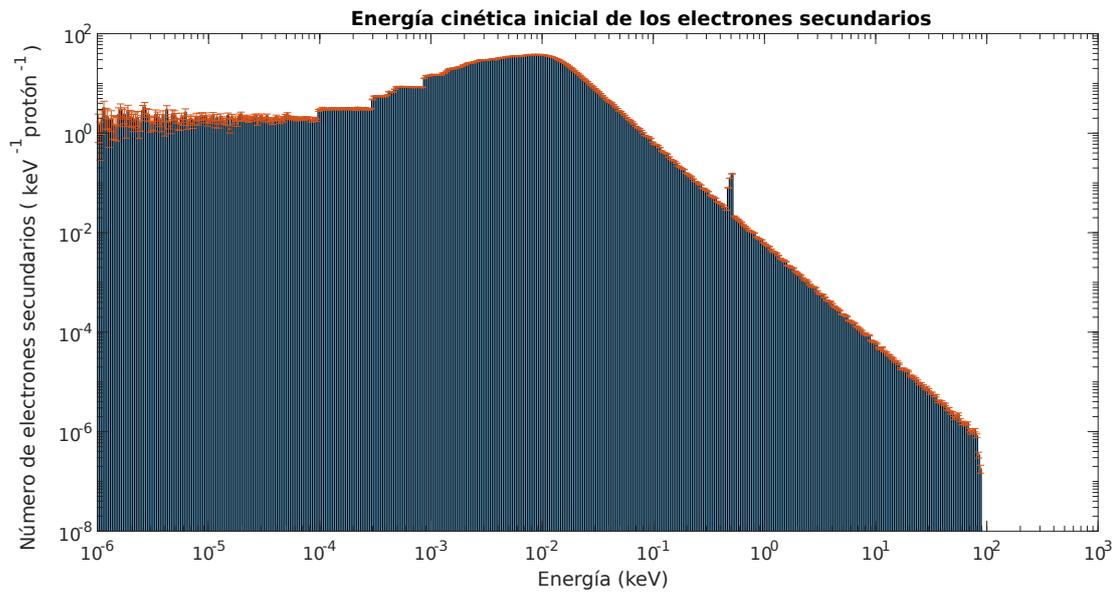


Figura 3.5: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 40 MeV en agua.

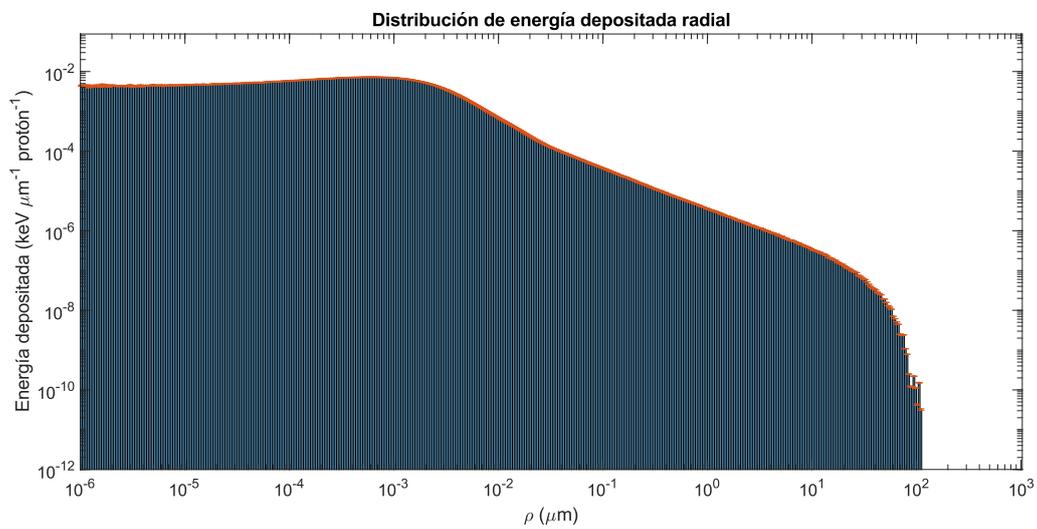


Figura 3.6: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 40 MeV en agua.

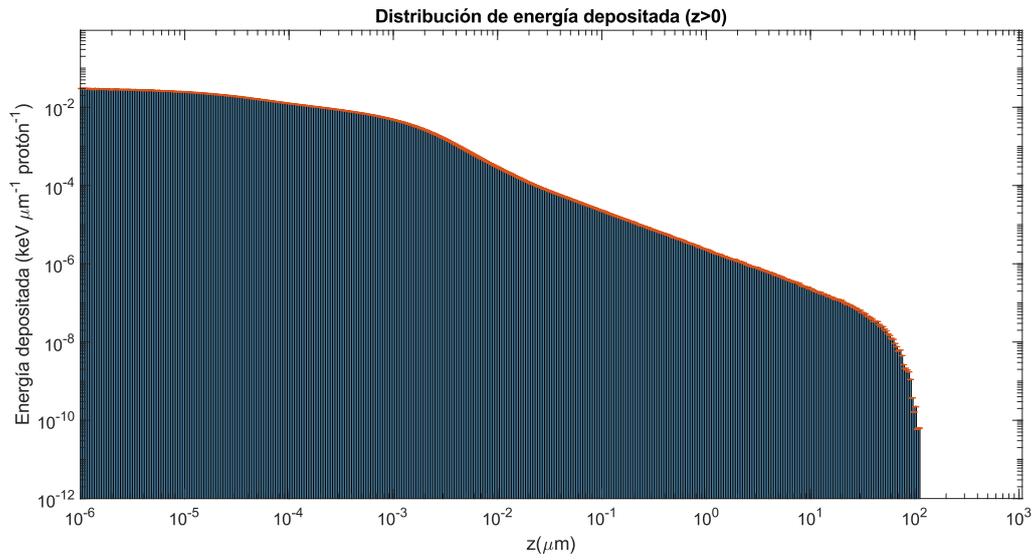


Figura 3.7: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 40 MeV en agua.

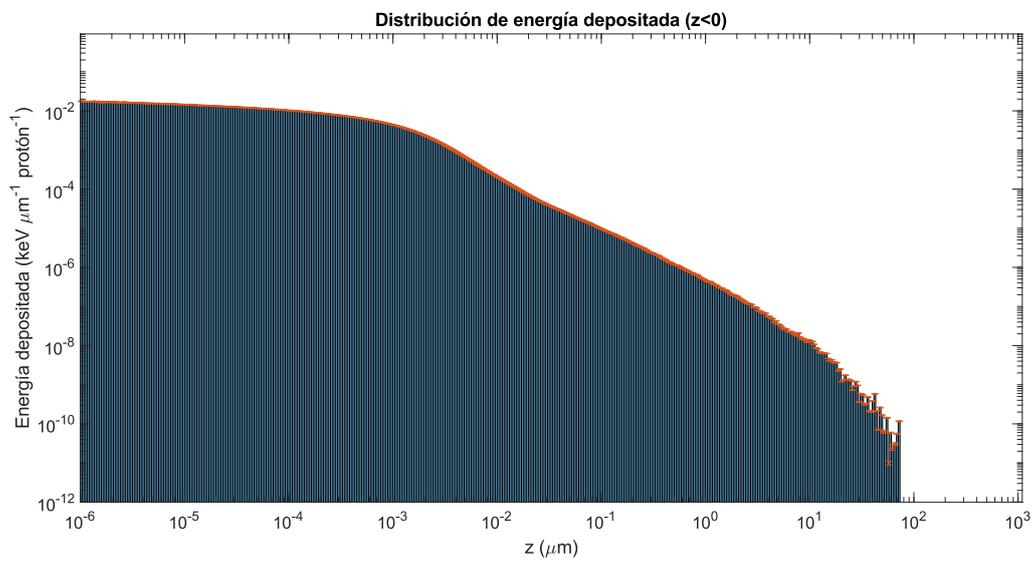


Figura 3.8: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 40 MeV en agua.

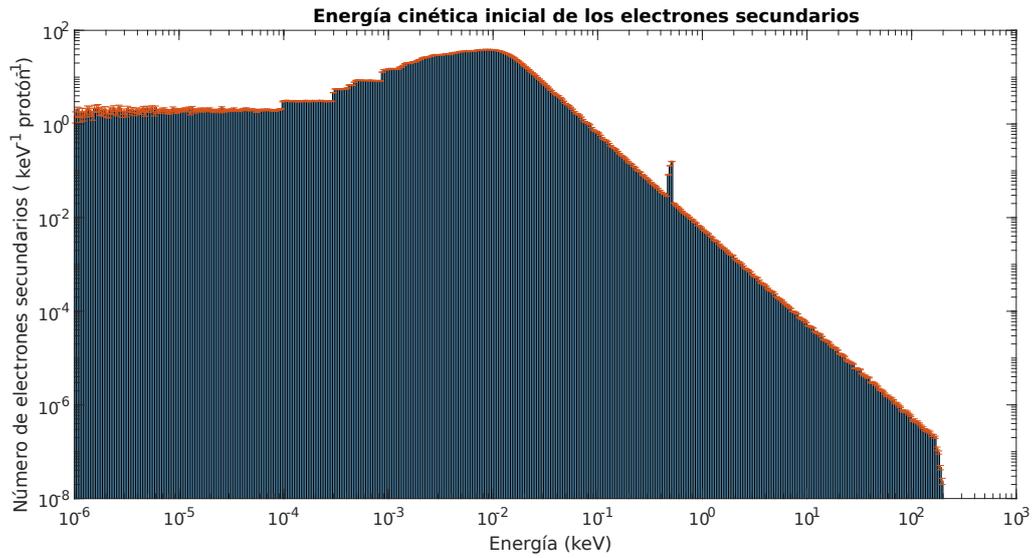


Figura 3.9: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua.

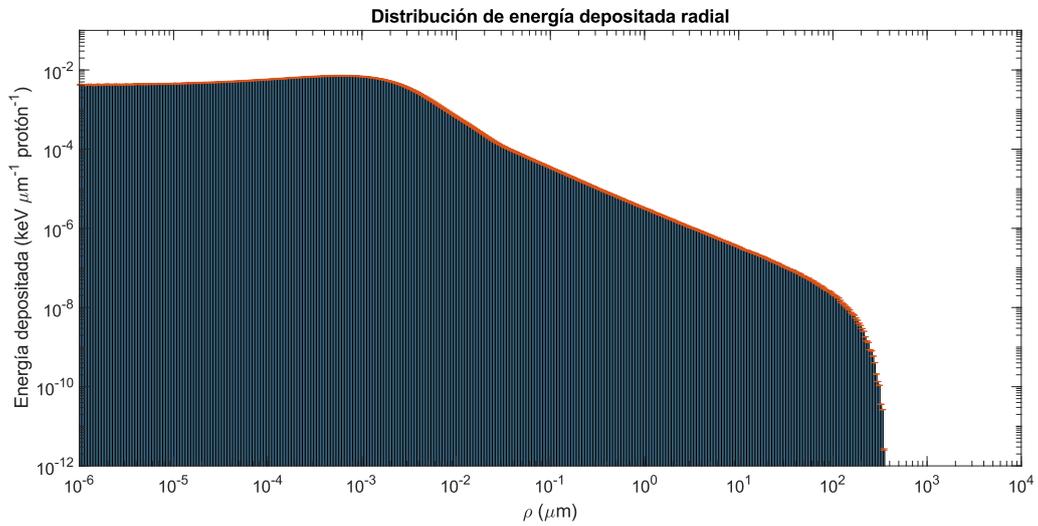


Figura 3.10: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua.

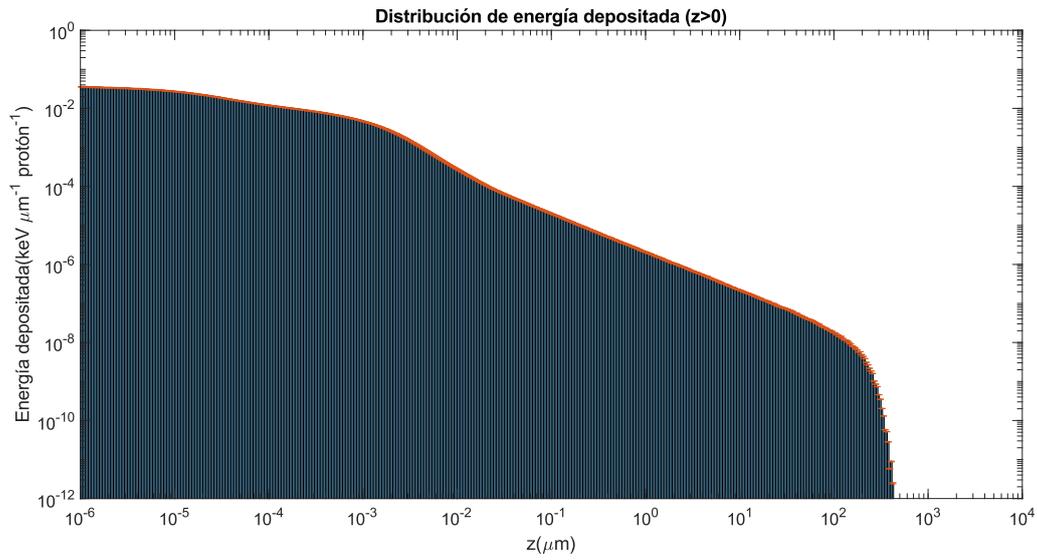


Figura 3.11: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua.

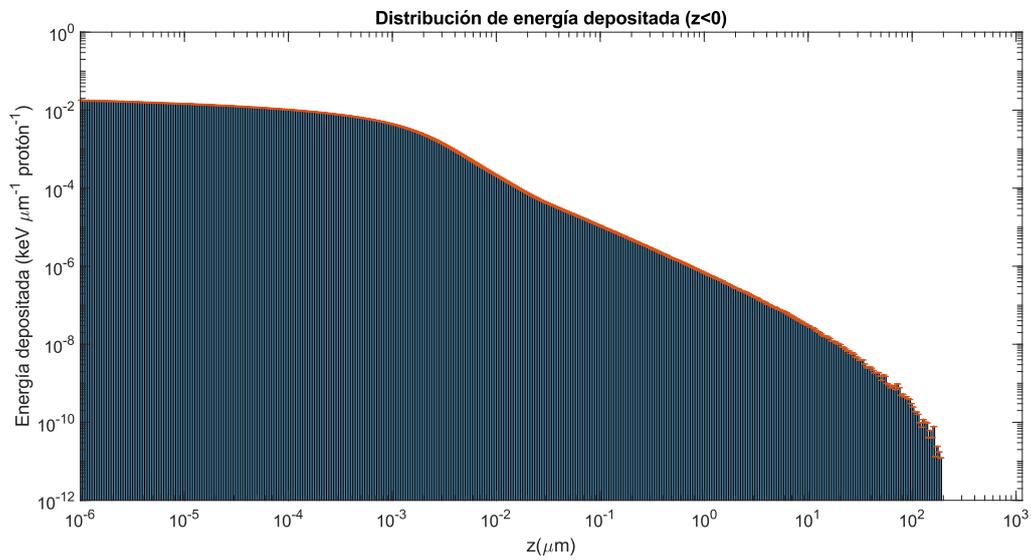


Figura 3.12: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua.

3.2. Resultados con Geant4-Penelope

En esta sección mostramos los resultados obtenidos con los modelos de la lista de física *G4EmPenelopePhysics*. En la figura 3.13 mostramos el histograma correspondiente a la energía cinética inicial de los electrones secundarios. Como podemos apreciar, se diferencia del histograma equivalente al obtenido con Geant4-DNA en la caída brusca en 130 eV, que es el valor de la energía correspondiente al umbral para la producción de electrones secundarios mencionado anteriormente (no se simulan los electrones con recorrido esperado en agua menor a $0,7 \mu\text{m}$)

En las figuras 3.14, 3.15 y 3.16 representamos los histogramas de distribución de energía depositada. En la tabla 3.1 se pueden ver los valores obtenidos del rango máximo. Vemos que no coinciden con los obtenidos con Geant4-DNA para la misma energía, lo cual era de esperar debido a la diferencia del código que comentábamos en el capítulo anterior. En el siguiente capítulo discutiremos mas detalladamente la comparación entre los resultados obtenidos para los distintos códigos.

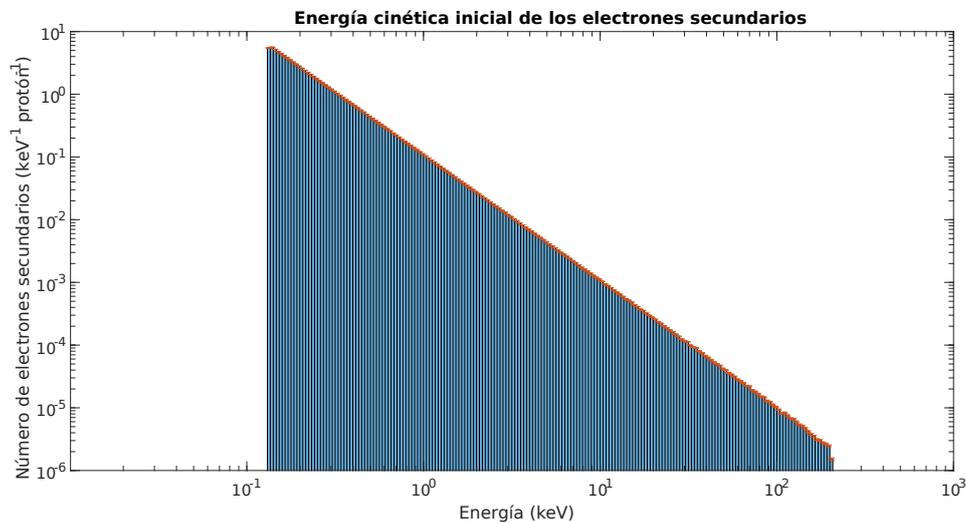


Figura 3.13: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua. (Geant4-Penelope). Nótese el corte de producción a 130 eV, que corresponde a la energía a la cual el recorrido esperado del electrón en agua es de $0,7 \mu\text{m}$.

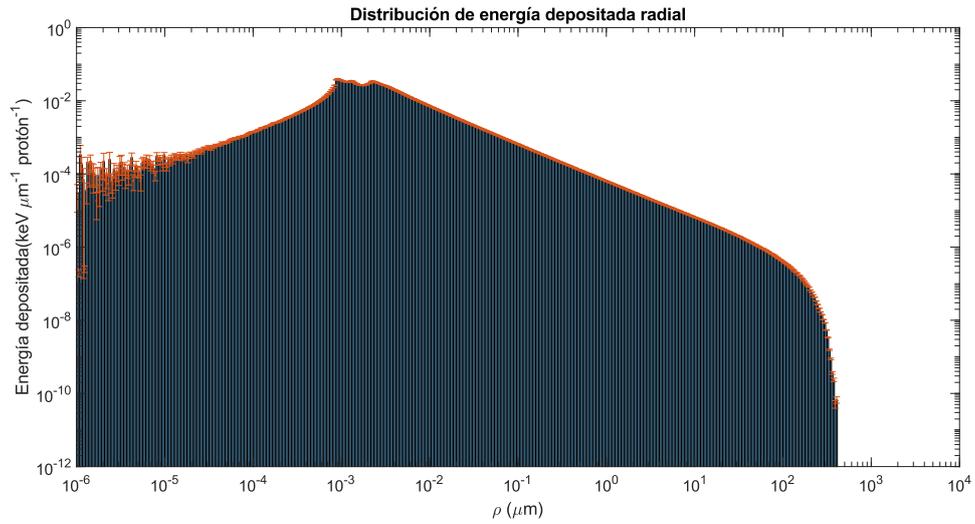


Figura 3.14: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua (Geant4-Penelope).

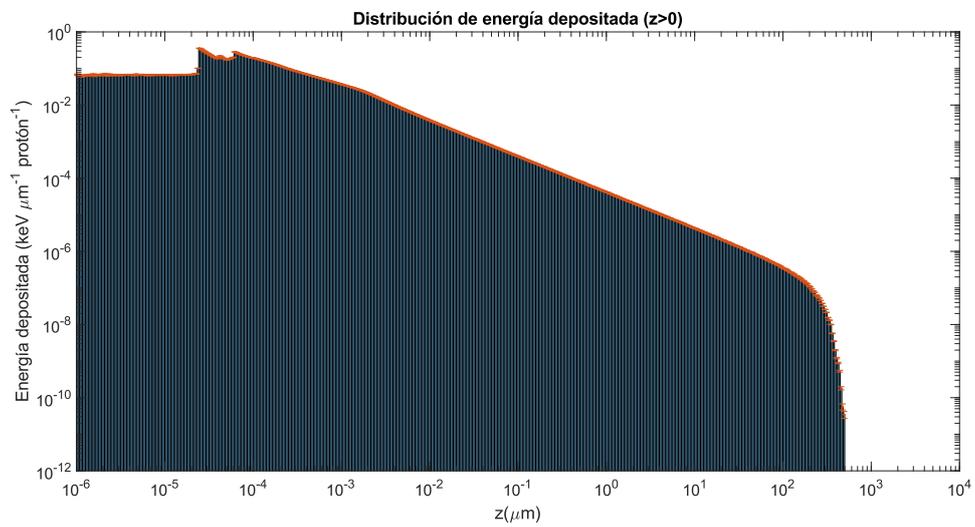


Figura 3.15: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua (Geant4-Penelope).

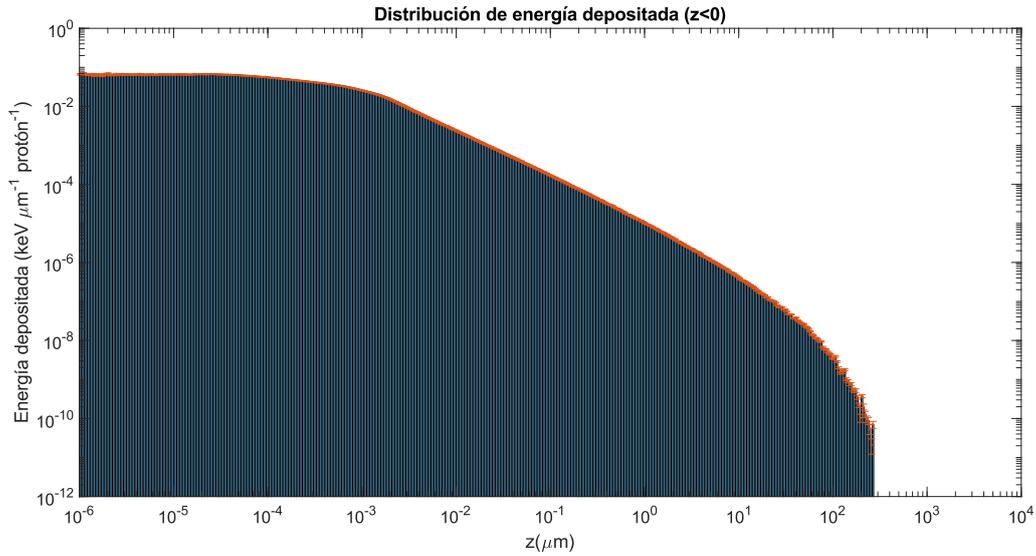


Figura 3.16: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 90 MeV en agua (Geant4-Penelope).

3.3. Alcance máximo de los rayos δ en función de la energía del protón

Con los datos recopilados, podemos representar el alcance máximo de los rayos delta en función de la energía del proyectil. Los resultados se presentan en las figuras 3.17 (para ρ_{\max}), 3.18 (z_{\max} en la dirección positiva) y 3.19 (z_{\max} en la dirección negativa).

Las barras de error representan el percentil 0,99 de la distribución, de forma que nos dan una idea de cómo de agrupados se encuentran los valores finales de energía depositada. El valor del percentil 0,99 nos indica que el 1% de la distribución se agrupa a lo largo de dicha barra de error.

Como podemos observar, los puntos representados en escala logarítmica se ajustan a una recta. Los coeficientes del ajuste nos permiten conocer la forma analítica de la curva

$$R = c_1 E^{c_2}, \quad (3.1)$$

donde E es el valor de energía del proyectil en MeV y R el rango máximo de los rayos δ en μm . Aplicando logaritmo decimal a la expresión anterior obtenemos

$$\log_{10} \left(\frac{R}{R_0} \right) = \log_{10} c_1 + c_2 \log_{10} \left(\frac{E}{E_0} \right), \quad (3.2)$$

donde hemos introducido los valores $E_0 = 1\text{MeV}$ y $R_0 = 1\mu\text{m}$ para hacer adimensionales los argumentos de los logaritmos. Realizando el ajuste lineal de nuestros datos, se obtiene que la pendiente corresponde al coeficiente c_2 , y la ordenada en el origen es $\log_{10} c_1$. Los valores obtenidos de los coeficientes se representan en la tabla 3.2.

	ρ	z positiva	z negativa
c_1	$0,25 \pm 0,14$	$0,28 \pm 0,14$	$0,18 \pm 0,20$
c_2	$1,62 \pm 0,05$	$1,63 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,09$

Tabla 3.2: Coeficientes de los ajustes realizados para el rango en función de la energía. Son adimensionales.

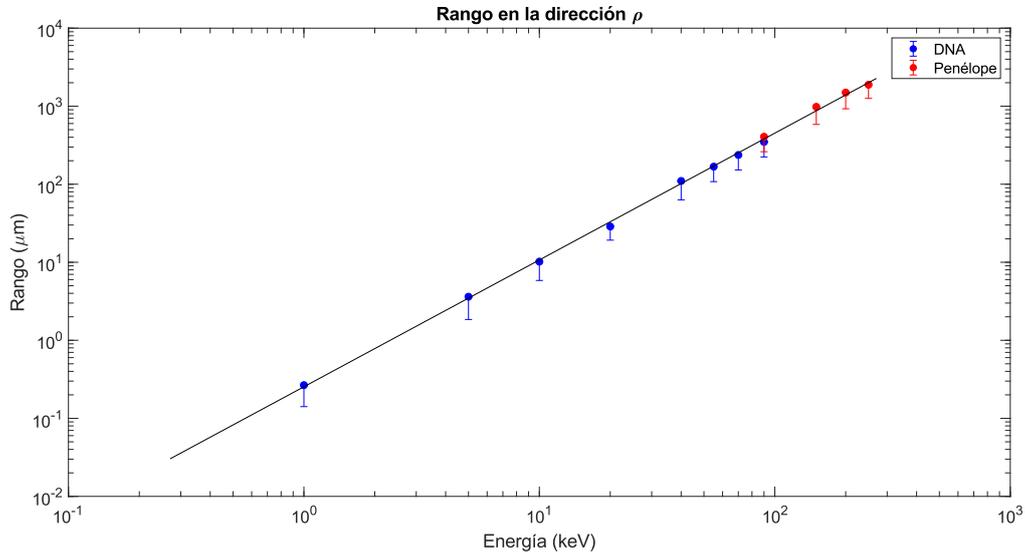


Figura 3.17: Representación de el valor de ρ máximo para protones entre 1 MeV y 90 MeV (calculados con Geant4-DNA, azul) y entre 90 MeV y 250 MeV (resultados con G4EmPenelope, en rojo).

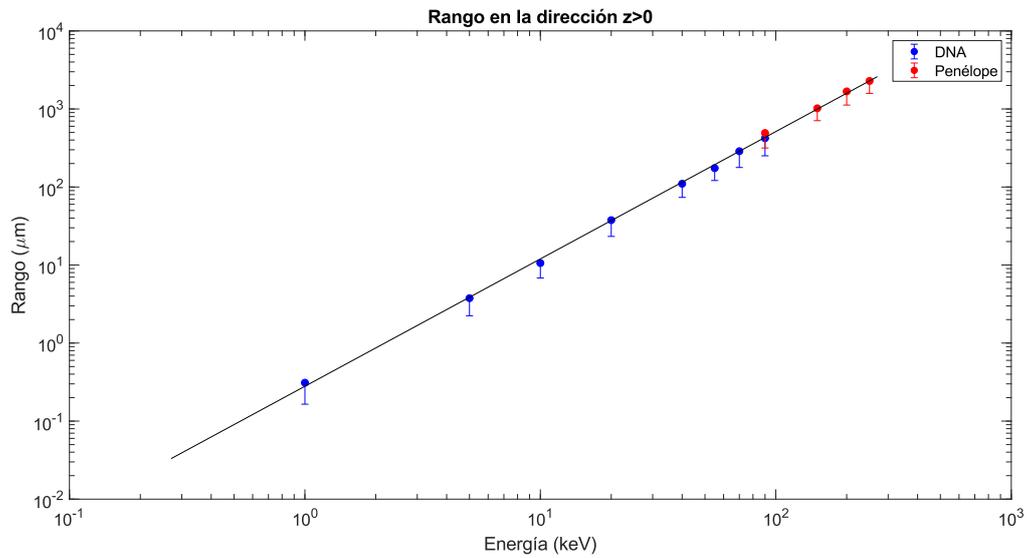


Figura 3.18: Representación de el valor de z positiva máximo para protones entre 1 MeV y 90 MeV (calculados con Geant4-DNA, azul) y entre 90 MeV y 250 MeV (resultados con G4EmPenelope, en rojo).

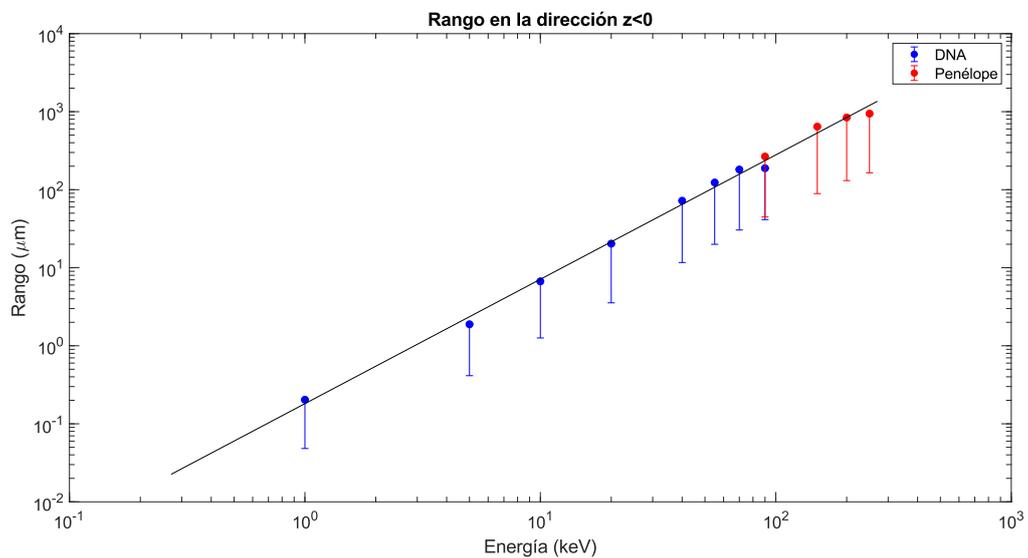


Figura 3.19: Representación de el valor de z negativa máximo para protones entre 1 MeV y 90 MeV (calculados con Geant4-DNA, azul) y entre 90 MeV y 250 MeV (resultados con G4EmPenelope, en rojo).

Capítulo 4

Discusión

En este capítulo realizaremos un análisis detallado de los resultados obtenidos, así como una serie de comparaciones para comprobar su validez.

Para comenzar, nos centramos en la forma de los histogramas de distribución de electrones secundarios según su energía inicial. Para el caso de los histogramas generados con los modelos de Geant4-DNA, se observa un máximo a una energía del orden de 10 eV. Este máximo nos da información acerca de la energía inicial más probable en los electrones. Para energías mayores a este máximo, se observa una caída suave y un pico a una energía en torno a los 470-511 eV, el cual se debe a la estructura interna del agua. En la referencia [17] se pueden consultar las tablas de las energías de los electrones Auger en la molécula de agua, que van de los 450 eV a los 500 eV. Podemos decir por tanto que el pico observado corresponde a los electrones Auger del agua que simulan los modelos de Geant4-DNA.

Para energías menores al máximo, no vemos una caída suave sino una distribución con más fluctuaciones. También se observa un cierto discretizado, posiblemente debido a características internas de los modelos utilizados cuyo análisis queda fuera del ámbito de este trabajo.

Si comparamos estos histogramas con el obtenido con los modelos de Geant4-Penelope, observamos una diferencia principal: la presencia del umbral de energía, de forma que no se producen electrones con una energía cinética menor de 130 eV. Por tanto, si nos in-

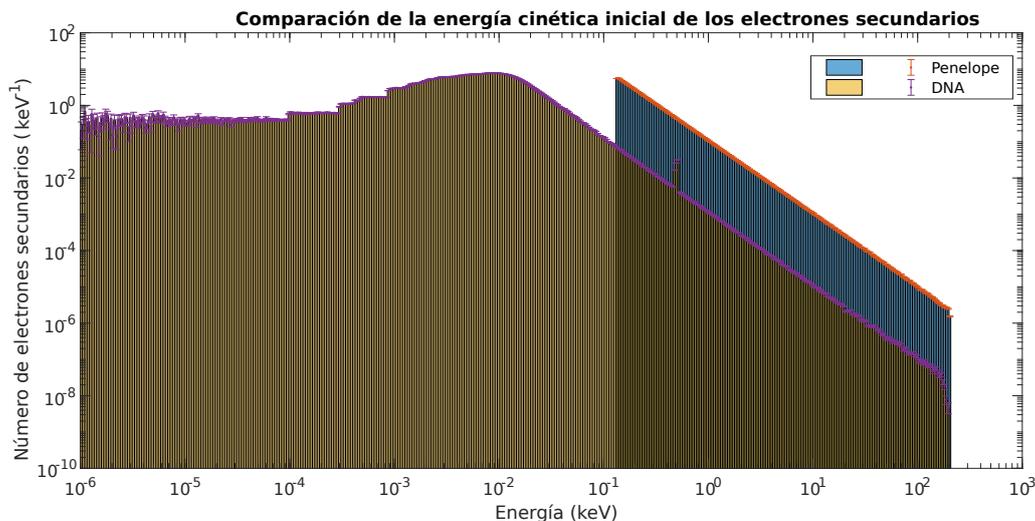


Figura 4.1: Histogramas correspondientes a la energía cinética inicial de los electrones secundarios para proyectiles de 90 MeV, para la simulación con Geant4-DNA y Geant4-Penelope.

teresa conocer información acerca de los electrones generados con energía mas bajas, Geant4-DNA es la opción adecuada. En la figura 4.1 vemos la comparativa entre los histogramas generados con los dos códigos de simulación para protones de 90 MeV. De estos histogramas podemos obtener el porcentaje de electrones secundarios generados respecto al número de eventos. Se obtiene que el porcentaje de ionizaciones para el caso de Geant4-DNA es del 92,66 %, mientras que para los modelos de Geant4-Penelope obtenemos 82,14 %. El número de electrones total puede calcularse simplemente multiplicando por el número de eventos. Para el caso de DNA, saber qué ocurre con el otro $\sim 8\%$ de los eventos requeriría un estudio que va más allá del estudio de este trabajo, aunque pueden tratarse de excitaciones o *scattering* elástico. Para el caso de Penelope, en el 82,14 % de los casos se produjo un electrón por encima del valor umbral, y en el tanto por ciento restante de los casos el *step* se terminó sin producir un electrón secundario. Esto puede ocurrir porque el electrón propuesto esté por debajo del umbral, o bien porque haya sido una excitación o un *scattering* elástico.

Podemos comparar los valores de energía máxima transferida a los electrones con los

valores analíticos que se obtienen con la fórmula (2.7). En la tabla 4.1 se recoge esta comparación, y como podemos observar los valores son muy similares.

E_{proy} (MeV)	Q_{sim} (MeV)	Q_{teo} (MeV)	ρ_{max} (μm)	$z_{\text{max}}(> 0)$ (μm)	$z_{\text{max}}(< 0)$ (μm)	NIST (μm)
1	0,0022	0,0022	0,27	0,31	0,20	0,17
5	0,011	0,011	3,6	3,7	1,9	2,9
10	0,022	0,022	10	11	6,7	10
20	0,044	0,044	29	38	20	34
40	0,087	0,089	110	110	72	117
55	0,119	0,123	168	174	123	203
70	0,150	0,158	237	287	181	307
90	0,196	0,205	348	422	188	467
90	0,203	0,205	406	492	266	467
150	0,348	0,352	981	1019	643	1071
200	0,473	0,481	1496	1679	841	1675
250	0,619	0,616	1884	2282	944	2348

Tabla 4.1: Alcance máximo de los rayos δ para las tres direcciones de interés y valores proporcionados por NIST [18] para todos los protones simulados (entre 1 MeV y 250 MeV). Las últimas cuatro líneas corresponden a los resultados para Geant4-Penelope. También comparamos el valor Q_{sim} (Energía cinética máxima transferida a los electrones) con el valor teórico Q_{teo} calculado con la ecuación (2.7).

En cuanto a los histogramas de energía depositada, se observa en todos la caída a 0 de la energía que nos da el valor del rango máximo que hemos expuesto en el capítulo anterior. Podemos demostrar la validez de estos resultados si comparamos con los datos del rango de los electrones que nos proporciona el NIST [18]. En la tabla 4.1 adjuntamos los valores del rango obtenido en las simulaciones y los que nos proporciona [18]. Como observamos en la tabla, el rango para la dirección ρ y z en el sentido positivo son similares a los valores proporcionados por [18]. El rango para la dirección z en el sentido negativo discrepa ligeramente, al ser menor que los otros valores. En la figura 4.2 representamos la comparativa entre el rango teórico proporcionado por [18] y el simulado.

Podemos concluir que los resultados obtenidos mediante la simulación son similares

a los datos analíticos. Por ello, nuestros datos pueden servir para determinar la zona de influencia de cada ionización y definir unos márgenes de seguridad óptimos en simulaciones con protones en agua. Vemos para algunos casos que el alcance máximo es menor que el rango proporcionado por NIST, sobre todo para z en sentido negativo. Es posible además utilizar los coeficientes de la tabla 3.2 para determinar el alcance máximo de los rayos δ para cualquier energía del proyectil.

En la figura 4.3 realizamos una comparación de los histogramas de distribución de energía depositada para proyectiles de 90 MeV con DNA y Penelope. Como puede observarse para distancias pequeñas hay diferencia en la forma de la distribución, hasta que a partir de cierto punto (unos 2-3 nanómetros) ambas distribuciones presentan una forma similar.

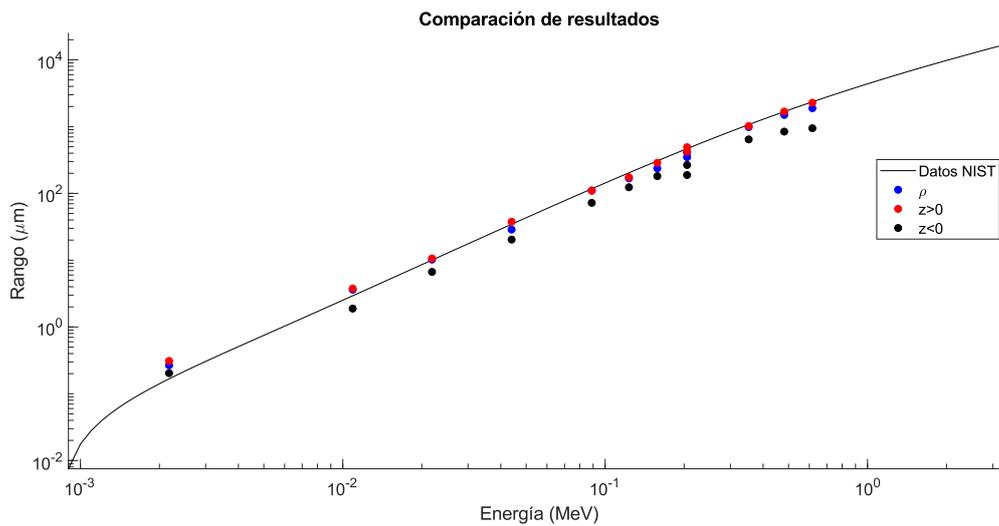


Figura 4.2: Comparación de los valores del rango obtenidos mediante simulación (puntos) y las interpolación de los datos proporcionados por [18] (línea continua)

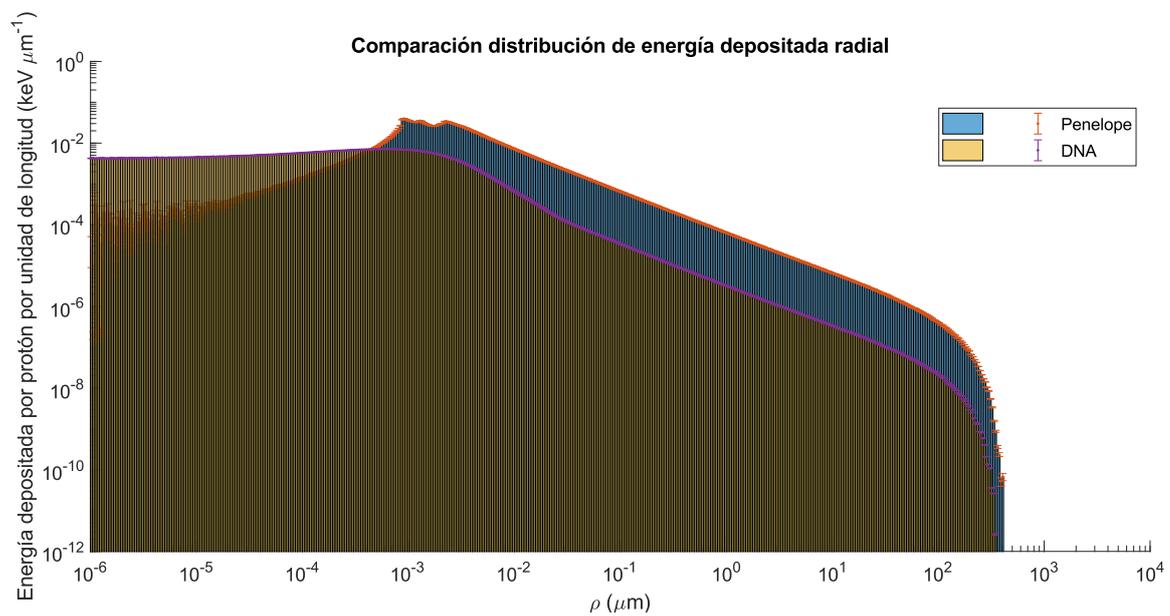


Figura 4.3: Histogramas de distribución de energía de los electrones secundarios en la coordenada ρ para proyectiles de 90 Mev, para la simulación con Geant4-DNA y Geant4-Penelope.

Conclusiones

Podemos establecer una comparativa entre los resultados obtenidos con los modelos de Geant4-DNA y los obtenidos con los de la lista de física G4EmPenelope. La extensión Geant4-DNA, al proporcionar una información más detallada acerca de la traza del electrón, presenta una gran ventaja a la hora de obtener las distribuciones de energía depositada, ya que éstas serán más realistas. No obstante, este nivel de detalle repercute en el tiempo de simulación. Las simulaciones basadas en el código Penelope son más rápidas, de forma que va a ser preferible utilizar Geant4-Penelope en los casos en los que tal nivel de detalle no sea necesario. Concretamente, se ha observado un tiempo de simulación aproximadamente 10 veces mayor para el mismo número de eventos para Geant4-DNA que para Geant4-Penelope para protones de 90 MeV.

Si nos interesa la forma de la distribución solo a partir de distancias superiores a unas decenas o centenas de nanómetros, podemos utilizar los modelos de Geant4-Penelope sin perder información, tal y como vemos en la figura comparativa 4.3 de la discusión. Se observa también que con Geant4-Penelope se deposita una mayor cantidad de energía por protón, cuyo origen no hemos podido determinar.

Los valores del alcance máximo pueden aplicarse directamente a la optimización de los márgenes de seguridad en simulaciones con protones en agua. Concretamente, hemos obtenido que el alcance máximo de los electrones en el sentido contrario al desplazamiento de los protones es menor que el rango proporcionado por [18] para energías del protón superiores a 5 MeV. Esta diferencia llega a ser incluso del orden del 50 % en algunos casos. Esto quiere decir que podemos disminuir el valor del margen de seguridad establecido a la derecha de los *sites* sin perder información relevante. Para la dirección radial y el sentido

positivo de la dirección z , se observa una disminución respecto a [18] a partir de los 40 MeV, pero no es tan significativa como para el caso de la dirección z negativa. Aún así, es posible disminuir los márgenes para estas direcciones. De los histogramas obtenidos podemos extraer otra información de interés, como la energía depositada por protón para cada energía y el porcentaje de colisiones en los que se produjo un electrón secundario en la simulación.

En definitiva, este trabajo aporta unos resultados de interés para el análisis de energía depositada por los rayos δ así como unos valores del alcance máximo de los mismos que pueden ser utilizados en posteriores trabajos de simulación Monte Carlo orientados a microdosimetría. Por ello, podemos concluir que hemos alcanzado satisfactoriamente los objetivos propuestos al inicio.

Bibliografía

- [1] International Agency for Research on Cancer. Globocan. <http://gco.iarc.fr/today>, 2018.
- [2] Harold Elford Johns. *Physics of radiology*. Charles River Media, 1983.
- [3] Bernard Gottschalk. Radiotherapy Proton Interactions in Matter. *arXiv preprint arXiv:1804.00022v1 [physics.med-ph]*, 2018.
- [4] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics*, 82(1):383–425, 2010.
- [5] Daniel W Miller. A review of proton beam radiation therapy. *Medical physics*, 22(11):1943–1954, 1995.
- [6] Frank Krumeich. Properties of electrons, their interactions with matter and applications in electron microscopy. *Laboratory of Inorganic Chemistry*, pages 3–8, 2011.
- [7] ICRU. *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*. International Commission on Radiation, 1998.
- [8] Edward L Alpen. *Radiation biophysics*. Academic press, 1997.
- [9] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports on progress in physics*, 68(8):1861, 2005.
- [10] Theodore T Puck and Philip I Marcus. Action of x-rays on mammalian cells. *Journal of Experimental Medicine*, 103(5):653–666, 1956.

- [11] ICRU. Microdosimetry. 1983.
- [12] Roland B Hawkins. A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET. *Medical Physics*, 25(7 I):1157–1170, 1998.
- [13] Ilya M Sobol and Carlos Vega. *Método de Montecarlo*. Mir Moscow, 1976.
- [14] Sebastien Incerti, Ioanna Kyriakou, M A Bernal, M C Bordage, Z Francis, Susanna Guatelli, V Ivanchenko, M Karamitros, N Lampe, Sang Bae Lee, and Others. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. *Medical physics*, 45(8):e722—e739, 2018.
- [15] M A Bernal, M C Bordage, J M C Brown, Marie Davidková, E Delage, Z El Bitar, S A Enger, Z Francis, Susanna Guatelli, V N Ivanchenko, and Others. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Physica Medica*, 31(8):861–874, 2015.
- [16] Joao Seco and Frank Verhaegen. *Monte Carlo techniques in radiation therapy*. CRC press, 2013.
- [17] Ludger Inhester, Carl F Burmeister, Gerrit Groenhof, and Helmut Grubmueller. Auger spectrum of a water molecule after single and double core ionization. *The Journal of chemical physics*, 136(14):144304, 2012.
- [18] National Institute of Standards and Technology. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>, 2019.

Apéndice A

Histogramas para protones de 10 MeV, 70 MeV y 250 MeV

En el presente anexo adjuntamos los histogramas resultantes de las simulaciones con protones de 10 MeV y 70 MeV con Geant4-DNA, y de 250 MeV con Geant4-Penelope.

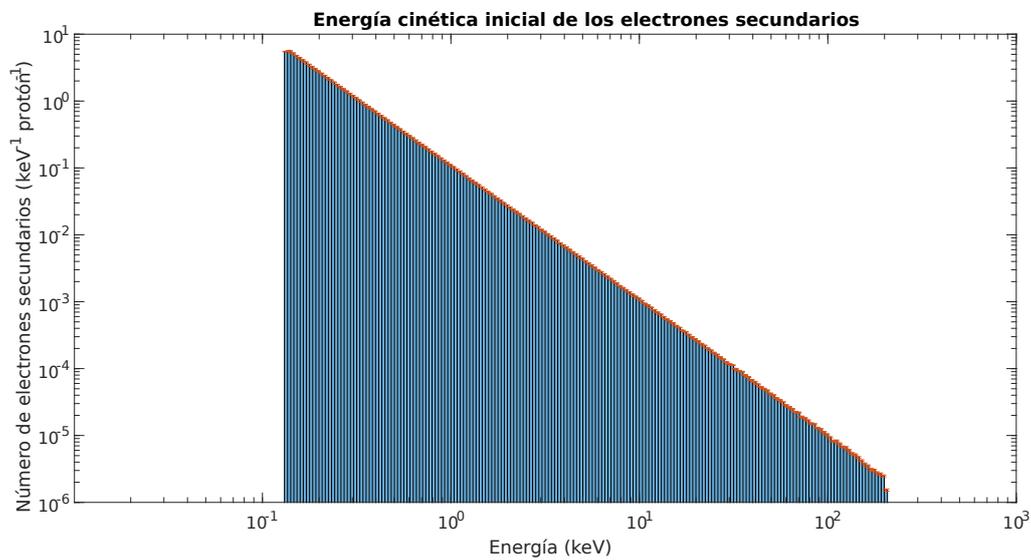


Figura A.1: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 10 MeV en agua.

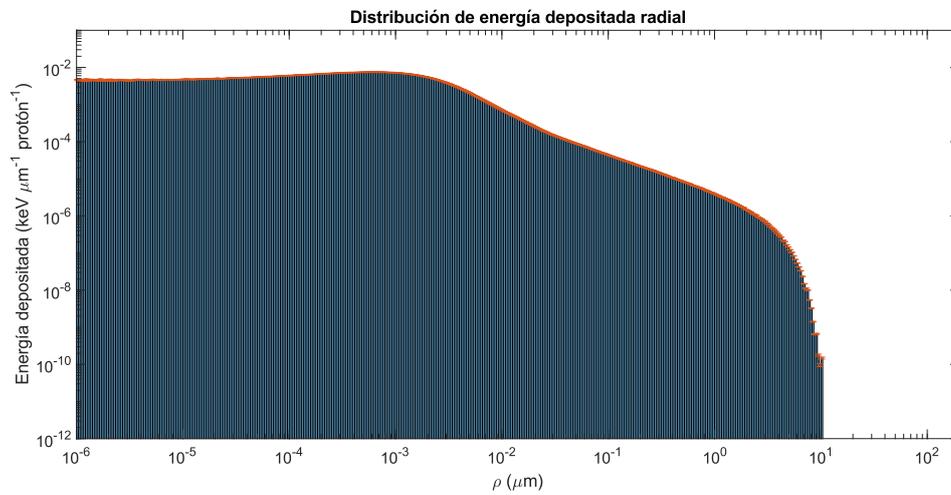


Figura A.2: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 10 MeV en agua.

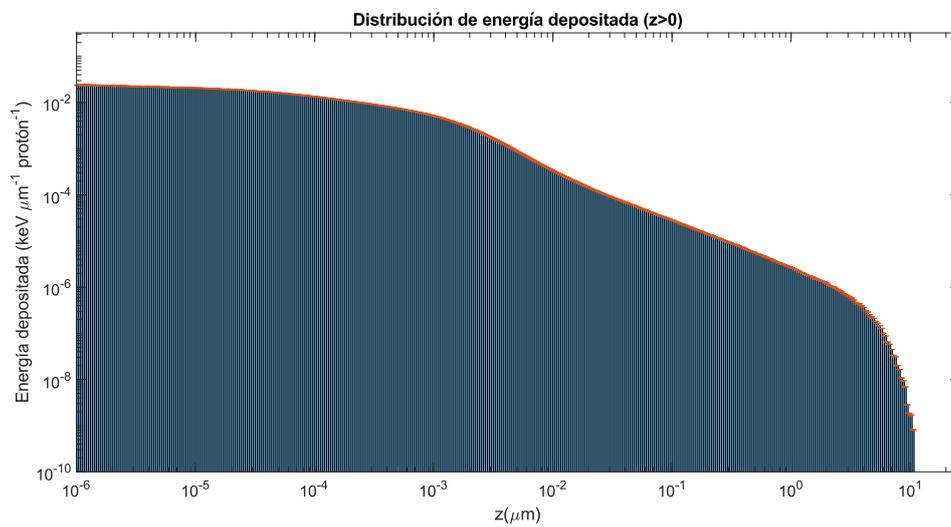


Figura A.3: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 10 MeV en agua.

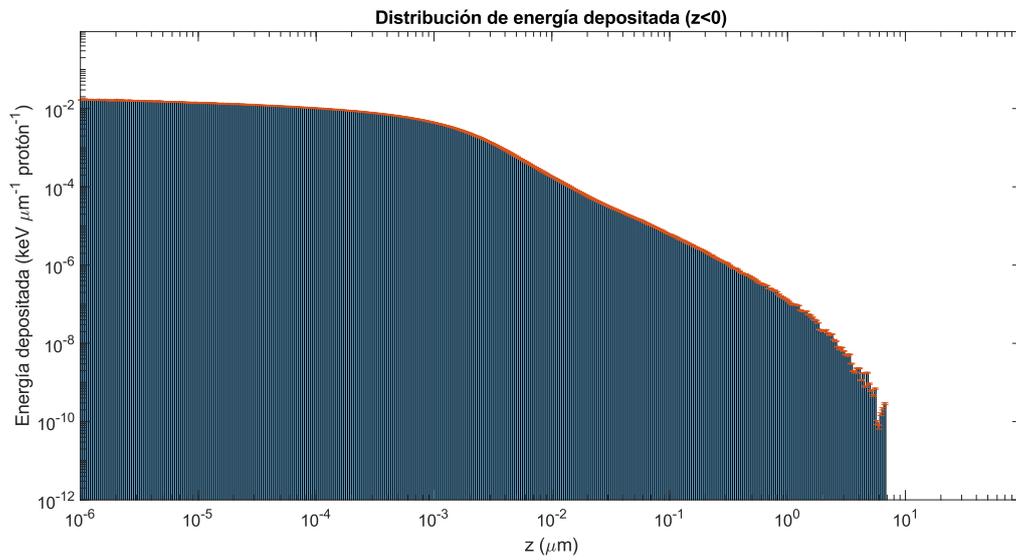


Figura A.4: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 10 MeV en agua.

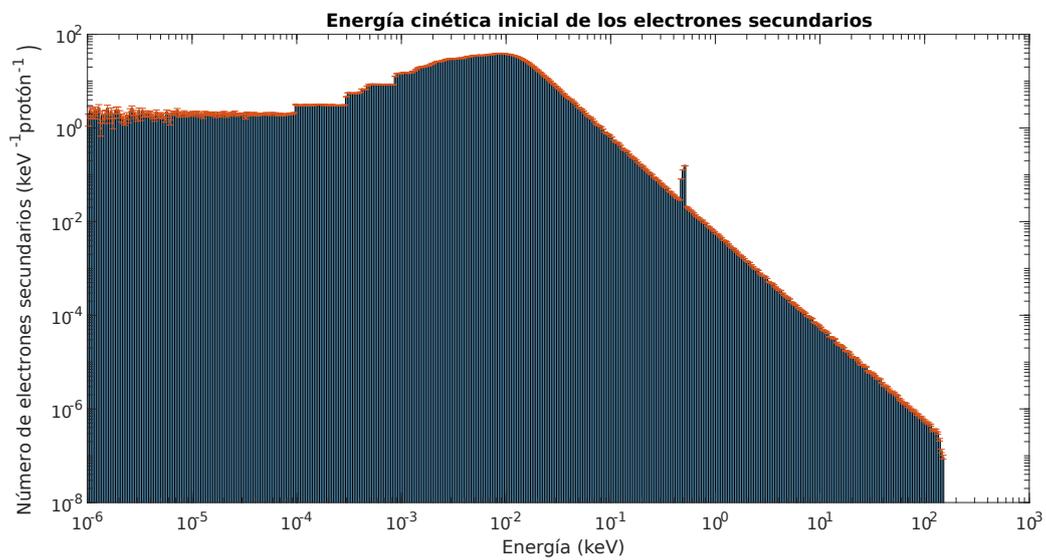


Figura A.5: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 70 MeV en agua.

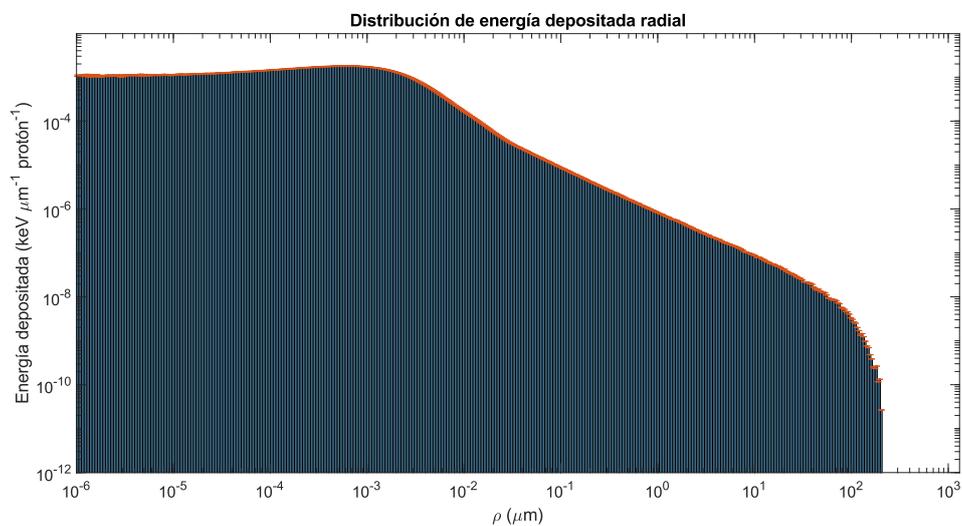


Figura A.6: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 70 MeV en agua.

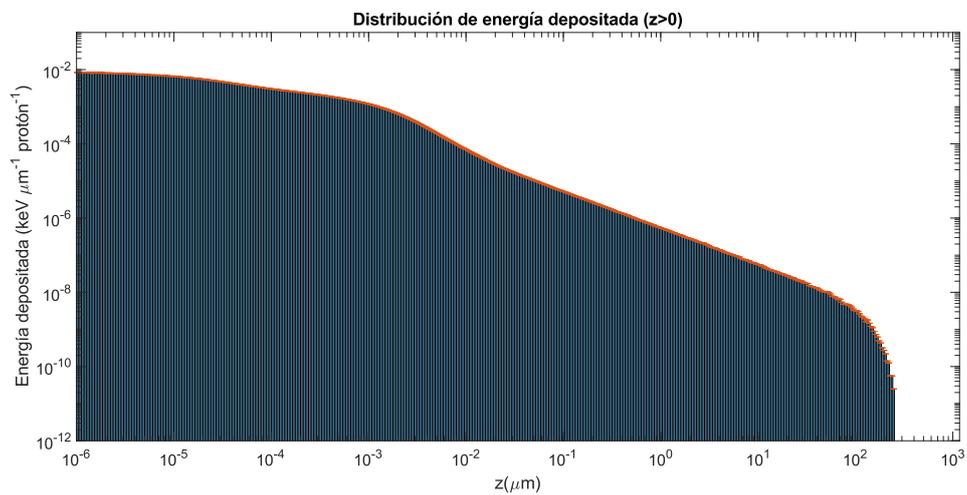


Figura A.7: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 70 MeV en agua.

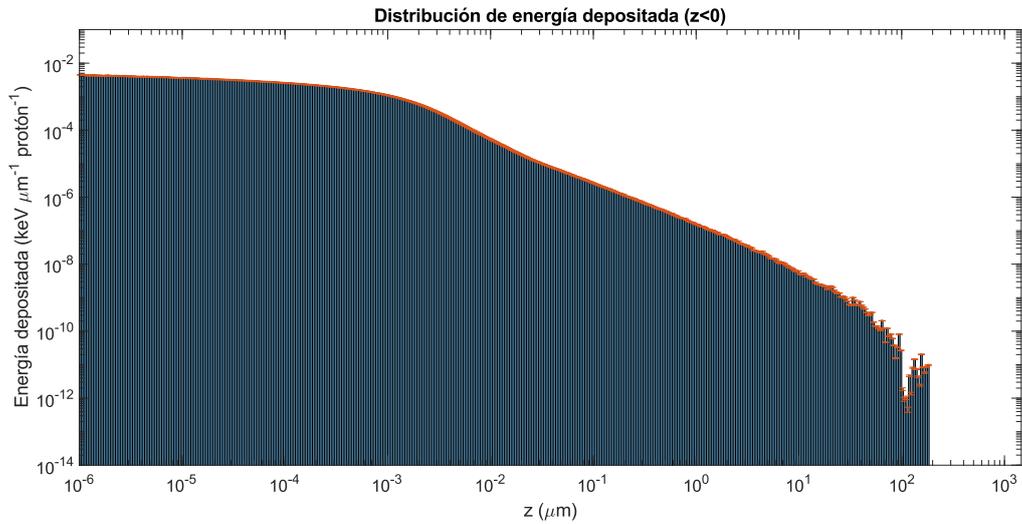


Figura A.8: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 70 MeV en agua.

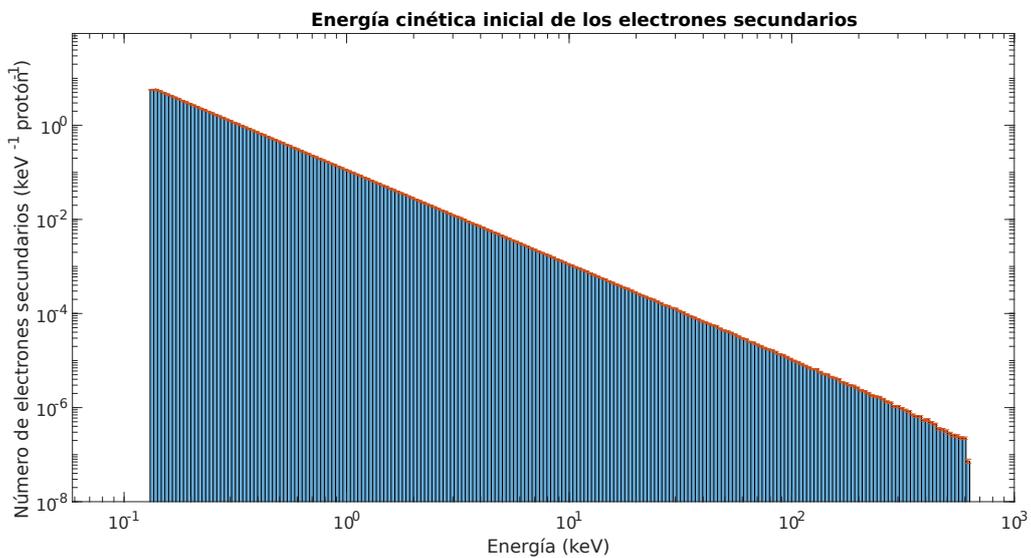


Figura A.9: Histograma que representa la distribución de electrones secundarios en función de su energía inicial normalizada por protón simulado, para protones de 250 MeV en agua. (Geant4-Penelope). Nótese el corte de producción a 130 eV, que corresponde a la energía a la cual el recorrido esperado del electrón en agua es de $0,7 \mu\text{m}$.

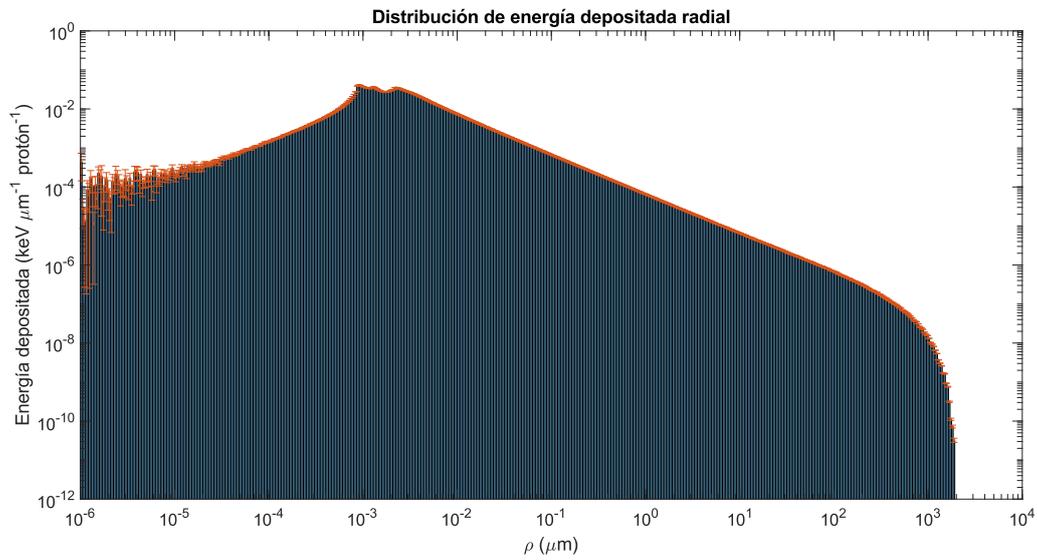


Figura A.10: Histograma de la distribución de energía depositada en función de la distancia radial ρ normalizada por protón simulado, para protones de 250 MeV en agua (Geant4-Penelope).

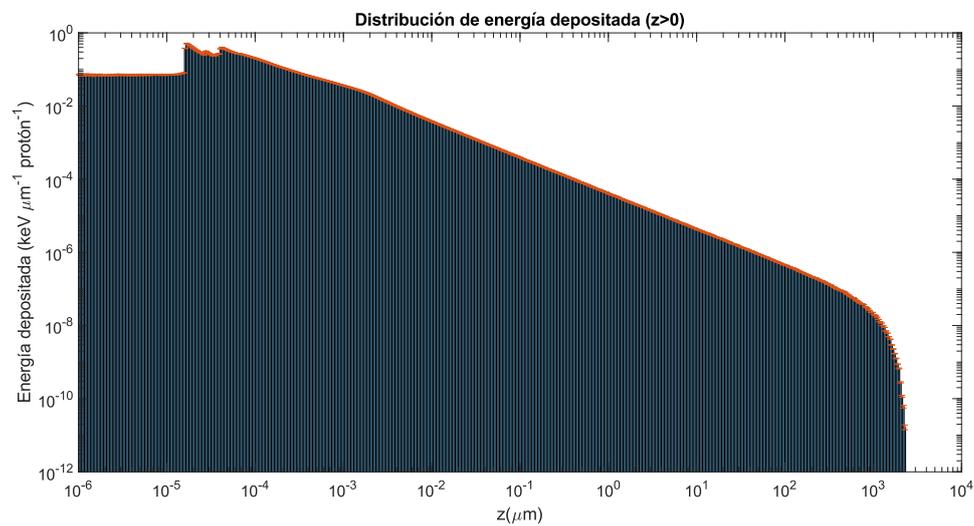


Figura A.11: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido positivo normalizada por protón simulado, para protones de 250 MeV en agua (Geant4-Penelope).

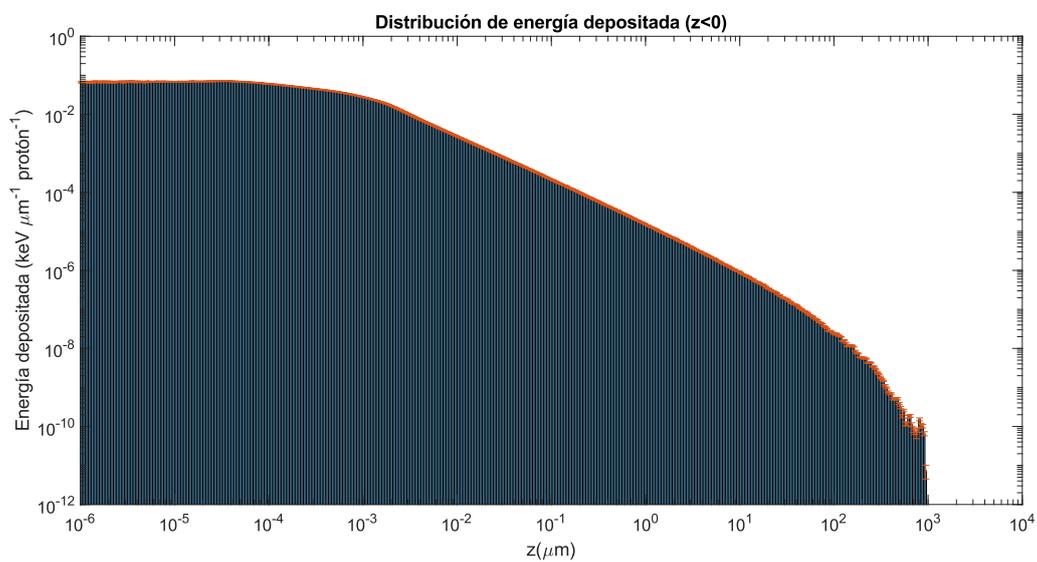


Figura A.12: Histograma de distribución de energía depositada en función de la distancia z en sentido negativo normalizada por protón simulado, para protones de 250 MeV en agua (Geant4-Penelope).