



FACULTAD DE FÍSICA

Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**IMPACTO DE LA FALTA DE EQUILIBRIO
ELECTRÓNICO EN MICRODOSIMETRÍA DE
PROTONES CALCULADA MEDIANTE
MONTECARLO**

María de los Ángeles García Flores

Dirigido por:

Dra. Anna L. Baratto Roldán

Dr. Miguel A. Cortés Giraldo

Doble Grado en Física y Matemáticas

Curso 2020-2021

*A mis padres,
por su apoyo incondicional.*

Resumen

En la actualidad, la radioterapia con protones o *protonterapia* es una de las técnicas más prometedoras en la lucha contra el cáncer, resultando ventajosa con respecto a la radioterapia convencional con fotones desde el punto de vista físico, ya que la curva de deposición de energía característica de los protones en profundidad permite concentrar la energía depositada en la zona del tumor, y desde el punto de vista radiobiológico, debido a que los protones presentan un patrón de deposición de energía a escala microscópica más denso, lo que suele determinar un daño más letal al ADN. La disciplina que estudia la distribución espacial de energía depositada en la materia irradiada a nivel microscópico, mediante magnitudes estocásticas, es la microdosimetría. Debido a su carácter estocástico, para el estudio de las distribuciones microdosimétricas se emplean herramientas de simulación basadas en métodos de Montecarlo. En particular, en este trabajo se simulan con el código Geant4-DNA haces de protones irradiando un volumen de agua líquida que consta de una zona central, en la que se disponen de forma aleatoria unos volúmenes esféricos virtuales denominados *sites*, en los que se miden las variables microdosimétricas, y unos márgenes exteriores, que permiten simular las partículas secundarias que pueden irradiar el *site*. Se trata de simulaciones muy costosas computacionalmente debido a su ineficiencia geométrica. Esto se podría mejorar disminuyendo los márgenes mencionados, pero entonces se perdería la configuración de *equilibrio electrónico* y podríamos dejar de tener un balance real de las partículas que irradian el *site*. Por ello, pretendemos estudiar el impacto que tiene la elección de márgenes de diferentes dimensiones para el volumen simulado (y, por tanto, la existencia o no de equilibrio electrónico) en las distribuciones microdosimétricas de interés.

El presente trabajo se divide en 4 capítulos. El Capítulo 1 presenta los fundamentos físicos de la protonterapia, seguido de una descripción de los efectos biológicos relevantes y magnitudes usadas para su estimación. A continuación, se presta especial atención a los formalismos de la microdosimetría y a sus magnitudes más relevantes, finalizando el capítulo con una introducción a los métodos de Montecarlo. En el Capítulo 2 se describe la metodología seguida y se presentan las simulaciones realizadas. En el Capítulo 3 se exponen los resultados de las simulaciones, así como la discusión de los mismos. Por último, el Capítulo 4 incluye las conclusiones y mejoras futuras de este proyecto.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Principios físicos de la radioterapia con protones	3
1.1.1. El poder de frenado y el pico de Bragg	4
1.1.2. Rango y dispersión de energía	6
1.2. Efectos biológicos de la radiación	7
1.2.1. Dosis absorbida y daño por radiación	7
1.2.2. Curvas de supervivencia y Eficacia Biológica Relativa	9
1.3. Microdosimetría	11
1.3.1. Modelo Cinético Microdosimétrico	13
1.4. Simulaciones Montecarlo	14
1.4.1. GEANT4	15
1.5. Objetivos y motivación del trabajo	15
2. Metodología	17
2.1. Descripción de la geometría	17
2.2. Descripción del algoritmo	18
2.3. Descripción de las variables medidas	20
2.3.1. Interés de las variables medidas	21
2.4. Descripción de las simulaciones	22
3. Resultados y discusión	25
3.1. Serie 1	26
3.2. Serie 2	31
4. Conclusiones	40
Bibliografía	42

Capítulo 1

Introducción

Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer está entre las dos principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países con un alto Índice de Desarrollo Humano (IDH), y se espera que su incidencia aumente un 70% en las próximas dos décadas [1]. Por ello, desarrollar tratamientos eficaces, precisos y seguros supone un gran reto para la ciencia.

Existen diferentes tipos de tratamiento, entre los que destacan la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Si el tumor es operable, la cirugía es la opción preferible, ya que elimina directamente todo el tejido canceroso. La quimioterapia, en cambio, es un tratamiento sistémico que emplea fármacos para destruir las células de rápido crecimiento, como las cancerosas. Se trata de un tratamiento agresivo para los pacientes, ya que también afecta a las células sanas, lo que provoca efectos secundarios importantes. Por último, la radioterapia es una técnica que emplea radiación ionizante para dañar o destruir las células cancerosas.

La radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer, ya que cerca del 70% de los pacientes diagnosticados reciben terapia de radiación curativa o paliativa, la mayoría de las veces realizados con haces de fotones o electrones [2]. No obstante, existen situaciones en las que la radioterapia con fotones no es suficiente debido a que el tumor está localizado cerca de órganos de riesgo, los cuales podrían recibir una dosis de radiación superior a su tolerancia. La necesidad de soluciones clínicas para tratar estos casos ha estimulado, en los últimos veinte años, un creciente entusiasmo en el uso de haces de partículas cargadas pesadas para la radioterapia, constituyendo lo que se conoce como *hadronterapia*. Las más usadas son protones e iones de carbono [3].

El uso radioterapéutico de haces de protones se propuso por primera vez en 1946 [4]. Dicho interés proviene de las propiedades físicas de la interacción de partículas cargadas pesadas con la materia, especialmente su curva característica de deposición de energía al penetrar en un medio, más favorable a la hora de concentrar la energía depositada en la zona del tumor que otros tipos de radiación (ver Figura 1.1).

En este trabajo se simulan haces de protones incidiendo sobre un volumen de agua con márgenes de dimensiones variables, a fin de estudiar la dependencia entre la dimensión de dichos márgenes, que determina la existencia o inexistencia de equilibrio electrónico, y las cantidades microdosimétricas de interés. El objetivo y motivación del trabajo se describen de forma detallada al final de este capítulo, en la Sección 1.5, siendo el propósito de esta introducción establecer el marco teórico necesario para el correcto entendimiento del fundamento del trabajo.

En la primera sección de este capítulo se describen los fundamentos físicos de la radioterapia con protones o *protonterapia*, detallando los mecanismos de interacción entre protones y materia, así como las principales características de la distribución de energía depositada en profundidad. A continuación, se exponen las bases radiobiológicas, incluyendo la descripción de los conceptos básicos de la dosimetría y de las principales magnitudes empleadas para cuantificar el daño inducido por la radiación en células y tejidos. En la siguiente sección se desarrollan las bases de la microdosimetría, cuya comprensión es necesaria para entender las cantidades microdosimétricas calculadas en este trabajo. Por último, se incluye una breve descripción de los métodos de Montecarlo aplicados en terapia de protones, métodos en los que se basan las simulaciones realizadas.

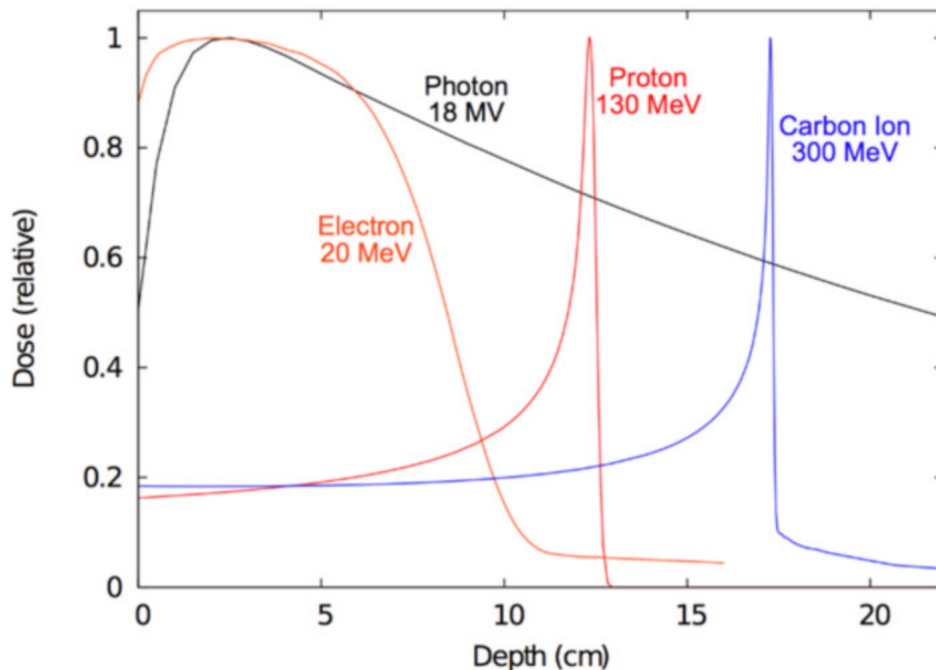


Figura 1.1: Distribuciones de dosis en función de la profundidad en agua para diferentes tipos de radiación (tomada de [5]).

1.1. Principios físicos de la radioterapia con protones

Los fenómenos asociados a la interacción de la radiación ionizante con la materia incluyen una gran variedad de mecanismos físicos, cuyo estudio es primordial para el desarrollo de nuevas técnicas y aplicaciones. El tipo de procesos que ocurren de forma predominante para cada tipo de radiación define su propagación a través de la materia y sus características de detección y distribución de energía depositada, así como sus efectos sobre los organismos biológicos. Los procesos más comunes que tienen lugar cuando las partículas cargadas o los fotones atraviesan materia se rigen por las interacciones electromagnéticas.

- **Partículas cargadas ligeras: electrones y positrones**

Las partículas cargadas ligeras interactúan con la materia mediante colisiones elásticas e inelásticas con los electrones atómicos y el núcleo. Las colisiones inelásticas con los electrones atómicos provocan la excitación e ionización de los átomos del medio cercanos a su trayectoria. Por otro lado, la interacción de los electrones con el campo coulombiano nuclear conlleva la deceleración de estos y la emisión de radiación de frenado o *bremsstrahlung*, relevante a altas energías. Además, los positrones tienen gran probabilidad de interactuar con un electrón del medio, aniquilándose y emitiendo dos fotones de aniquilación de unos 511 keV. En consecuencia, los electrones y positrones siguen trayectorias sinuosas, poco rectilíneas, y van frenándose por la emisión de radiación y por interacciones coulombianas [6].

- **Partículas cargadas pesadas: protones**

Los protones interactúan con la materia principalmente a través de las fuerzas de Coulomb entre su carga positiva y la carga negativa de los electrones del medio, de manera que excitan o ionizan el átomo [7], provocando posteriormente nuevas ionizaciones a medida que el electrón liberado se desplaza e interactúa con otros átomos vecinos. Dichos electrones secundarios se denominan *electrones* o *rayos δ* , electrones de alta energía arrancados por un protón incidente que producen una traza de ionización propia separada de la inicial del protón. En el proceso de ralentización, la mayoría de los protones viajan en una línea casi recta y no se observan desviaciones significativas de su trayectoria, ya que su masa en reposo es aproximadamente 2000 veces mayor que la de un electrón. En cambio, un protón que pasa cerca del núcleo atómico del material absorbente, cuya masa es mucho mayor, experimenta una interacción elástica repulsiva de Coulomb, que desvía al protón de su trayectoria original, mientras que el núcleo objetivo absorbe una pequeña cantidad de energía. Se trata de interacciones que ocurren con menor frecuencia y que solo juegan un pequeño papel hacia el final de la trayectoria del protón [8].

- **Fotones**

Los fotones son radiación indirectamente ionizante, es decir, transfieren su energía a electrones (y positrones) que son los que realmente ionizan. Los principales mecanismos de deposición de energía de los fotones en la materia son el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares [9].

- Efecto fotoeléctrico: toda la energía del fotón incidente es absorbida por un electrón ligado que queda libre. Predomina a bajas energías.
- Efecto Compton: parte de la energía del fotón incidente es absorbida por un electrón débilmente ligado que queda libre, mientras que el fotón se dispersa con una nueva dirección. Predomina a energías medias.
- Producción de pares: ocurre cuando la energía del fotón es al menos dos veces la masa en reposo del electrón, y el fotón se convierte en un par electrón-positrón en las proximidades de un núcleo. Conlleva la absorción total del fotón. Predomina a altas energías.

Por tanto, cuando un haz de fotones penetra en medio material, los fotones transmiten energía al medio, dispersándose o desapareciendo del haz, de manera que la intensidad del haz disminuye exponencialmente con la profundidad de penetración. La energía depositada crece al penetrar en el medio, debido a los electrones secundarios, y alcanza un máximo a una determinada profundidad que depende de la energía, tras el cual decrece exponencialmente (ver Figura 1.1).

En esta sección se discuten los principios físicos de la interacción de protones con la materia relevantes para aplicaciones terapéuticas. Los procesos que caracterizan el paso de estas partículas a través de la materia son fundamentalmente dos: pérdida de energía y desviación de la dirección original de la partícula, denominados generalmente como *stopping* y *scattering*, respectivamente.

1.1.1. El poder de frenado y el pico de Bragg

Como se ha mencionado anteriormente, la pérdida de energía de los protones en la materia se describe principalmente por sus colisiones electromagnéticas con los electrones atómicos del medio. La cantidad de energía transferida después de cada colisión es una fracción muy pequeña de la energía cinética de la partícula incidente. Sin embargo, dependiendo de la densidad de la materia que atraviesan los protones, el número de interacciones por unidad de longitud puede ser muy grande. Entonces es posible definir una pérdida de energía media, dE , por unidad de longitud recorrida por la partícula en el medio, dx , el denominado *poder de frenado* dE/dx . El poder de frenado total incluye

un término de colisiones electromagnéticas con los electrones atómicos, otro relativo a las colisiones con el núcleo y el término correspondiente al bremsstrahlung. Sin embargo, para el caso de protones con energías del orden de varios MeV, predomina el poder de frenado electrónico, dado por la fórmula de Fano [10], la versión relativista de la fórmula de Bethe [11] y Bloch [12]:

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

donde Z_t y Z_p denotan los números atómicos del blanco y el proyectil (en nuestro caso, protones), m_e y e son la masa y la carga del electrón, $\beta = v/c$, donde v es la velocidad de la partícula y c es la velocidad de la luz e $\langle I \rangle$ es el potencial medio de ionización del material del material. Los factores C y δ representan la corrección de apantallamiento y la corrección de efecto de densidad, respectivamente.

Se pueden hacer algunas consideraciones interesantes al observar las dependencias entre la pérdida de energía en el proyectil y las características del mismo presentes en la Ecuación (1.1). Por un lado, dE/dx es inversamente proporcional al cuadrado de la velocidad de la partícula incidente y directamente proporcional al cuadrado de su carga, y no depende de la masa del proyectil. Además, se puede comprobar que dE/dx es proporcional a la densidad del material. De este modo, la energía depositada por la partícula incidente es pequeña a altas velocidades y aumenta considerablemente a medida que disminuye su velocidad. Es por ello que la deposición de energía de las partículas cargadas aumenta con la profundidad de penetración, ya que la velocidad del ion va disminuyendo dentro de la materia, hasta que alcanza un máximo en una región denominada *pico de Bragg*, tras la cual la energía depositada disminuye abruptamente (Figura 1.1).

Dado que la posición del pico de Bragg en función de la profundidad aumenta con la energía cinética de la partícula incidente, es posible apuntar a una región bien definida a cierta profundidad en el cuerpo, ajustando la posición del pico de Bragg mediante el ajuste de la energía del haz. 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, al tiempo que se preservan los tejidos circundantes.

Hasta ahora, la pérdida de energía de los protones se ha descrito de forma aproximada partiendo de la hipótesis de que un protón pierde energía a lo largo de una trayectoria lineal y que la pérdida de energía es continua. Sin embargo, la absorción de esta energía se produce de forma localizada y en un volumen tridimensional, y las fluctuaciones aleatorias en la localización y el tamaño de los eventos de ionización primaria, así como el aporte de los rayos δ , dan lugar a una traza de ionización de protones con una estructura tridimensional irregular (ver Figura 1.2). La máxima transferencia de energía posible a

un rayo δ ($E_{\text{máx}}^\delta$) tras la colisión de un protón con un electrón estacionario no ligado es:

$$E_{\text{máx}}^\delta = 2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 \left[1 + 2\gamma \frac{m_e}{M} + \left(\frac{m_e}{M} \right)^2 \right]^{-1}, \quad (1.2)$$

donde M es la masa del protón y $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$. Por otro lado, la distancia máxima recorrida por los electrones secundarios ($R_{\text{máx}}^\delta$) puede calcularse mediante una ecuación semi-empírica desarrollada por Tabata et al. [13]. No obstante, incluso en el caso de protones muy energéticos (en el contexto de la hadronterapia), los electrones secundarios no adquieren la energía suficiente para alejarse más de unos milímetros de la traza del protón.

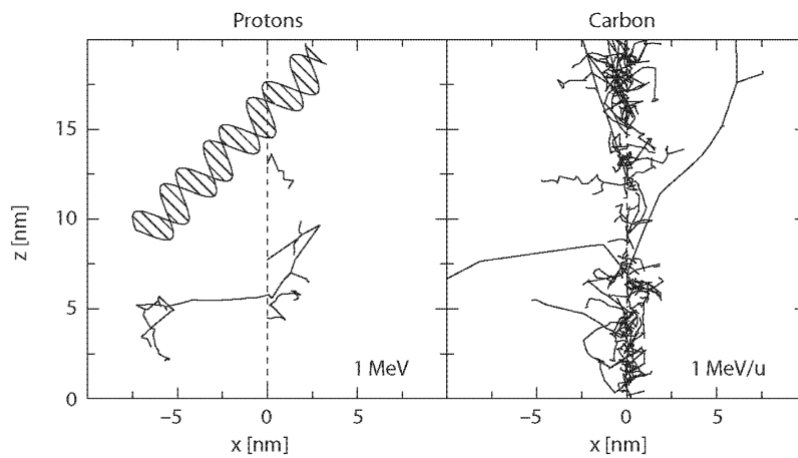


Figura 1.2: Simulación de la emisión de electrones δ debido a protones (izquierda) e iones de carbono (derecha) al penetrar en agua. La línea discontinua en $x = 0$ representa la trayectoria de los iones primarios, mientras que las líneas continuas representan las trayectorias de electrones secundarios individuales (tomada de [14]).

1.1.2. Rango y dispersión de energía

Un aspecto clave de la terapia de protones es el conocimiento preciso del alcance o *rango* del haz, que se define como la longitud media del camino recorrido por el protón dentro del material. Debido a que la pérdida de energía tiene una naturaleza estadística, la longitud del camino recorrido por las partículas del haz sigue una distribución aproximadamente gaussiana, siendo el rango la media de esta (ver Figura 1.3). Como la trayectoria de la mayoría de los protones en la materia es casi una línea recta, en ocasiones se considera la longitud de la trayectoria proyectada, el *rango proyectado*.

Desde un punto de vista teórico, el rango $R(E_0)$ de una partícula incidente con energía E_0 puede calcularse integrando la fórmula de Bethe y Bloch como sigue:

$$R(E_0) = \int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE. \quad (1.3)$$

Sin embargo, para una partícula determinada, la longitud de la trayectoria o, equivalentemente, la pérdida de energía por unidad de longitud de trayectoria no será, en general, igual a su valor medio, debido a las fluctuaciones estadísticas en el número de colisiones y en la energía perdida por cada protón, lo que da lugar a un ensanchamiento del pico de Bragg. Se trata de la dispersión de la energía perdida por los protones en la dirección longitudinal. Por otro lado, la dispersión de energía perdida en la dirección transversal se debe principalmente a las colisiones elásticas de Coulomb entre las partículas incidentes y los núcleos blanco. De esta manera, mientras que la profundidad del pico de Bragg depende de la energía inicial de la partícula, su anchura está modulada por la dispersión de energía depositada tanto en la dirección longitudinal como en la transversal.

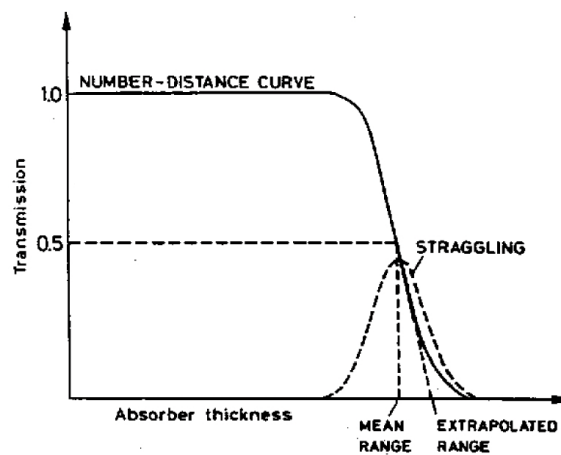


Figura 1.3: Experimentalmente, el alcance puede determinarse midiendo la relación entre las partículas transmitidas y las incidentes (I_0/I), procedentes de un haz monoenergético y colimado que incide sobre diferentes espesores del mismo material. La distribución de rangos tiene una forma aproximadamente gaussiana (tomada de [15]).

1.2. Efectos biológicos de la radiación

Una vez estudiados los mecanismos de interacción entre las partículas incidentes y el medio que atraviesan, así como las características principales de la distribución de la energía depositada en profundidad, cabe plantearse el efecto biológico de la radiación sobre las células y tejidos. A continuación, se presentan magnitudes cuyo objetivo es cuantificar el daño inducido por la radiación.

1.2.1. Dosis absorbida y daño por radiación

Una de las magnitudes más importantes en radioterapia es la *dosis absorbida* D , que viene dada por:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}, \quad (1.4)$$

donde $d\bar{\epsilon}$ es la energía media impartida por la radiación ionizante a la materia de masa dm . La *energía impartida*, ϵ , a la materia en un volumen determinado es la suma de todas las deposiciones de energía en el volumen,

$$\epsilon = \sum_i \epsilon_i. \quad (1.5)$$

Se denota por ϵ_i a la energía depositada en una única interacción i , dada por

$$\epsilon_i = \epsilon_{in} - \epsilon_{out} + Q, \quad (1.6)$$

donde ϵ_{in} es la energía de la partícula ionizante incidente (excluyendo la energía en reposo), ϵ_{out} es la suma de las energías de todas las partículas ionizantes cargadas y no cargadas que salen de la interacción (excluyendo la energía en reposo) y Q el cambio en las energías en reposo del núcleo y de todas las partículas elementales que intervienen en la interacción ($Q > 0$: disminución de la energía en reposo; $Q < 0$: aumento de la energía de reposo) [16]. Su unidad en el Sistema Internacional es el Gray (Gy), donde $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$.

La dosis absorbida, sin embargo, no es suficiente para determinar unívocamente el efecto biológico de los diferentes tipos de radiación. El hecho de que distintos tipos de radiación, a igualdad de dosis, provoquen distintos niveles de daño biológico se debe a las diferencias en el patrón de deposición de energía a nivel microscópico de distintos tipos de partículas [17]. Una magnitud física que busca describir esas diferencias en el patrón de deposición de energía es la *Transferencia Lineal de Energía* o LET.

La LET, L_Δ , de un material, para partículas cargadas de un tipo y energía determinados, viene dada por

$$L_\Delta = \frac{dE_\Delta}{dl}, \quad (1.7)$$

donde dE_Δ es el promedio de energía perdida por las partículas cargadas debido a las interacciones electrónicas al atravesar la distancia dl , sin contar la contribución media a la misma de los electrones secundarios cuya energía cinética inicial es mayor que Δ . La LET, L_Δ , también puede expresarse como $L_\Delta = S_{el} - (dE_{ke,\Delta}/dl)$, donde S_{el} es el poder de frenado electrónico y $dE_{ke,\Delta}$ es la suma media de las energías cinéticas iniciales mayores que Δ de todos los electrones liberados por la partícula cargada al atravesar una distancia dl . Si no se impone un límite de energía, la LET no restringida, L_∞ , es igual a S_e [16]. Suele expresarse en $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$.

Las partículas de alta LET (neutrones, partículas alfa e iones pesados) presentan una elevada densidad de ionización respecto a las partículas de baja LET (protones, electrones y fotones), teniendo una mayor probabilidad de emisión de electrones δ (ver Figura 1.2). En consecuencia, las partículas de baja LET causan menor daño a las células que las partículas altamente ionizantes: mientras que las partículas con bajo poder de ioniza-

ción normalmente solo son capaces de romper una de las hebras del ADN, las partículas altamente ionizantes tienen una mayor probabilidad de romper ambas hebras del ADN, siendo este tipo de daño mucho más difícil de reparar por la célula [8].

1.2.2. Curvas de supervivencia y Eficacia Biológica Relativa

Una manera habitual de analizar los diferentes efectos de los fotones y los iones ligeros sobre la materia viva es mediante curvas de supervivencia celular. Dichas curvas describen la relación entre la dosis física y la porción de células que sobrevive, entendiendo sobrevivir como mantener la integridad reproductiva.

Las curvas de supervivencia suelen presentar la fracción de supervivencia, en escala logarítmica, frente a la dosis, en escala lineal, como se muestra en la Figura 1.4. Cualitativamente, la forma de la curva de la figura puede describirse en términos sencillos:

- Para la radiación de baja LET, la curva de supervivencia comienza con una pendiente inicial finita, se va curvando a medida que aumenta la dosis y finalmente adopta una forma lineal para dosis muy altas.
- Para radiaciones de alta LET, la curva de supervivencia celular es prácticamente lineal en todo el rango de dosis.

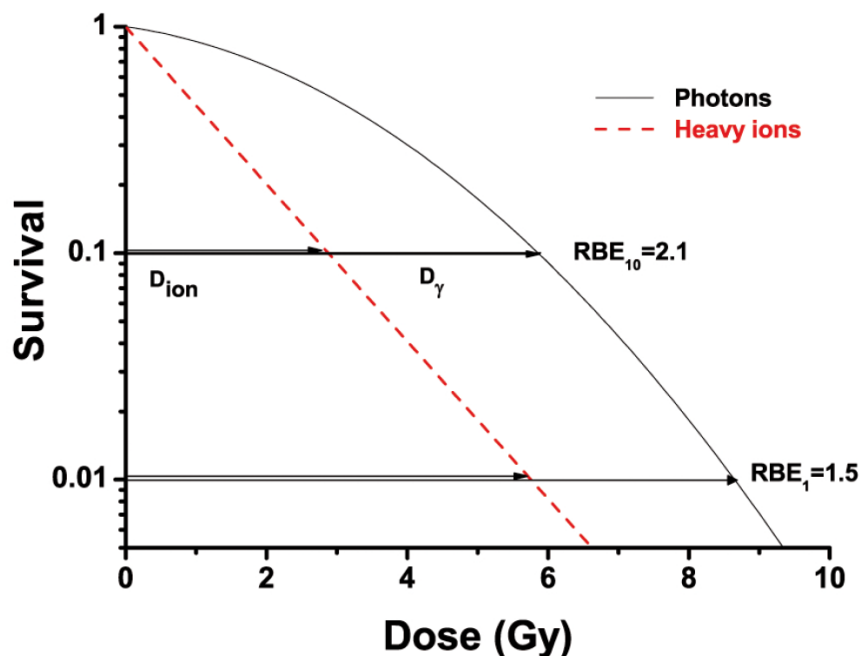


Figura 1.4: Curva de supervivencia para fotones (línea negra sólida) e iones (línea roja discontinua), y determinación de la RBE a un nivel de supervivencia del 10% y del 1% (tomada de [18]).

Por lo tanto, la forma más común de parametrizar la curva de supervivencia celular es mediante una función exponencial, teorizada en el marco del modelo *Lineal Cuadrático* (LQ):

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2), \quad (1.8)$$

donde S es la fracción de supervivencia, D la dosis absorbida y α y β parámetros determinados experimentalmente. El cociente α/β determina el “codo” de la curva de supervivencia, es decir, la sensibilidad a la radiación. Expresando la Ecuación (1.8) como

$$\ln S = -\alpha D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right) \quad (1.9)$$

se aprecia que un valor más alto de α/β implica un menor peso del término de la dosis al cuadrado y, por tanto, un menor “codo”, lo que probablemente indica una menor probabilidad de reparación del daño. Las curvas dosis-respuesta de la radiación de protones presentan un mayor α/β que las correspondientes a radiación de fotones. Este efecto es más pronunciado a bajas energías de protones y, en concreto, α suele aumentar con el incremento del LET [19].

Como se ha mencionado en la Sección 1.2.1, los efectos biológicos de la radiación no pueden predecirse únicamente mediante la dosis absorbida. Para tener en cuenta los diferentes efectos biológicos inducidos por diferentes tipos de radiación para una misma dosis física, se ha definido el coeficiente de *Eficacia Biológica Relativa* (RBE): la razón entre la dosis de una radiación de referencia (normalmente ^{60}C , rayos γ o rayos X) y la dosis de la radiación bajo estudio, necesarias para producir el mismo efecto biológico (isoeffecto),

$$\text{RBE} = \frac{D_{\text{ref}}}{D_{\text{test}} \Big|_{\text{iso}}}. \quad (1.10)$$

La RBE depende de diversos factores como la dosis, la LET, el α/β o el nivel de efecto elegido, que puede variar mucho en función del sistema biológico considerado, lo cual imposibilita la definición de un único valor de dicha magnitud para un tipo de radiación en particular, viéndose limitada, por tanto, su utilidad. En cuanto a la dependencia con la LET, se tiene que en general, para iones ligeros, la RBE aumenta a medida que aumenta la LET hasta que llega a un máximo, y luego disminuye debido a un efecto de saturación para valores de LET superiores a $100 \text{ keV} \mu\text{m}^{-1}$ (Figura 1.5). Esto está relacionado con el hecho de que, para una LET muy alta, el recorrido de una sola partícula es suficiente para reducir la probabilidad de supervivencia de la célula, haciendo innecesarias más ionizaciones, lo que conduce a un efecto de “sobrecarga” y a una disminución del RBE con el aumento de la LET. En el caso de los protones, la RBE máxima se produce a energías de protones extremadamente bajas y se puede suponer una relación lineal entre la RBE y la LET [19].

La posición del máximo de RBE también está influenciada por el tipo de partícula, desplazándose hacia valores de LET más altas para partículas más pesadas. La razón está en los distintos patrones de deposición de energía a nivel microscópico de las partículas, lo que se conoce como *estructura de traza*. La LET es un parámetro macroscópico que no tiene en cuenta la estructura de traza, por lo que no es muy adecuado para describir la energía realmente depositada en los volúmenes subcelulares.

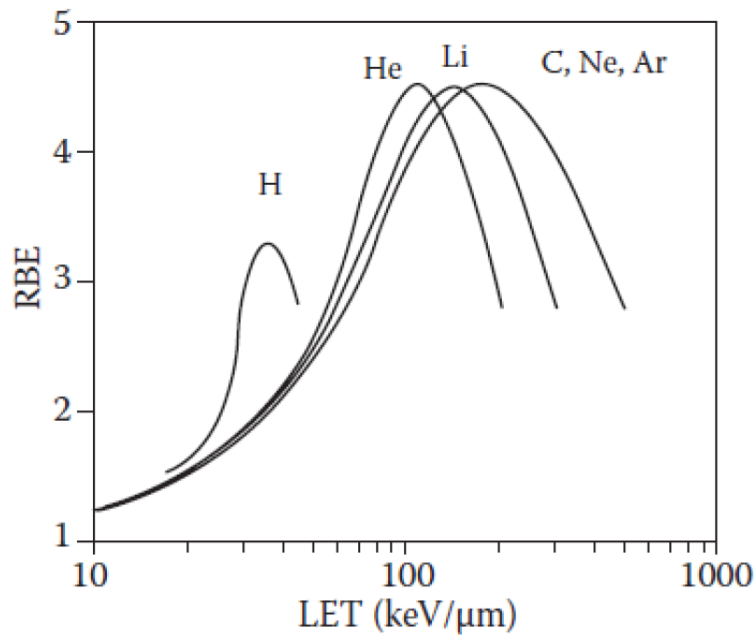


Figura 1.5: RBE en función de la LET para distintos tipos de partículas cargadas. En el caso de los protones (H), la RBE máxima se produce a energías de mucho más bajas que para los iones más pesados (tomada de [20]).

1.3. Microdosimetría

Para estudiar las fluctuaciones de las deposiciones de energía en las trazas de las partículas cargadas, y la eficacia biológica resultante de la radiación, Rossi y colaboradores introdujeron los formalismos de la *microdosimetría* [21–23]. La microdosimetría postula que el efecto biológico de la radiación está determinado por la cantidad de energía depositada en ciertas estructuras celulares sensibles llamadas *sites*. Las magnitudes microdosimétricas básicas son la *energía impartida*, ϵ , variable estocástica definida en la Sección 1.2.1, la *energía específica*, z y la *energía lineal*, y , definidas en un “site” S de una determinada forma y tamaño, que suele tener dimensiones de micras [24].

La energía específica, z , está directamente relacionada con la energía impartida y se define como:

$$z = \frac{\epsilon}{m}, \quad (1.11)$$

donde m es la masa del *site*. La energía específica puede considerarse como el análogo microscópico estocástico de la dosis absorbida, y se mide también en Gy.

La energía lineal y , la cual se puede considerar como el análogo estocástico de la LET, se define como el cociente entre la cantidad de energía depositada en un determinado *site* por un único evento de deposición de energía, ϵ_s , y la longitud media de cuerda, \bar{l} , en el *site*.

$$y = \frac{\epsilon_s}{\bar{l}}, \quad (1.12)$$

La longitud de cuerda l es una cantidad estocástica y representa la longitud de la traza de una partícula dentro de un *site*.

Un concepto importante en microdosimetría es el de *evento* en un *site*, definido como la deposición de energía debida a partículas que están estadísticamente correlacionadas; por ejemplo, una partícula cargada y todos los electrones secundarios generados por su interacción con la materia. La *distribución de eventos individuales* $f(\epsilon_s)$ de la energía impartida se define como la distribución de energía depositada en el *site* por exactamente un evento:

$$f(\epsilon_s) = \frac{N_{\epsilon_s, d\epsilon_s}}{N}, \quad (1.13)$$

donde $N_{\epsilon_s, d\epsilon_s}$ es el número de eventos con energía impartida en el intervalo $[\epsilon_s, \epsilon_s + d\epsilon_s]$, y N es el número total de eventos.

El valor esperado de ϵ_s por la distribución de probabilidad $f(\epsilon_s)$ se denomina *energía impartida por evento promediada en frecuencia* $\bar{\epsilon}_{sF}$, y viene dada por:

$$\bar{\epsilon}_{sF} = \int_0^{\infty} \epsilon_s f(\epsilon_s) d\epsilon_s. \quad (1.14)$$

En el ámbito de la radiobiología, también es útil considerar la *distribución ponderada* o *distribución en dosis* $d(\epsilon_s)$ de la energía impartida por evento, donde la contribución de cada evento está ponderada en función de la energía que deposita:

$$d(\epsilon_s) = \frac{\epsilon_s f(\epsilon_s)}{\bar{\epsilon}_{sF}}. \quad (1.15)$$

El valor esperado de ϵ_s por la distribución de probabilidad $d(\epsilon_s)$ se denomina *energía impartida por evento promediada en dosis* $\bar{\epsilon}_{sD}$, y viene dada por:

$$\bar{\epsilon}_{sD} = \int_0^{\infty} \epsilon_s d(\epsilon_s) d\epsilon_s = \frac{1}{\bar{\epsilon}_{sF}} \int_0^{\infty} \epsilon_s^2 f(\epsilon_s) d\epsilon_s = \frac{\overline{\epsilon_{sF}^2}}{\bar{\epsilon}_{sF}}. \quad (1.16)$$

A partir de la Ecuación (1.16) es posible relacionar ambas medias a través de:

$$\bar{\epsilon}_{sD} = \bar{\epsilon}_{sF} + \frac{\sigma_{\epsilon_s}^2}{\bar{\epsilon}_{sF}}, \quad (1.17)$$

donde $\sigma_{\epsilon_s}^2$ es la varianza de $f(\epsilon_s)$.

Dado que $\epsilon_s = z_s \cdot m = y \cdot \bar{l}$, donde $z_s = \epsilon_s/m$ es la energía específica de un solo evento, las energías específica y lineal promediadas en dosis y frecuencia pueden definirse de forma análoga:

$$\bar{z}_{sD} = \frac{\overline{z_{sF}^2}}{\bar{z}_{sF}}, \quad \bar{y}_D = \frac{\overline{y_F^2}}{\bar{y}_F}. \quad (1.18)$$

1.3.1. Modelo Cinético Microdosimétrico

Una de las principales ventajas de la teoría microdosimétrica es que permite el cálculo de la RBE desde un enfoque microscópico mediante el Modelo Cinético Microdosimétrico (MKM) [25–27].

En el MKM, el núcleo de una célula puede dividirse en una serie de volúmenes microscópicos llamados *dominios*, que son equivalentes a los *sites* físicos descritos por la microdosimetría teórica. El postulado principal del modelo afirma que el número medio de lesiones letales L en un dominio para una energía específica z sigue una relación cuadrático-lineal con la energía específica [27]:

$$L = A\bar{z} + B\bar{z}^2 \quad (1.19)$$

donde A y B son parámetros dependientes del dominio.

Para radiaciones de baja LET, como los protones, puede suponerse que las lesiones letales siguen una distribución de Poisson y se obtiene la siguiente relación para el número medio de lesiones letales en un núcleo L_n y la fracción de supervivencia S :

$$L_n = NL = N(A\bar{z} + B\bar{z}^2) = -\ln S = (\alpha_0 + \beta_0\bar{z}_{sD})D + \beta_0D^2, \quad (1.20)$$

donde N es el número de dominios del núcleo, $\alpha_0 = NA$ y $\beta_0 = NB$ son parámetros independientes de la LET y representan los parámetros α y β del modelo Lineal Cuadrático en el límite LET = 0, D es la dosis absorbida y \bar{z}_{sD} es la energía específica promediada en dosis por evento. Sabiendo que las cantidades microdosimétricas para un solo evento z_s e y están relacionadas por $z_s = (\bar{l}/m)y$ y asumiendo un dominio esférico, para una radiación general de tipo R se tiene que:

$$\alpha_R = \alpha_0 + \beta_0 \left(\frac{\bar{y}_D}{\rho\pi r_d^2} \right), \quad (1.21)$$

donde ρ y r_d son la densidad y el radio del dominio. Para el caso de los protones, la Ecuación (1.21) puede utilizarse como un estimador de los parámetros del modelo LQ.

1.4. Simulaciones Montecarlo

Las simulaciones por métodos de Montecarlo son una herramienta esencial en la terapia de partículas, ya que permiten la simulación precisa de unas condiciones experimentales determinadas, lo que posibilita crear escenarios potenciales que son difíciles de reproducir experimentalmente, como es el caso de un paciente que está siendo tratado con terapia de partículas. El objetivo principal de estas simulaciones en radioterapia es la predicción de la distribución de la dosis administrada al paciente, aunque también constituyen una poderosa herramienta para estudiar la física de los haces de protones, estimar la distribución de dosis ambiental por toda la sala de tratamiento o incluso para el diseño de los componentes del cabezal del acelerador de protones empleado [19].

Las técnicas de Montecarlo son métodos numéricos que utilizan números aleatorios para resolver problemas matemáticos. La estructura básica del método es sencilla: en primer lugar, se muestrea un número aleatorio a partir de una función de densidad de probabilidad de la magnitud de interés; a continuación, este procedimiento se repite un número N de veces para que los resultados de las simulaciones sean estadísticamente independientes; finalmente, el valor de la cantidad de interés se calcula como el valor medio de los resultados obtenidos, con un error proporcional a $1/\sqrt{N}$, como se deduce del *Teorema Central del Límite* [28].

Estas técnicas pueden utilizarse para simular interacciones físicas paso a paso. La simulación de la traza de una partícula comienza con el muestreo de un número de eventos a partir de una distribución de partida. A continuación, se simula el paso de la partícula a través de una geometría y un material bien definidos, tomando muestras aleatorias de una o varias distribuciones de probabilidad en cada paso, para elegir cómo interactúa la partícula de acuerdo con las leyes de la física. Este procedimiento se conoce como *tracking*. Existen dos métodos principales en el desarrollo de códigos Montecarlo para el *tracking* de partículas cargadas:

- ***Historias condensadas***

En los algoritmos de este método, la trayectoria de una partícula se segmenta en pasos discretos en los que se condensan las pérdidas de energía y los cambios de dirección. Por lo tanto, al final de cada paso, el ángulo de dispersión de la partícula y la energía transferida a los materiales circundantes se determinan mediante métodos estocásticos basados en las probabilidades de interacción de los procesos físicos pertinentes. Por lo general, se define un tamaño de paso máximo, hasta el cual se supone una pérdida de energía continua y un determinado ángulo de dispersión múltiple de Coulomb.

- **Historias no condensadas o *Track structure***

En este método las interacciones se simulan tal y como ocurren en el mundo real, colisión a colisión, siguiendo un modelo explícito de cada interacción. Esta técnica es muy relevante a escala microscópica, pero consume mucho tiempo, por lo que suele aplicarse por debajo de un determinado umbral de energía.

1.4.1. GEANT4

Uno de los principales códigos de Montecarlo empleados en investigaciones en radioterapia es GEANT4 (*Geometry ANd Tracking*). Este código es capaz de simular el transporte de partículas de cualquier tipo en un rango de energía de 250 keV a 10 TeV. Es especialmente potente en la reproducción de geometrías complejas y puede utilizarse tanto en aplicaciones de física de altas energías como de física médica [29–31].

En particular, este trabajo se empleará una extensión de GEANT4: GEANT4-DNA. Este código contiene procesos para la modelización del daño biológico inducido por la radiación ionizante a escala del ADN. En GEANT4-DNA, los procesos incluidos simulan interacciones físicas en agua líquida mediante algoritmos basados en el método de *track structure* hasta la escala de eV, aunque las interacciones nucleares se simulan individualmente debido a que las condiciones dinámicas del proyectil y blanco cambian tanto que no procede incluirlas en esta clasificación de *historias condensadas* o *track structure* [32–35].

1.5. Objetivos y motivación del trabajo

Un concepto de especial importancia práctica en el ámbito de la medicina nuclear y la radiobiología es el *equilibrio electrónico*. En el caso de la terapia con protones, existe equilibrio electrónico intra-traza en un volumen V si por cada electrón secundario de una energía determinada que entra en V , sale otro de las mismas características [36]. Si separamos, en la energía impartida ϵ , la contribución de los protones (proyectil) de la contribución de los electrones secundarios que generan,

$$\epsilon = E_{in}^p - E_{out}^p + E_{in}^e - E_{out}^e + \Sigma Q, \quad (1.22)$$

donde E_{in}^p es la energía de los protones que entran en el volumen V y E_{out}^p la de los que salen, E_{in}^e la energía de los electrones secundarios que entran en V y E_{out}^e la de los salientes, y ΣQ es la energía neta derivada de la masa en reposo creada o destruida, entonces la condición de equilibrio electrónico viene dada por

$$E_{in}^e = E_{out}^e. \quad (1.23)$$

De esta forma, la energía impartida queda como $\epsilon = E_{in}^p - E_{out}^p + \Sigma Q$.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar cómo afecta la falta de equilibrio electrónico al cálculo de las cantidades microdosimétricas referidas anteriormente. Para ello, se realizan diversas simulaciones con GEANT4-DNA de haces de protones de diferentes energías que penetran en un volumen cúbico relleno de agua líquida con el fin de irradiar *sites* de un determinado diámetro. El volumen total consta de un volumen central, donde se colocan los *sites* de forma aleatoria, y unos márgenes laterales, necesarios para considerar las trazas de las partículas secundarias (principalmente, rayos δ) originadas por los protones incidentes. La importancia de estos márgenes reside en que la partícula primaria puede sufrir interacciones fuera del volumen asignado para los *sites*, cuyas partículas secundarias pueden penetrar en dicho volumen, por lo que si no se simularan estos márgenes no se tendría un balance real de la energía depositada en los *sites*. Por tanto, en principio los márgenes deben ser al menos iguales que el alcance máximo esperado para cualquier electrón secundario que se genere, aunque se trata de una configuración no óptima computacionalmente. Mediante la simulación de distintas dimensiones para los márgenes y la posterior comparación con lo obtenido para unos márgenes que garanticen el equilibrio electrónico, analizaremos el impacto de la falta de equilibrio electrónico a las cantidades microdosimétricas obtenidas, teniendo como objetivo obtener las dimensiones óptimas del volumen simulado.

Capítulo 2

Metodología

En este capítulo se describen las simulaciones que componen este trabajo, todas ellas llevadas a cabo con GEANT4-DNA, paquete específico del código de Montecarlo GEANT4, y se explica el algoritmo empleado. El propósito de las simulaciones es la obtención de varias variables microdosimétricas, cuya descripción e interés se detallan en esta sección.

2.1. Descripción de la geometría

La geometría empleada en las simulaciones se trata de un volumen cúbico de arista $2R_{max}$ compuesto por agua (ver Figura 2.1), donde $R_{m\acute{a}x}$ ha de cumplir la condición $R_{m\acute{a}x} \geq R_{m\acute{a}x}^{\delta}$ para garantizar la existencia de equilibrio electrónico, siendo $R_{m\acute{a}x}^{\delta}$ el alcance máximo de los rayos δ emitidos por los protones incidentes. En su interior se encuentra el *volumen de scoring* o de *colección de eventos*, un paralelepípedo central de dimensiones $2R_{m\acute{a}x} \times 2R_{m\acute{a}x} \times 2Z_s$ en el que se detectan y registran los puntos de transferencia de energía o *hits*, siendo Z_s función del diámetro del *site* considerado. El haz (traza roja en la Figura 2.1) se origina en la superficie del volumen cúbico y se desplaza a lo largo del eje z . Las magnitudes físicas de interés se miden en *sites* esféricos colocados al azar, con diámetros de $1 \mu\text{m}$ o $10 \mu\text{m}$. Estos *sites* no se simulan como volúmenes físicos, sino que se identifican virtualmente como regiones dentro del volumen de *scoring* gracias a algoritmos específicos para la selección de sus centros. En particular, en este trabajo se emplea el algoritmo de posicionamiento uniforme, descrito en la Sección 2.2.

Como el propósito de este trabajo es estudiar cómo afecta la falta de equilibrio electrónico a las cantidades microdosimétricas, se comienza simulando un volumen total igual al volumen de *scoring* ($r = 0$ en la Figura 2.1) y se va aumentando la zona de equilibrio electrónico externa en todas las direcciones un valor r en las simulaciones posteriores. De esta forma, comparando el valor de las variables microdosimétricas para cada simulación con lo obtenido cuando se tiene equilibrio electrónico, es posible “cuantificar” el impacto de la falta de equilibrio electrónico en microdosimetría.

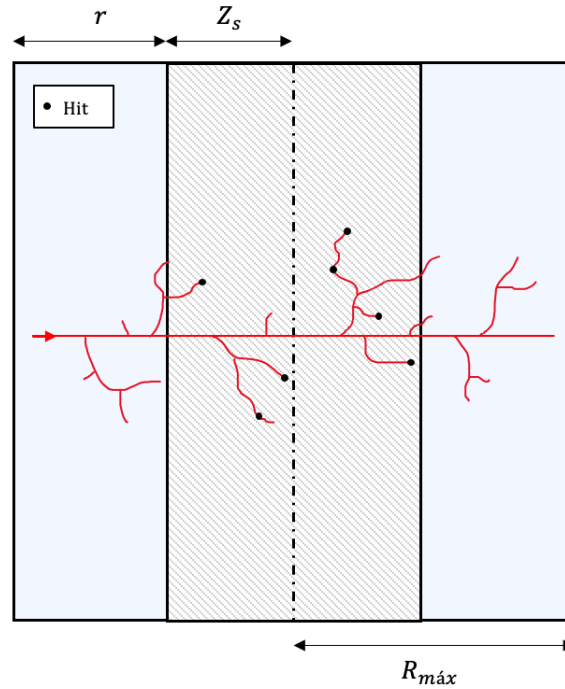


Figura 2.1: Esquema de la geometría utilizada para las simulaciones (proyección 2D). El protón primario (traza roja) se genera en la superficie del volumen cúbico de agua y se desplaza a lo largo del eje Z . Los puntos de transferencia de energía (*hits*) se registran en el centro del volumen (área sombreada), zona cuyo espesor (Z_s) varía en función del diámetro del *site*.

2.2. Descripción del algoritmo

La forma más intuitiva de registrar los eventos de deposición de energía en *sites* micrométricos a lo largo de la traza de un protón consiste en seleccionar de forma aleatoria el centro del *site*, \vec{P}_C , dentro de una región de interés, con una probabilidad uniforme, y considerar todos los puntos de transferencia de energía (*hits*) \vec{P}_{h_i} que estén a una distancia $|\vec{P}_{h_i} - \vec{P}_C| \leq d/2$ de él, siendo d el diámetro del *site*. Este método de muestreo, conocido como algoritmo de posicionamiento uniforme, es muy robusto y no está sujeto a ningún sesgo. Sin embargo, se trata de una técnica, en general, muy ineficiente, ya que la probabilidad de seleccionar volúmenes sin *hits* es bastante alta y aumenta para los *sites* más pequeños y para energías mayores.

Una alternativa más eficiente al algoritmo uniforme es el denominado algoritmo de posicionamiento pesado. En este caso, se elige aleatoriamente, con probabilidad uniforme, un punto de transferencia de energía \vec{P}_H de entre los *hits* de la traza simulada. Entonces, el centro del *site* \vec{P}_C se muestrea con una probabilidad uniforme en una esfera de radio $d/2$ y centro \vec{P}_H , es decir, a una distancia $|\vec{P}_C - \vec{P}_H| \leq d/2$. Por último, todos los puntos de transferencia de energía \vec{P}_{h_i} dentro de una distancia $|\vec{P}_C - \vec{P}_{h_i}| \leq d/2$ se consideran para el cálculo de las cantidades microdosimétricas en el *site*. De este modo, siempre

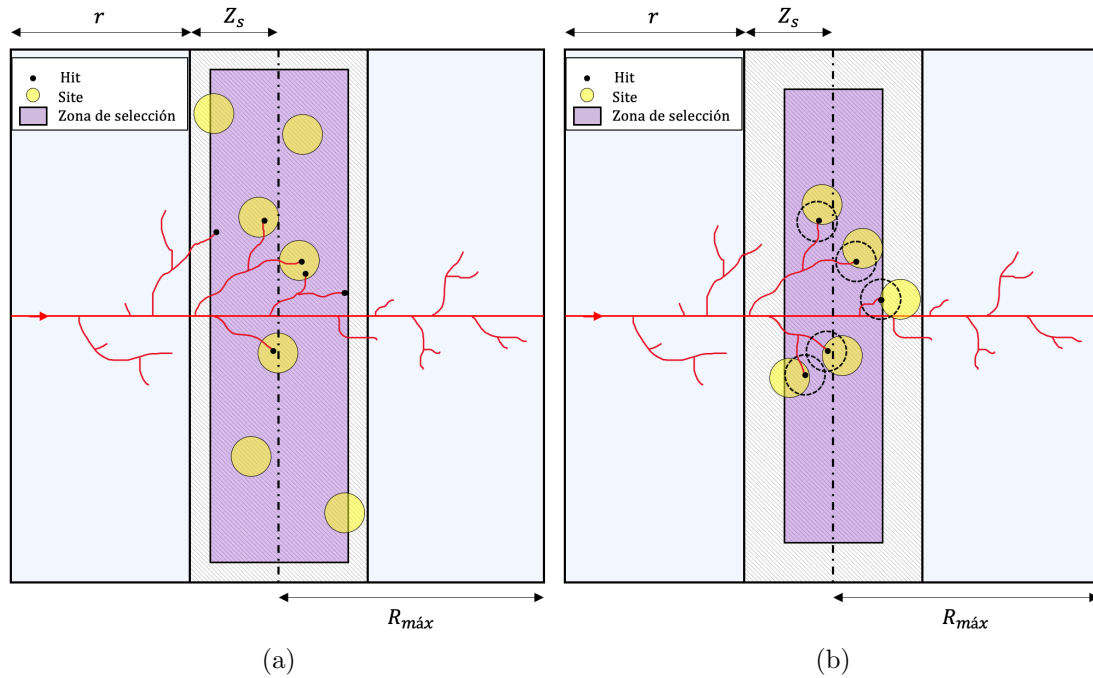


Figura 2.2: Representación gráfica del principio de funcionamiento del algoritmo de posicionamiento (a) uniforme y (b) pesado. El área sombreada morada representa la región de selección de los *hits*, en la que se disponen los centros de los *sites* (círculos amarillos), cuyos márgenes garantizan que el *site* se incluya en su totalidad en el volumen de *scoring* (área sombreada gris). En el caso del algoritmo de selección pesado, las líneas discontinuas representan la región de selección del centro del *site*.

se garantiza la presencia de un punto de transferencia de energía \vec{P}_H en el *site*, y se puede lograr una eficiencia de muestreo del 100 %. No obstante, debido a que este método está espacialmente sesgado hacia las regiones de alta densidad de *hits*, como se comprueba en [37], el algoritmo empleado en este trabajo es el algoritmo de posicionamiento uniforme, el cual está implementado en nuestro código Montecarlo desarrollado para el cálculo de cantidades microdosimétricas.

El principio de funcionamiento de ambos algoritmos se muestra en la Figura 2.2. En ambos casos se identifica una región de selección de *hits* (zona sombreada de color morado), en la que se encuentran \vec{P}_C y \vec{P}_H . Las dimensiones de esta región dependen del algoritmo de muestreo utilizado y del diámetro del *site*. La regla general es que hay que dejar un margen, tanto en la dimensión longitudinal como en la transversal, para garantizar que todos los *sites* seleccionados al azar estén siempre totalmente incluidos en el volumen de *scoring*. Para el muestreo aleatorio uniforme, este margen debe ser igual al radio del *site*, mientras que para el pesado es igual su diámetro.

2.3. Descripción de las variables medidas

Después de determinar las posiciones de los *sites*, se calculan dos cantidades principales: la energía total depositada en el *site* por evento, ϵ , y la energía total depositada por colisión individual del protón, ϵ_c . Mientras que el cálculo de ϵ es directo, ya que se trata de la suma de las energías depositadas en cada uno de los *hits* que se registran dentro del *site*, el cálculo de la energía depositada por colisión no puede realizarse directamente.

Para calcular la energía impartida al volumen sensible por cada colisión individual del protón, las partículas secundarias generadas por cada colisión deben ser identificadas de forma unívoca. Por ello, el código Montecarlo empleado permite identificar los electrones primarios eyectados por una colisión de un protón y les asigna una etiqueta distintiva igual a su número de identificación de traza durante la simulación Geant4. Gracias al algoritmo con el que Geant4 gestiona y ordena las nuevas partículas que se van liberando por sucesivas ionizaciones se puede asignar la misma etiqueta a todos los electrones secundarios subsiguientes creados por los rayos δ . De este modo, la energía depositada en el *site* por cada cascada de electrones provocada por los rayos δ producidos por ionización directa del protón originada en el *site* o entrando al *site* puede contabilizarse de forma independiente, como se representa gráficamente en la Figura 2.3.

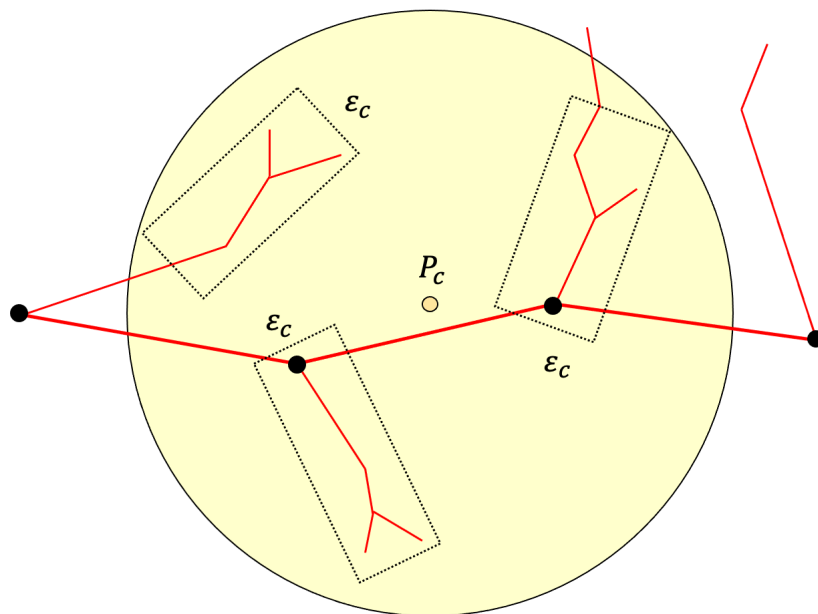


Figura 2.3: Representación esquemática del método de conteo empleado para la evaluación de la energía depositada por cada colisión individual del protón en el *site*, ϵ_c . El rayo δ primario generado por la colisión del protón se identifica y se le asigna una etiqueta distintiva, que luego heredan todos los electrones secundarios que genere. En el cálculo de ϵ_c solo se tienen en cuenta los eventos de deposición de energía que ocurren dentro del *site*, incluyendo los rayos δ que penetran desde el exterior (adaptado de [37]).

2.3.1. Interés de las variables medidas

Muchos de los efectos radiobiológicos de las radiaciones ionizantes se deben a la distribución espacial microscópica de la deposición de energía en los medios irradiados, cuya naturaleza estocástica se describe cuantitativamente con el formalismo de la microdosimetría. En consecuencia, en los últimos años varios estudios han recurrido al marco de la microdosimetría para abordar problemas como la caracterización de las distribuciones de LET de los haces de radioterapia y la determinación de su RBE. Estos estudios pretenden incluir la LET o LET *promediada en dosis* (L_D) como funciones objetivo a optimizar en la planificación del tratamiento [38, 39], aprovechando la dependencia monótona del RBE con la LET para los haces de protones clínicos.

El análogo microscópico de la LET se llama energía lineal y (ver Sección 1.3), y se trata de una cantidad estocástica que da cuenta de la energía impartida por unidad de longitud a un *site* por una partícula incidente y todos sus productos secundarios. Las distribuciones macroscópicas de LET y las distribuciones microscópicas de y pueden caracterizarse biológicamente por sus medias promediadas en dosis, \bar{L}_D e \bar{y}_D , que son especialmente relevantes cuando el haz incidente está compuesto por partículas de diferente LET. La diferencia entre estas dos distribuciones se debe a la dispersión de la energía perdida por los protones, ya que la energía real impartida al *site* está influida por los factores aleatorios número de colisiones a lo largo de la traza de la partícula dentro del *site* (cuerda) y la energía perdida en cada colisión ε_c , no considerados por la LET macroscópica. Dicha diferencia puede cuantificarse considerando el segundo momento de la distribución de energía impartida por colisión ε_c sobre el primero, δ_2 , el análogo a ε_c promediada en dosis $\bar{\varepsilon}_{cD}$ (ver Ecuación (1.17)):

$$\delta_2 = \bar{\varepsilon}_c + \frac{\sigma_{\varepsilon_c}^2}{\bar{\varepsilon}_c} \quad (2.1)$$

donde $\bar{\varepsilon}_c$ es el valor medio de la distribución de energía impartida por colisión y $\sigma_{\varepsilon_c}^2$ su varianza.

La descripción matemática que permite extraer la LET macroscópica promediada en dosis de un haz a partir de sus distribuciones microdosimétricas fue introducida por Kellerer [40–42], y establece la relación:

$$\bar{L}_D = \bar{y}_D \frac{\bar{l}_F}{\bar{l}_D} - \frac{\delta_2}{\bar{l}_D}, \quad (2.2)$$

siendo \bar{l}_F y \bar{l}_D la longitud de cuerda media promediada en frecuencia y en dosis, respectivamente, que se calculan de manera análoga a (1.18).

La Ecuación (2.2) establece un vínculo entre las cantidades macroscópicas y microscópicas cuando se cumple que las dimensiones del *site* son considerablemente menores que el

rango de las partículas, de manera que la LET pueda considerarse constante. Por tanto, para obtener la LET promediada en dosis de un determinado haz hemos de evaluar las cantidades microdosimétricas \bar{y}_D , δ_2 y las distribuciones de longitud de cuerda, operación que puede llevarse a cabo mediante simulaciones de Montecarlo con el algoritmo *track structure* de Geant4. En particular, en este trabajo se ha simulado la distribución de energía impartida por colisión individual del protón incidente, necesaria para obtener δ_2 .

2.4. Descripción de las simulaciones

El código Montecarlo desarrollado proporciona como salida histogramas, en formato ROOT [43], que contienen las distribuciones de las magnitudes físicas de interés. Su representación se realiza en escala semilogarítmica, ya que la energía depositada en cada evento tiene una variabilidad de diferentes órdenes de magnitud. Para el cálculo de las incertidumbres asociadas a los valores promediados extraídos de las simulaciones Montecarlo, utilizamos el cálculo evento a evento propuesto por Walters et al. [44]:

$$\sigma_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left[\frac{\sum_i^N X_i^2}{N} - \left(\frac{\sum_i^N X_i}{N} \right)^2 \right]}, \quad (2.3)$$

donde N es el número de eventos independientes y X es la cantidad estudiada.

Las simulaciones que conforman este trabajo se basan en haces de protones monoenergéticos de 10, 20, 40 y 70 MeV para *sites* de 1 y 10 μm de diámetro, empleando el algoritmo de posicionamiento uniforme. El objetivo de estas simulaciones es estudiar el impacto de la falta de equilibrio electrónico en las variables microdosimétricas, por lo que los resultados se han comparado con los obtenidos en simulaciones en las que sí se garantiza la existencia de equilibrio electrónico, tomadas de [37], cuyo resumen se muestra en la Tabla 2.1. En concreto, en dichas simulaciones se emplea $r = R_{\text{máx}}^\delta$ y una zona central de *scoring* con $Z_s = 20 \mu\text{m}$, aunque en el caso de los *sites* de 1 μm de diámetro la semidimensión real del volumen de *scoring* es $Z_s^* = 2 \mu\text{m}$, actuando la zona central restante de forma análoga a los márgenes de dimensión r .

En este trabajo se realizan dos series de simulaciones. Las simulaciones de partida se basan en un haz monoenergético de protones de 20 MeV irradiando un volumen con la dimensión de la zona de *scoring* fija ($Z_s = 20 \mu\text{m}$) y la dimensión de la zona de equilibrio electrónico (r) variable (Tabla 2.2). Se ha fijado $Z_s = 20 \mu\text{m}$ para ser coherentes con la geometría considerada en las simulaciones de referencia (Tabla 2.1), considerando también $Z_s^* = 2 \mu\text{m}$ como la semidimensión de la zona central en la que se disponen los *sites* para el caso de *sites* de 1 μm de diámetro.

Energía	d	$R_{\text{máx}}^{\delta}$	$R_{\text{máx}}$	Z_s	r
10 MeV	1 μm	8.3 μm	28.3 μm	20 μm	8.3 μm
	10 μm	8.3 μm	28.3 μm	20 μm	8.3 μm
20 MeV	1 μm	28.6 μm	48.6 μm	20 μm	28.6 μm
	10 μm	28.6 μm	48.6 μm	20 μm	28.6 μm
40 MeV	1 μm	100 μm	120 μm	20 μm	100 μm
	10 μm	100 μm	120 μm	20 μm	100 μm
70 MeV	1 μm	267 μm	287 μm	20 μm	267 μm
	10 μm	267 μm	287 μm	20 μm	267 μm

Tabla 2.1: Valores de las dimensiones longitudinales asignadas al volumen total simulado (ver Figura 2.1). El diámetro de los *sites* viene dado por d . Se cumple la condición de equilibrio electrónico, $R_{\text{máx}} \geq R_{\text{máx}}^{\delta}$, donde $R_{\text{máx}}^{\delta}$ es el alcance máximo de los rayos δ emitidos por los protones incidentes. Simulaciones tomadas de [37].

Energía	d	$R_{\text{máx}}^{\delta}$	$R_{\text{máx}}$	Z_s	r
20 MeV	1 μm	28.6 μm	25 μm	20 μm	5 μm
	10 μm	28.6 μm	25 μm	20 μm	5 μm
20 MeV	1 μm	28.6 μm	30 μm	20 μm	10 μm
	10 μm	28.6 μm	30 μm	20 μm	10 μm
20 MeV	1 μm	28.6 μm	40 μm	20 μm	20 μm
	10 μm	28.6 μm	40 μm	20 μm	20 μm

Tabla 2.2: Esquema de las simulaciones llevadas a cabo para un haz de protones monoenergético de 20 MeV incidiendo sobre un volumen con las dimensiones señaladas. No se cumple la condición de equilibrio electrónico $R_{\text{máx}} \geq R_{\text{máx}}^{\delta}$ para $r = 5 \mu\text{m}$.

El resto de simulaciones consisten en haces de protones monoenergéticos de diferentes energías incidiendo sobre un volumen cuya semidimensión del volumen de equilibrio electrónico (r) y de *scoring* (Z_s) varían en función del diámetro del *site*. El resumen de estas simulaciones puede verse en la Tabla 2.3.

Energía	d	$R_{\text{máx}}^{\delta}$	$R_{\text{máx}}$	Z_s	r
10 MeV	1 μm	8.3 μm	1 μm	1 μm	0 μm
	1 μm	8.3 μm	1.5 μm	1 μm	0.5 μm
	1 μm	8.3 μm	2 μm	1 μm	1 μm
10 MeV	10 μm	8.3 μm	10 μm	10 μm	0 μm
	10 μm	8.3 μm	15 μm	10 μm	5 μm
	10 μm	8.3 μm	20 μm	10 μm	10 μm
20 MeV	1 μm	28.6 μm	1 μm	1 μm	0 μm
	1 μm	28.6 μm	1.5 μm	1 μm	0.5 μm
	1 μm	28.6 μm	2 μm	1 μm	1 μm
20 MeV	10 μm	28.6 μm	10 μm	10 μm	0 μm
	10 μm	28.6 μm	15 μm	10 μm	5 μm
	10 μm	28.6 μm	20 μm	10 μm	10 μm
40 MeV	1 μm	100 μm	1 μm	1 μm	0 μm
	1 μm	100 μm	1.5 μm	1 μm	0.5 μm
	1 μm	100 μm	2 μm	1 μm	1 μm
40 MeV	10 μm	100 μm	10 μm	10 μm	0 μm
	10 μm	100 μm	15 μm	10 μm	5 μm
	10 μm	100 μm	20 μm	10 μm	10 μm
70 MeV	1 μm	267 μm	1 μm	1 μm	0 μm
	1 μm	267 μm	1.5 μm	1 μm	0.5 μm
	1 μm	267 μm	2 μm	1 μm	1 μm
70 MeV	10 μm	267 μm	10 μm	10 μm	0 μm
	10 μm	267 μm	15 μm	10 μm	5 μm
	10 μm	267 μm	20 μm	10 μm	10 μm

Tabla 2.3: Esquema de las simulaciones para un haz incidente monoenergético de protones de diferentes energías y un volumen total con dimensiones de *scoring* y equilibrio electrónico variables. En general, no se cumple la condición de equilibrio electrónico $R_{\text{máx}} \geq R_{\text{máx}}^{\delta}$.

Capítulo 3

Resultados y discusión

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos a partir de las simulaciones realizadas, así como el análisis y discusión de los mismos. Las simulaciones se han llevado a cabo utilizando el *cluster* de computación alojado en el Centro Informático Científico de Andalucía (CICA, Sevilla, España), y cada una consta de 250 trabajos con 1000 protones por trabajo, de manera que se tiene un total de 250 000 eventos simulados. Los resultados vienen dados en forma de histogramas que representan la distribución de probabilidad de las variables microdosimétricas de interés, a partir de los cuales se extraen los momentos de la distribución de cada variable. Para clarificar la exposición de los resultados se clasifican las simulaciones en dos grupos: serie 1, que consta de las simulaciones de partida descritas en la Tabla 2.2, y serie 2, compuesta por las restantes (Tabla 2.3).

Las distribuciones estudiadas son la distribución de energía impartida por evento $f(\epsilon)$ y la distribución de energía impartida por colisión individual de un protón $f(\epsilon_c)$. En concreto, en el caso de la energía impartida por evento se representa la distribución en frecuencia $\epsilon f(\epsilon)$ frente a ϵ , con el eje horizontal en escala logarítmica para facilitar la interpretación visual. En esta representación semilogarítmica, el área bajo la curva $\epsilon f(\epsilon)$ en el intervalo de energía impartida (ϵ_1, ϵ_2) indica la probabilidad de que se dé un evento de deposición de energía entre ϵ_1 y ϵ_2 . Por otro lado, el histograma correspondiente a la distribución de energía por colisión individual del protón muestra $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ frente a ϵ_c , con ϵ_c en escala semilogarítmica debido a que toma valores de varios órdenes de magnitud. De acuerdo a (1.15), se tiene que $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$, con la normalización adecuada, es una distribución en dosis de la energía por colisión, $\epsilon_c d(\epsilon_c)$. En esta representación, el área bajo la curva entre dos valores de ϵ_c , $(\epsilon_{c1}, \epsilon_{c2})$, es proporcional a la fracción de dosis que se deposita debido a eventos con valores de ϵ_c en dicho intervalo [45].

Las cantidades microdosimétricas obtenidas de las distribuciones anteriores son la energía impartida por evento promediada en frecuencia $\bar{\epsilon}_F$, dada por la Ecuación (1.14), donde el subíndice s utilizado en la Sección 1.3 para indicar la distribución de un solo evento se ha omitido para facilitar la notación, y la energía por colisión promediada en dosis,

denotada por δ_2 (ver Ecuación (2.1)). La energía impartida promediada en frecuencia y la energía por colisión promediada en dosis se calculan como los primeros momentos de las distribuciones $f(\epsilon)$ y $d(\epsilon_c)$, respectivamente, teniendo en cuenta que δ_2 es el segundo momento sobre el primero de la distribución $f(\epsilon_c)$:

$$\delta_2 = \overline{\epsilon_{cD}} = \frac{\int_0^\infty \epsilon_c^2 f(\epsilon_c) d\epsilon_c}{\int_0^\infty \epsilon_c f(\epsilon_c) d\epsilon_c} = \frac{\overline{\epsilon_c^2}}{\overline{\epsilon_c}}. \quad (3.1)$$

3.1. Serie 1

Las simulaciones incluidas en este apartado se corresponden a las descritas en la Tabla 2.2. Consisten en haces de protones monoenergéticos de 20 MeV incidiendo sobre un volumen compuesto por un volumen de *scoring* fijo, $Z_s = 20 \mu\text{m}$, tanto para los *sites* de 1 μm de diámetro como para los de 10 μm , rodeado por unos márgenes de dimensiones $r = 5, 10, 20 \mu\text{m}$. No obstante, en el caso de los *sites* de 1 μm de diámetro, la semidimensión real del volumen de *scoring* es $Z_s^* = 2 \mu\text{m}$, de manera que la dimensión efectiva de los márgenes viene dada por $r + (Z_s - Z_s^*)$, lo que equivale a mantener el mismo volumen total.

En estas primeras simulaciones se pretende comprobar qué ocurre cuando se varía ligeramente la dimensión $R_{\text{máx}}$ del volumen simulado, con valores próximos al alcance máximo de los rayos δ generados, $R_{\text{máx}}^\delta = 28.6 \mu\text{m}$ (en el caso de protones de 20 MeV). A modo de comparación, se consideran simulaciones relativas a una configuración en la que se tiene equilibrio electrónico, con $r = R_{\text{máx}}^\delta$, tomadas de [37], las cuales se toman como referencia. Los resultados obtenidos se representan en las Figuras 3.1 y 3.2, mientras que en la Tabla 3.1 se incluyen los valores de la energía impartida por evento promediada en frecuencia, $\overline{\epsilon}_F$, y el segundo momento sobre el primero de la distribución de energía impartida por colisión, δ_2 , y en la Tabla 3.2 se recogen sus respectivos errores relativos respecto al valor de referencia.

Cabe señalar que las distribuciones se ven afectadas por la falta de estadística del algoritmo de posicionamiento uniforme empleado, ya que la eficiencia del método disminuye drásticamente a energías más altas y a tamaños del *site* menores, como se puede observar en las barras de error del caso de referencia de la Figura 3.1a. Por ello, para aumentar la eficiencia del algoritmo se ha introducido un bucle *while* controlado por una *flag*, de hasta un máximo de 2000 bucles para el caso $d = 10 \mu\text{m}$ y 5000 para $d = 1 \mu\text{m}$, para repetir el procedimiento de selección del centro de *site* para una misma traza hasta que se encuentre un buen evento de deposición de energía, a expensas de aumentar el tiempo de simulación. De esta forma se consigue que los errores de las cantidades microdosimétricas de las simulaciones llevadas a cabo en este trabajo sean de un orden de magnitud menor que los de las simulaciones tomadas de [37] (ver Tabla 3.1).

20 MeV, $Z_s = 20 \mu\text{m}$				
d (μm)	r (μm)	$R_{\text{máx}}$ (μm)	$\bar{\epsilon}_F$ (keV)	δ_2 (keV)
1	28.6	48.6	1.478 ± 0.007	1.0943 ± 0.0022
	5	25	1.4729 ± 0.0013	1.0932 ± 0.0004
	10	30	1.4770 ± 0.0016	1.0912 ± 0.0005
	20	40	1.4797 ± 0.0021	1.0948 ± 0.0006
10	28.6	48.6	16.012 ± 0.014	3.0174 ± 0.0006
	5	25	16.0525 ± 0.0013	2.96773 ± 0.00005
	10	30	16.0189 ± 0.0016	2.98663 ± 0.00006
	20	40	15.9863 ± 0.0022	3.01156 ± 0.00009

Tabla 3.1: Valores de la energía impartida por evento promediada en frecuencia, $\bar{\epsilon}_F$, y del segundo momento sobre el primero de la energía impartida por colisión individual del protón, δ_2 , para los diferentes r considerados.

20 MeV, $Z_s = 20 \mu\text{m}$			
d (μm)	r (μm)	$\Delta\bar{\epsilon}_F$ (%)	$\Delta\delta_2$ (%)
1	5	0.36	0.11
	10	0.08	0.29
	20	0.10	0.04
10	5	0.26	1.65
	10	0.05	1.02
	20	0.16	0.19

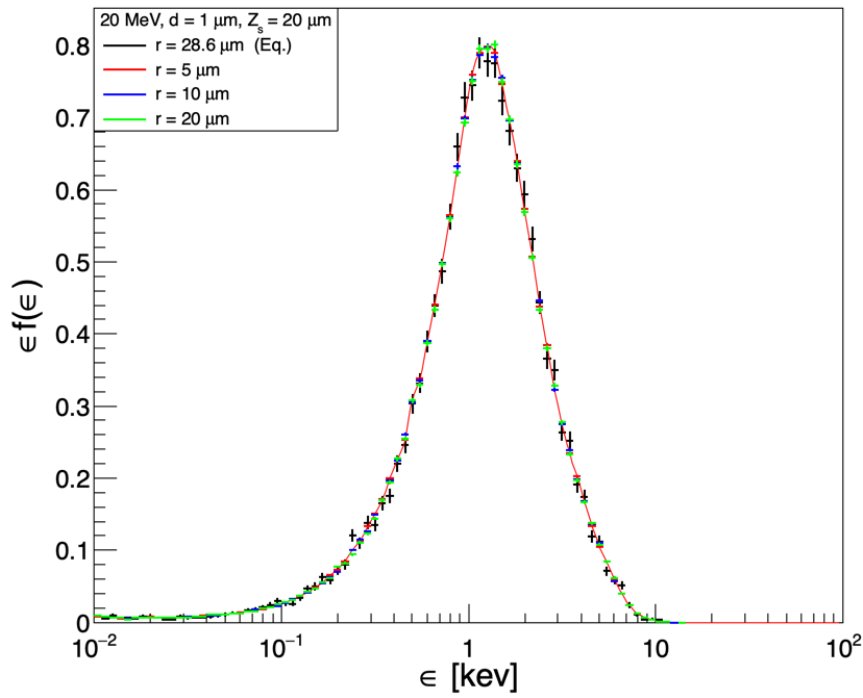
Tabla 3.2: Errores relativos porcentuales con respecto al caso de referencia $R_{\text{máx}} = 48.6 \mu\text{m}$ para la energía impartida por evento promediada en frecuencia, $\Delta\bar{\epsilon}_F$, y para el segundo momento sobre el primero de la energía impartida por colisión individual del protón, $\Delta\delta_2$, para los diferentes r considerados.

En primer lugar, en la Figura 3.1 se muestra la distribución normalizada de energía impartida por evento para el caso de *sites* de diámetro $1 \mu\text{m}$ (Figura 3.1a) y $10 \mu\text{m}$ (Figura 3.1b). Como está en escala semilogarítmica, se representa $\epsilon f(\epsilon)$ en lugar de $f(\epsilon)$. Se observa que las distribuciones siguen la misma tendencia: se parte de probabilidad nula para energías impartidas por evento menores o del orden de 10^{-2} keV para la Figura 3.1a y 10^{-1} keV para la Figura 3.1b, y va aumentando $\epsilon f(\epsilon)$ a medida que aumenta ϵ , hasta alcanzar un máximo correspondiente a la energía impartida más probable, a partir de la cual la curva comienza a decrecer hasta llegar, de nuevo, a una probabilidad nula para valores de ϵ del orden de 10 keV en adelante para la Figura 3.1a y 10^2 keV para la Figura 3.1b. En ambos casos se tiene que la distribución de energía impartida no presenta diferencias significativas en función de la dimensión del margen considerado, obteniéndose una desviación relativa de los valores de la energía impartida por evento promediada en frecuencia $\bar{\epsilon}_F$ respecto al caso tomado como referencia ($R_{\text{máx}} = 48.6 \mu\text{m}$) menores del 0.5% (ver Tabla 3.2). Además, no existe una tendencia clara en los valores de $\bar{\epsilon}_F$, por lo que no estaría justificado considerar la disminución de márgenes (comprometiendo la

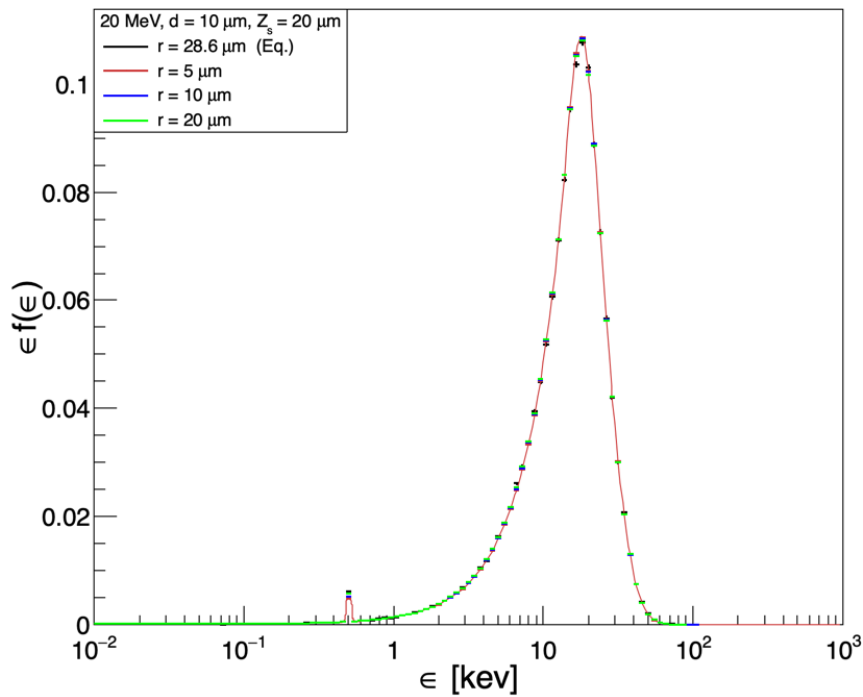
existencia de equilibrio electrónico a lo largo de la traza) como causa de las diferencias entre los valores de las energías medias depositadas. Por otro lado, el poder de frenado electrónico del protón de 20 MeV en agua líquida es $dE/dx = 26.05 \text{ MeVcm}^{-1}$, por lo que la pérdida de energía del protón en el recorrido desde $r = 28.6 \mu\text{m}$ hasta $r = 5 \mu\text{m}$, aproximando el rango del protón por su rango proyectado (justificado para protones de 20 MeV en agua líquida), es $\Delta E = 0.0615 \text{ MeV}$, de manera que no se trata de un elemento significativo [46]. Por tanto, puede concluirse que las diferencias entre los valores de $\bar{\epsilon}_F$ se deben a la naturaleza estocástica de la energía impartida, que depende, a su vez, de diferentes variables aleatorias: la longitud del camino recorrido por el protón dentro del *site* (longitud de cuerda), el número de colisiones que imparten energía al *site* por evento y la energía impartida en el *site* por cada colisión.

La distribución de energía impartida por colisión individual del protón $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ se muestra en la Figura 3.2. Presenta dos máximos correspondientes a las energías depositadas por colisión más probables, estando el máximo global desplazado hacia energías mayores en el caso de los *sites* de $10 \mu\text{m}$ de diámetro respecto a los de $1 \mu\text{m}$, y un pico entre los 400-500 eV, que se corresponde a electrones Auger de la molécula de agua, los cuales presentan energías de entre 440 y 510 eV [47] y son simulados por Geant4-DNA. En el caso de los *sites* con $d = 1 \mu\text{m}$ (Figura 3.2a), se obtienen valores de δ_2 iguales hasta el orden de 10^{-3} keV para las distintas dimensiones de los márgenes, siendo la mayor desviación respecto del valor de referencia del 0.3%. De nuevo, los valores obtenidos no siguen ninguna tendencia, de manera que puede concluirse con que las desviaciones se deben a la naturaleza estocástica de la energía depositada por colisión. Por otro lado, en la Figura 3.2b se muestra la distribución de $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ para *sites* con $d = 10 \mu\text{m}$, contando con una mejor estadística que para los *sites* de menor tamaño. En este caso se aprecia una mayor diferencia en función de la dimensión del margen considerado: el valor de δ_2 aumenta a medida que r aumenta, llegando a darse un error relativo del 1.6% entre el caso $r = 5 \mu\text{m}$ y el de referencia, $r = 28.6 \mu\text{m}$. Esta diferencia puede deberse a que no se haya alcanzado la condición de equilibrio electrónico para $r = 5 \mu\text{m}$ en el caso de *sites* de $d = 10 \mu\text{m}$, mientras que para *sites* de $d = 1 \mu\text{m}$ sí se tiene debido a que el tamaño efectivo de los márgenes es mayor que el alcance máximo de los electrones δ . Sin embargo, se trata de diferencias menores al 2%, por lo que no hay suficientes evidencias como para concluir que la causa es la falta de equilibrio electrónico.

En resumen, de los resultados recopilados en la Tabla 3.1 se concluye con que no se observan diferencias significativas en las distribuciones resultantes de energía impartida por evento $\epsilon f(\epsilon)$ y energía impartida por colisión $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ en función de la dimensión del margen considerado, obteniendo desviaciones con respecto a la distribución de referencia por debajo del 2% para cada caso.



(a)



(b)

Figura 3.1: Comparación de la distribución de energía impartida $\epsilon f(\epsilon)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, siendo $Z_s = 20 \mu\text{m}$. Se han simulado protones de 20 MeV incidiendo sobre *sites* de (a) 1 y (b) $10 \mu\text{m}$ de diámetro. En color negro se representa la configuración de referencia que garantiza el equilibrio electrónico (“Eq.”).

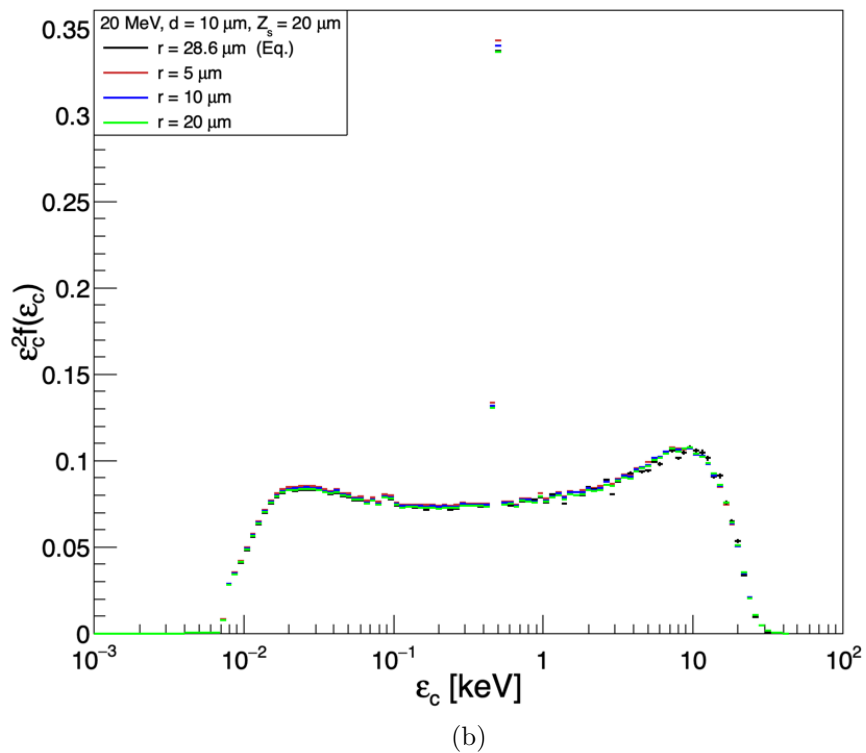
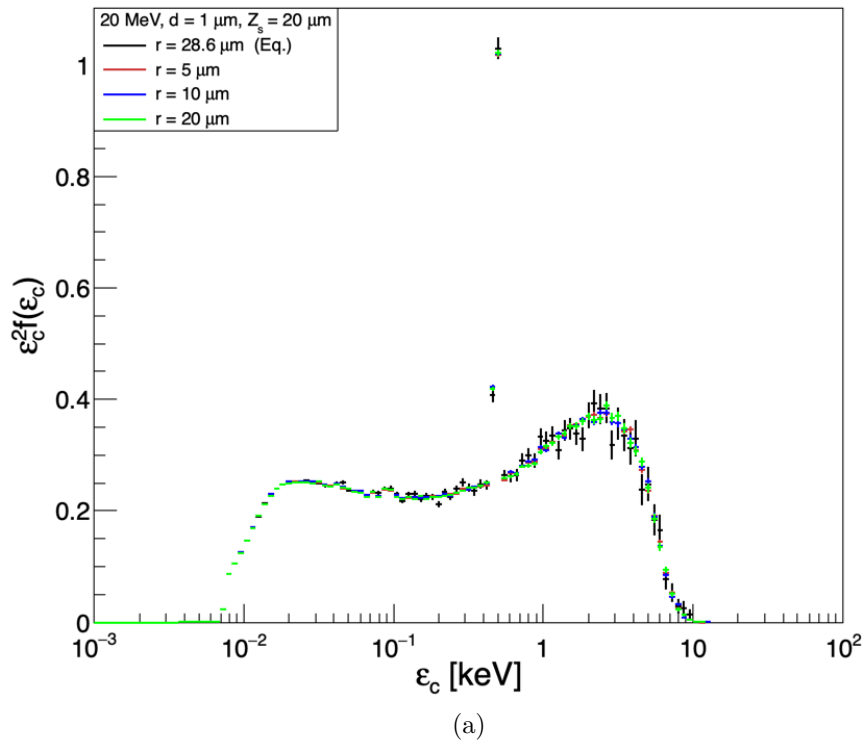


Figura 3.2: Comparación de la distribución de energía impartida por colisión $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, siendo $Z_s = 20 \mu\text{m}$. Se han simulado protones de 20 MeV incidiendo sobre *sites* de (a) 1 y (b) 10 μm de diámetro. En color negro se representa la configuración de referencia que garantiza el equilibrio electrónico (“Eq.”).

3.2. Serie 2

Las configuraciones dispuestas en las simulaciones de partida del apartado anterior están cercanas a la configuración de equilibrio electrónico, de manera que no permiten el estudio del impacto de este en las variables microdosimétricas medidas. Por ello, para las nuevas simulaciones se emplea una geometría en la que claramente no exista equilibrio electrónico, empleando haces de protones monoenergéticos de 10, 20, 40 y 70 MeV para *sites* de 1 y 10 μm de diámetro. La zona de *scoring* se reduce a $Z_s = d$, siendo d el diámetro del *site*, y la dimensión de los márgenes considerados es $r = 0, d/2, d$. Es decir, se comienza simulando el caso extremo en el que el volumen total es un cubo de dimensiones $2d \times 2d \times 2d$, que coincide con el volumen de *scoring*, y se van aumentando los márgenes obteniendo un volumen total cúbico de arista $3d$ para $r = d/2$ y $4d$ para $r = d$. Se trata de geometrías en las que la semidimensión del volumen total, $R_{\text{máx}} = Z_s + r$, es, en general, menor que el alcance máximo de los rayos δ generados, de manera que no se cumple la condición de equilibrio electrónico.

Para evitar la falta de estadística característica del algoritmo de posicionamiento uniforme, especialmente para los *sites* de 1 μm y para altas energías como 40 o 70 MeV, se comenzó introduciendo un bucle *while*, como se mencionó en el apartado anterior, para las primeras simulaciones con $r = 0$ (a excepción del caso 40 MeV, simulado posteriormente). Sin embargo, el tiempo de computación resultaba excesivo y se decidió prescindir del bucle para las siguientes simulaciones con $r = d/2$ y $r = d$, lo cual está justificado ya que el volumen total es menor que en las simulaciones de la serie 1, por lo que aumenta bastante la eficiencia geométrica en la colocación del *site*.

Al igual que en el apartado anterior, los resultados obtenidos en las nuevas simulaciones se comparan con resultados de referencia relativos a configuraciones que garantizan el equilibrio electrónico, tomados de [37]. En estos últimos, la semidimensión de la zona de *scoring* real viene dada por $Z_s = 20 \mu\text{m}$ para los *sites* de 10 μm de diámetro y $Z_s^* = 2 \mu\text{m}$ para los *sites* de $d = 1 \mu\text{m}$, el doble de la considerada para las nuevas simulaciones en ambos casos. No obstante, la deposición de energía del protón a lo largo del recorrido extra no es significativa, siendo de 0.091 MeV para protones de 10 MeV recorriendo una trayectoria rectilínea de 20 μm , el caso más pesimista [46].

En las Figuras 3.3 y 3.4 se representa la distribución de energía impartida por evento $\epsilon f(\epsilon)$, mientras que en las Figuras 3.5 y 3.6 se muestra la distribución de energía depositada por colisión $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ para *sites* de 10 μm y 1 μm de diámetro, respectivamente. Se exponen primero los resultados para *sites* de 10 μm de diámetro, ya que presentan una mejor estadística y son más concluyentes que los de 1 μm . Los valores obtenidos de la energía impartida por evento promediada en frecuencia $\bar{\epsilon}_F$ y del segundo momento de la energía por colisión sobre el primero δ_2 se exponen en la Tabla 3.3, mientras que sus desviaciones relativas respecto al valor de referencia se expresan en la Tabla 3.4.

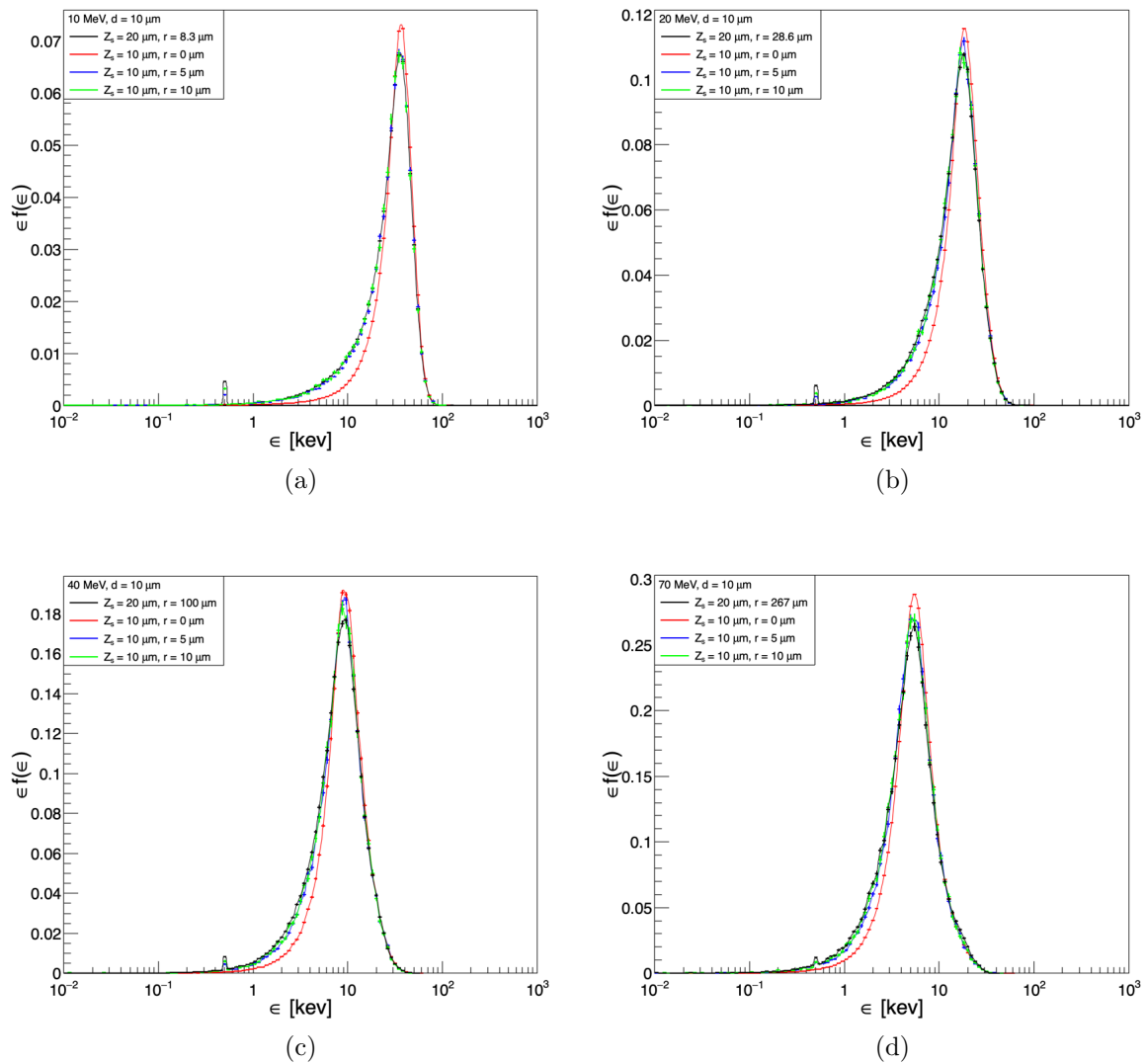


Figura 3.3: Comparación de la distribución de energía impartida $\epsilon f(\epsilon)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, para *sites* con $d = 10 \mu\text{m}$ y energías del haz de protones de (a) 10 MeV , (b) 20 MeV, (c) 40 MeV y (d) 70 MeV . La configuración de referencia se representa de color negro.

En el caso de la energía impartida por evento para *sites* de $10 \mu\text{m}$ de diámetro (Figura 3.3), la distribución alcanza un máximo que se corresponde con el valor más probable de energía impartida. Como se puede comprobar en la Tabla 3.4, $\bar{\epsilon}_F$ disminuye a medida que aumenta la energía de los protones, siendo máxima para 10 MeV, con $\bar{\epsilon}_F \sim 30 \text{ keV}$, y mínima para 70 MeV, con $\bar{\epsilon}_F \sim 6 \text{ keV}$, lo cual se debe a que el poder de frenado de protones en agua líquida, para energías comprendidas 0 y 100 MeV, aumenta a medida que la energía del protón disminuye (o viceversa) [46]. Se observa que para cada energía, la tendencia de la distribución $\epsilon f(\epsilon)$ correspondiente a $r = 0$ presenta diferencias significativas con respecto a las obtenidas para el resto de márgenes: se tiene una distribución más estrecha a valores de ϵ menores, alcanzando un máximo superior al alcanzado por el resto

de configuraciones, y presentando un comportamiento similar al resto de distribuciones para valores de ϵ altos. Las distribuciones para $r = d/2$ y $r = d$ presentan comportamientos análogos al caso $r = 0$, aunque de forma significativamente menos pronunciada. Para una misma energía, se tiene que $\bar{\epsilon}_F$ disminuye a medida que aumenta la dimensión del margen r , a excepción de $r = 267 \mu\text{m}$ y $r = 1 \mu\text{m}$ para el caso de protones de 70 MeV, que se desvía del comportamiento general pero en una cantidad que entra dentro del margen de error. Las diferencias entre $r = 0$ y la configuración de referencia son significativas, siendo máximas para el haz de 10 MeV, con un error relativo del 13.6 %, y disminuyendo para energías más altas, siendo del 7.3 % para 70 MeV. Aumentar el margen de $r = 0$ a $r = d/2$ supone reducir la desviación relativa respecto al valor de referencia hasta el 2 % para energías de 10, 20 y 40 MeV y el 0.8 % para 70 MeV. Para $r = d$, los valores convergen al de referencia, presentando un error relativo de entre el 0.2 % y el 1.2 %.

La distribución de energía impartida por evento para el caso de *sites* de 1 μm de diámetro se presenta en la Figura 3.4. El comportamiento de la distribución es análogo al descrito para el caso de $d = 10 \mu\text{m}$, estando desplazada hacia energías menores al considerar un tamaño de *site* menor. Para las energías de los protones más bajas, se tiene que $\bar{\epsilon}_F$ depende claramente de la dimensión de los márgenes: $\bar{\epsilon}_F$ disminuye a medida que aumenta r , siendo un 11.5 % y un 7.2 % mayor respecto al valor de la configuración de referencia para $r = 0$ a energías de 10 y 20 MeV, respectivamente, y convergiendo rápidamente al valor de referencia para r mayores, con desviaciones del 0.6 % para 10 MeV y 0.09 % para 20 MeV para el caso $r = d$. Para energías de 40 y 70 MeV se tiene una mayor $\bar{\epsilon}_F$ para $r = 0$ que para $r = d/2$ y $r = d$, alejándose del comportamiento general. Además, para estas energías, el error relativo de los valores de $\bar{\epsilon}_F$ con respecto a los de referencia es mayor para $r = d/2$ y $r = d$ que para $r = 0$, tendencia contraria a la seguida para energías bajas. No obstante, debido a la baja estadística obtenida con el algoritmo de posicionamiento uniforme (especialmente en el caso de 70 MeV), no es posible establecer conclusiones, ya que para energías altas la densidad de *hits* en el volumen de *scoring* disminuye drásticamente, así como la eficiencia del método.

Las diferencias observadas en las distribuciones de la energía impartida por evento de las Figuras 3.3 y 3.4 en función de los márgenes considerados se deben, principalmente, a la falta de equilibrio electrónico. Cuando un haz de protones penetra en un material, en las cercanías de la superficie se genera una gran cantidad de electrones secundarios debido a la dispersión de los electrones secundarios de alta energía producidos en las interacciones inelásticas de Coulomb de los protones del haz con los electrones de los átomos del material. Debido a la diferencia de masas entre electrones y protones, los electrones salen eyectados principalmente hacia los lados, con cierta predominancia a ir hacia adelante en lugar de hacia atrás. Como las distribuciones están normalizadas al número de eventos (protones) que irradian al *site*, al disminuir los márgenes se pierden los casos en los que la energía impartida por la traza al *site* es menor, es decir, es probable

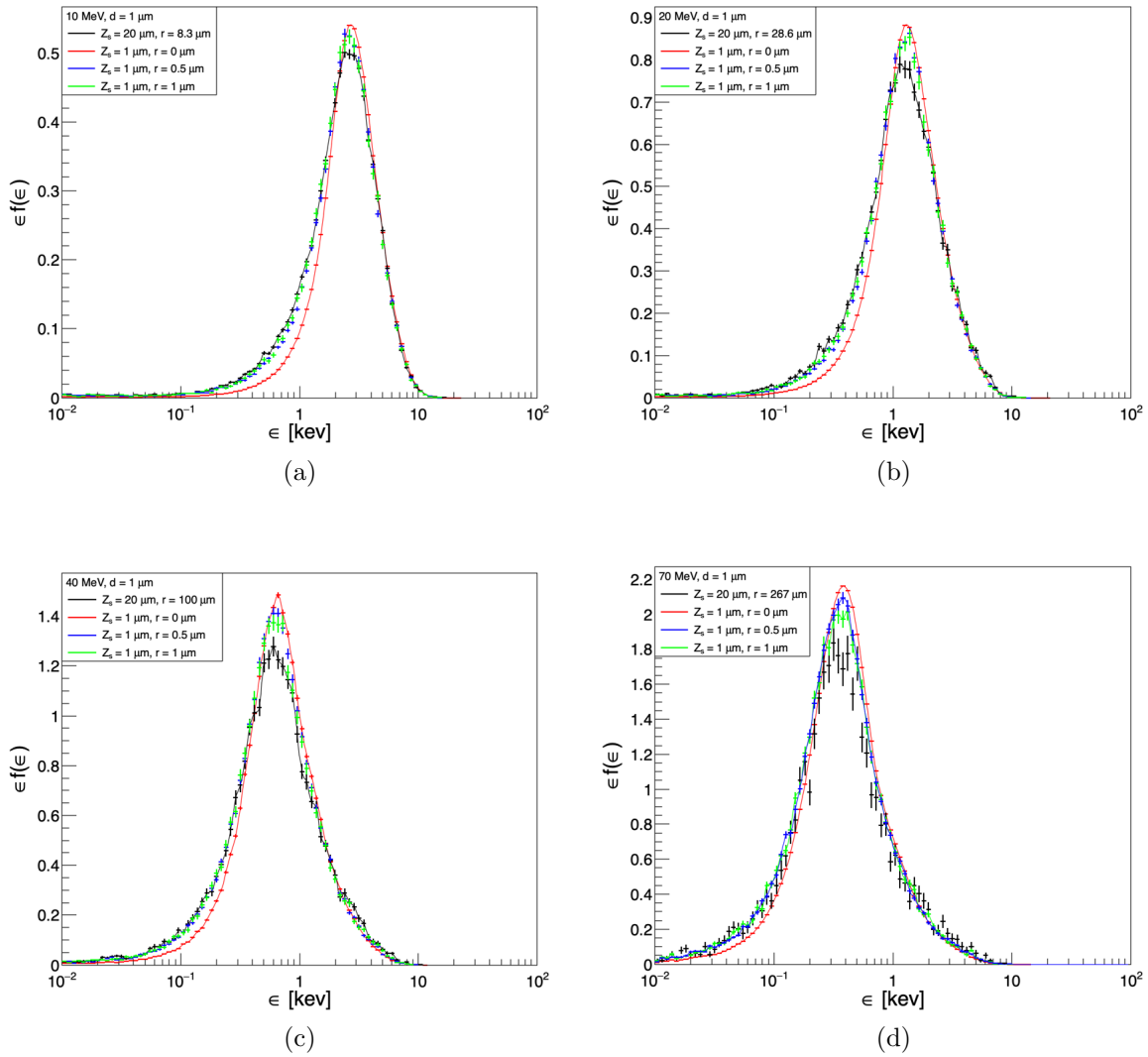


Figura 3.4: Comparación de la distribución de energía impartida $\epsilon f(\epsilon)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, para *sites* con $d = 1 \mu\text{m}$ y energías del haz de protones de (a) 10 MeV , (b) 20 MeV, (c) 40 MeV y (d) 70 MeV . La configuración de referencia se representa de color negro.

que se pierdan eventos en los que el *site* es irradiado de forma “indirecta” (la traza del protón no atraviesa el *site*), lo cual suele implicar una irradiación menor en ese evento específico. Por ello, el valor de $\bar{\epsilon}_F$ es mayor para el caso en el que no se considera ningún margen ($r = 0$) y el haz penetra directamente en el volumen de *scoring*. Para evitar este efecto, en el caso de referencia se consideran unos márgenes cuya dimensión coincide con el alcance máximo de los electrones secundarios para cada energía, de manera que exista equilibrio electrónico. No obstante, los valores de $\bar{\epsilon}_F$ obtenidos para $r = d$ son similares a los valores de referencia, a pesar de tratarse de una dimensión del margen mucho menor que la estimada teóricamente como necesaria. Como ejemplo ilustrativo se señala el caso de *sites* de $10 \mu\text{m}$ y protones de 70 MeV: en la configuración de referencia se considera

$r = 267 \mu\text{m}$, mientras que la diferencia de $\bar{\epsilon}_F$ obtenida con respecto a la configuración con el margen de $r = 10 \mu\text{m}$ es del 0.2%. La razón por la que no es necesario considerar un margen tan amplio es que los electrones δ de baja energía y, por tanto, menor rango, se producen con mucha más frecuencia que los electrones δ de alta energía, que son los que determinan la extensión de la región necesaria para garantizar el equilibrio electrónico.

Por otro lado, en las Figuras 3.5 y 3.6 se muestra la distribución de energía depositada por colisión $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ para *sites* de 10 y 1 μm de diámetro, respectivamente. Se observa que la distribución presenta dos máximos y un pico correspondiente a electrones Auger del agua. En el caso de *sites* con $d = 10 \mu\text{m}$ (Figura 3.5), se aprecia una clara dependencia entre la distribución de energía impartida por colisión y la dimensión del margen para todas las energías consideradas a excepción de 10 MeV. En el caso de energías de 10 MeV, se tiene que el error relativo de δ_2 respecto al valor de referencia es del 4% para $r = 0$ y de aproximadamente un 1% para $r = d/2$ y $r = d$. Esto se debe a que son configuraciones con márgenes cercanos al necesario para garantizar el equilibrio electrónico, ya que $R_{\text{máx}}^\delta = 8.3 \mu\text{m}$ y se han considerado márgenes de entre 0 y 10 μm . Para las energías restantes se cumple que δ_2 aumenta a medida que lo hace la dimensión del margen considerado. Para 20 MeV, se tiene que $R_{\text{máx}}^\delta = 28.6 \mu\text{m}$, de manera que la diferencia con los márgenes considerados ($r = 0, 5, 10 \mu\text{m}$) es relativamente pequeña en comparación con la diferencia entre los márgenes r y el alcance máximo de los electrones secundarios $R_{\text{máx}}^\delta$ existente a energías mayores. Por ello, la desviación relativa de δ_2 con respecto al valor de referencia es del 21% para $r = 0$ y decae al 9% para $r = 10 \mu\text{m}$, mientras que las desviaciones relativas para 40 y 70 MeV son del 30% para $r = 0$, el peor escenario, y del 14% cuando el margen aumenta a $r = d$.

En la Figura 3.6 se muestra la distribución de $\epsilon_c^2 f(\epsilon_c)$ para *sites* de 1 μm de diámetro. Se tiene que la distribución sigue la misma tendencia para todas las energías consideradas: δ_2 aumenta a medida que los márgenes crecen, siendo máxima para los casos de referencia y mínima para $r = 0$. Las desviaciones con respecto al valor de δ_2 de referencia son significativas en todo caso, siendo de en torno al 30 - 40% para $r = 0$ y disminuyendo en un 10% para $r = d/2$. No obstante, pasar de $r = d/2$ a $r = d$ conlleva una disminución del error relativo de entre un 2% y un 7%, obteniendo valores aún muy lejanos de lo obtenido en las simulaciones de referencia, con diferencias relativas del 15-20%.

Las diferencias observadas en las Figuras 3.6 y 3.5 entre las distribuciones de energía depositada por colisión en función de la dimensión del margen considerado se deben, principalmente, a la falta de equilibrio electrónico, cuyo impacto en la cantidad δ_2 es mayor que para la energía impartida por evento promediada en frecuencia $\bar{\epsilon}_F$, como se puede comprobar en la Tabla 3.4. Se tiene que al penetrar el haz de protones en la superficie se produce una alta concentración de electrones δ primarios, que generan a su vez una cascada de electrones secundarios, de manera que al disminuir los márgenes se

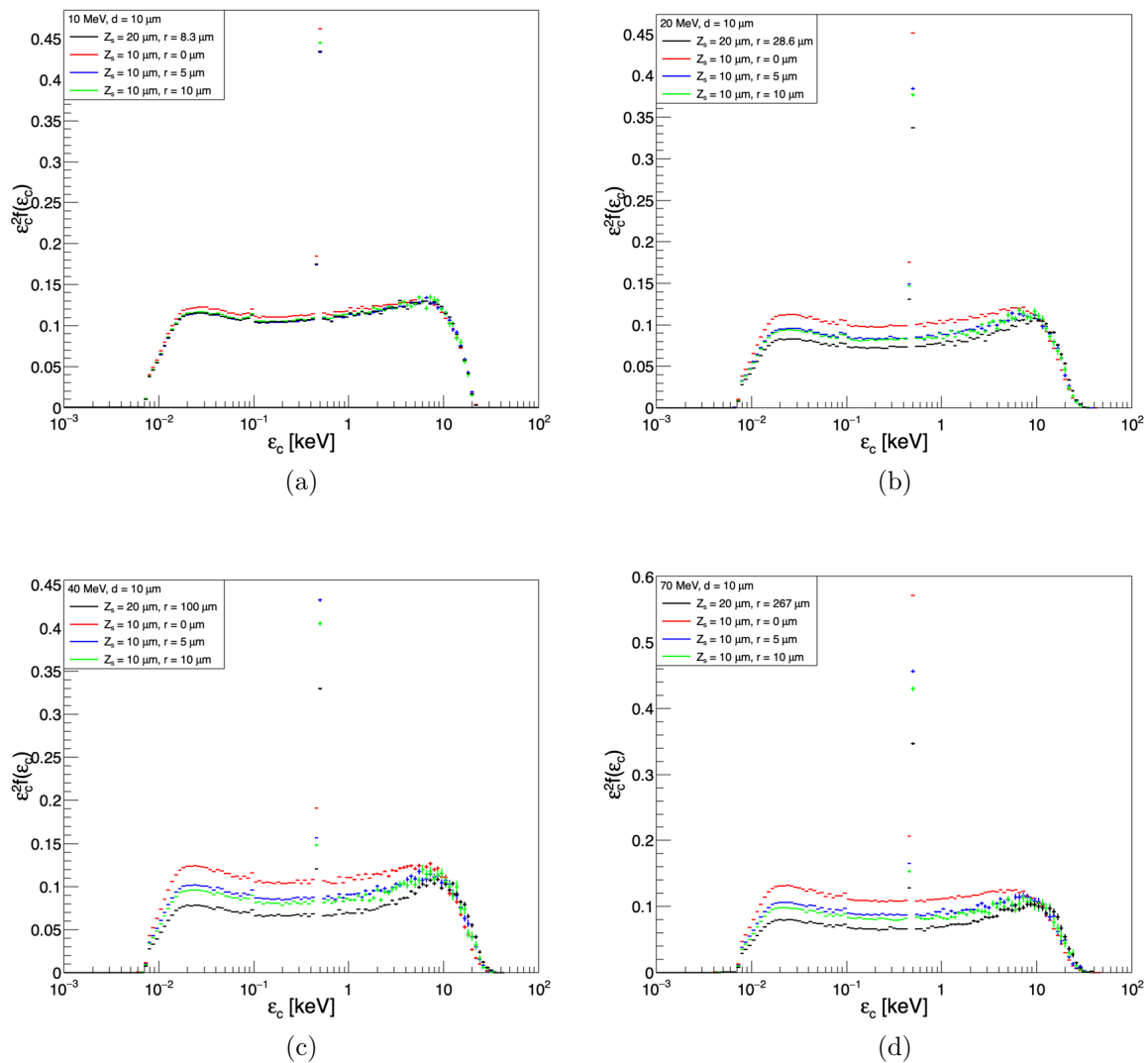


Figura 3.5: Comparación de la distribución de energía impartida por colisión $\varepsilon_c^2 f(\varepsilon_c)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, para *sites* con $d = 10 \mu\text{m}$ y energías del haz de protones de (a) 10 MeV , (b) 20 MeV, (c) 40 MeV y (d) 70 MeV. La configuración de referencia se representa de color negro.

pierden aquellos casos en los que la energía por colisión individual del protón es menor (ya que la distribución está normalizada al número de protones). Por tanto, la energía depositada media por colisión individual del protón $\bar{\varepsilon}_c$ es mayor cuando no existe equilibrio electrónico, así como el segundo momento de la distribución. No obstante, su cociente δ_2 es menor para configuraciones en las que no existe equilibrio electrónico.

A la vista de los errores relativos de δ_2 expuestos en la Tabla 3.4, se concluye con que el impacto de la falta de equilibrio es significativo para las dimensiones consideradas, siendo de en torno al 15-20 % para el mayor margen considerado, $r = d$, en el caso de *sites* de $1 \mu\text{m}$ y del 10-15 % en *sites* con $d=10 \mu\text{m}$. Por tanto, es necesario disponer una geometría con unos márgenes más cercanos a la configuración de equilibrio, de forma que

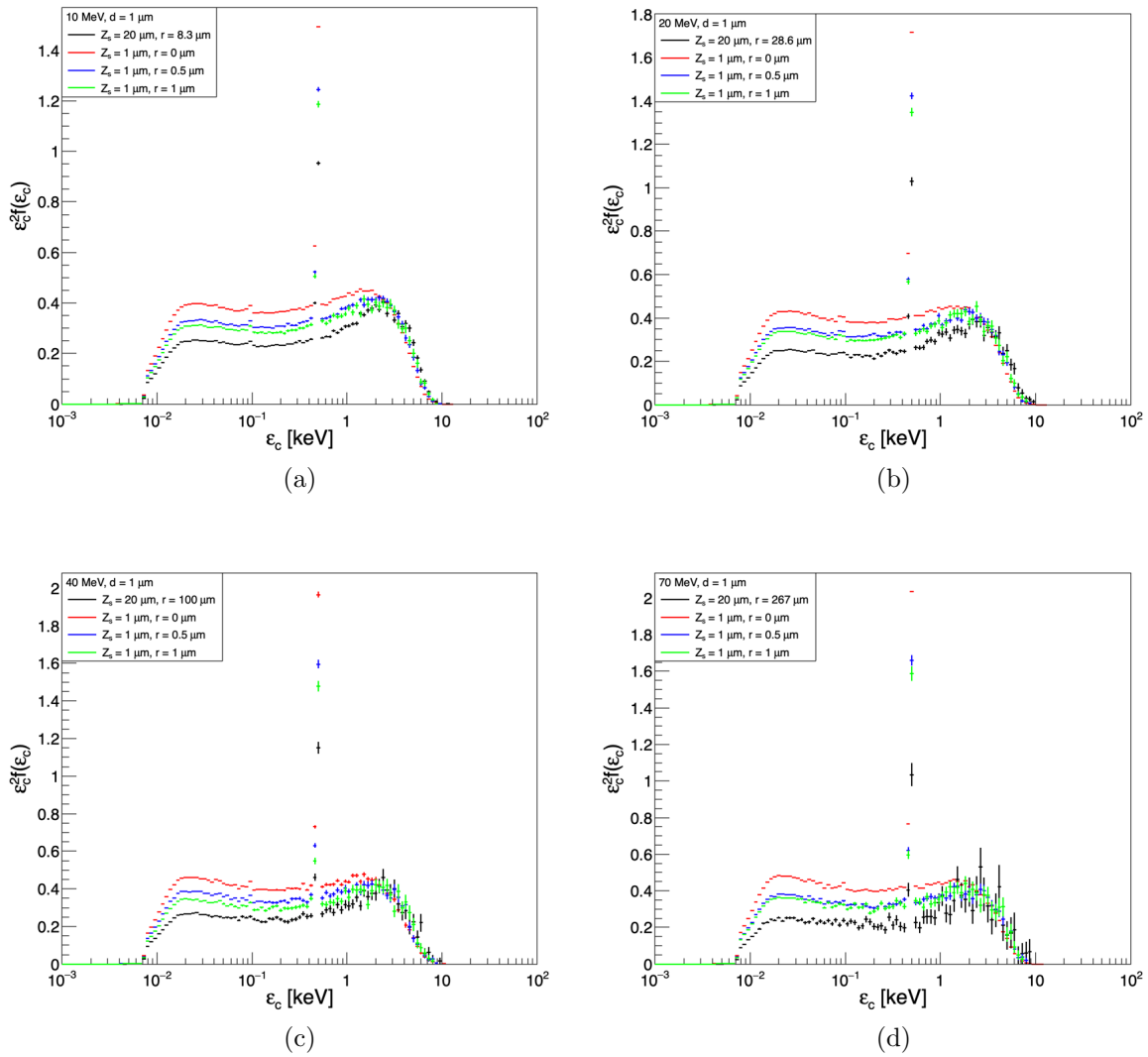


Figura 3.6: Comparación de la distribución de energía impartida por colisión $\varepsilon_c^2 f(\varepsilon_c)$ para simulaciones con diversos valores para el margen r del volumen considerado, para *sites* con $d = 1 \mu\text{m}$ y energías del haz de protones de (a) 10 MeV, (b) 20 MeV, (c) 40 MeV y (d) 70 MeV. La configuración de referencia se representa de color negro.

las diferencias entre las cantidad microdosimétricas δ_2 con respecto al valor de referencia se reduzcan a expensas de aumentar las dimensiones de la geometría y, por tanto, el tiempo de cómputo necesario.

$d = 1 \mu\text{m}$				
E (MeV)	Z_s (μm)	r (μm)	$\bar{\epsilon}_F$ (keV)	δ_2 (keV)
10	20	8.3	2.626 ± 0.006	1.0887 ± 0.0009
	1	0	2.92810 ± 0.00005	0.789440 ± 0.000005
	1	0.5	2.676 ± 0.006	0.8955 ± 0.0007
	1	1	2.642 ± 0.008	0.9404 ± 0.0011
20	20	28.6	1.478 ± 0.007	1.0923 ± 0.0022
	1	0	1.58526 ± 0.00003	0.751291 ± 0.000007
	1	0.5	1.485 ± 0.004	0.8612 ± 0.0010
	1	1	1.480 ± 0.006	0.8926 ± 0.0014
40	20	100	0.856 ± 0.006	1.051 ± 0.003
	1	0	0.8662 ± 0.0016	0.7208 ± 0.0006
	1	0.5	0.8226 ± 0.0028	0.8215 ± 0.0012
	1	1	0.828 ± 0.004	0.8924 ± 0.0019
70	20	267	0.569 ± 0.009	1.117 ± 0.007
	1	0	0.542974 ± 0.000017	0.707095 ± 0.000011
	1	0.5	0.5225 ± 0.0022	0.8410 ± 0.0016
	1	1	0.525 ± 0.003	0.8632 ± 0.0024
$d = 10 \mu\text{m}$				
E (MeV)	Z_s (μm)	r (μm)	$\bar{\epsilon}_F$ (keV)	δ_2 (keV)
10	20	8.3	29.002 ± 0.013	2.28324 ± 0.00017
	10	0	32.9400 ± 0.0006	2.189560 ± 0.000008
	10	5	29.54 ± 0.05	2.2890 ± 0.0007
	10	10	29.08 ± 0.07	2.2595 ± 0.0010
20	20	28.6	16.012 ± 0.014	3.0174 ± 0.0006
	10	0	18.1040 ± 0.0004	2.392900 ± 0.000012
	10	5	16.40 ± 0.03	2.7078 ± 0.0011
	10	10	16.16 ± 0.04	2.7459 ± 0.0016
40	20	100	8.913 ± 0.012	3.1975 ± 0.0011
	10	0	9.850 ± 0.011	2.2412 ± 0.0007
	10	5	9.123 ± 0.019	2.6227 ± 0.0014
	10	10	9.021 ± 0.027	2.7342 ± 0.0022
70	20	267	5.700 ± 0.013	3.1766 ± 0.0020
	10	0	6.11353 ± 0.00017	2.169100 ± 0.000019
	10	5	5.748 ± 0.014	2.5702 ± 0.0018
	10	10	5.688 ± 0.020	2.7313 ± 0.0028

Tabla 3.3: Valores de la energía impartida por evento promediada en frecuencia, $\bar{\epsilon}_F$, y del segundo momento de la energía impartida por colisión individual del protón sobre el primero, δ_2 , en función del r considerado, para cada energía de los protones y cada diámetro del *site*.

$d = 1 \mu\text{m}, Z_s = 1 \mu\text{m}$			
E (MeV)	r (μm)	$\Delta\bar{\epsilon}_F$ (%)	$\Delta\delta_2$ (%)
10	0	11.5	27.5
	0.5	1.9	17.8
	1	0.6	13.6
20	0	7.2	31.2
	0.5	0.5	21.2
	1	0.1	18.3
40	0	1.2	31.4
	0.5	3.9	21.8
	1	3.2	15.1
70	0	4.5	36.7
	0.5	8.1	24.7
	1	7.7	22.7
$d = 10 \mu\text{m}, Z_s = 10 \mu\text{m}$			
E (MeV)	r (μm)	$\Delta\bar{\epsilon}_F$ (%)	$\Delta\delta_2$ (%)
10	0	13.6	4.1
	5	1.9	0.3
	10	0.3	1.0
20	0	13.1	20.7
	5	2.4	10.3
	10	0.9	8.1
40	0	10.5	29.9
	5	2.4	18.0
	10	1.2	14.5
70	0	7.3	31.7
	5	0.8	19.1
	10	0.2	14.0

Tabla 3.4: Errores relativos porcentuales respecto a los casos de referencia tomados de [37] para la energía impartida por evento promediada en frecuencia, $\Delta\bar{\epsilon}_F$, y para el segundo momento de la energía impartida por colisión individual del protón sobre el primero, $\Delta\delta_2$, en función del r considerado, para cada energía de los protones y cada diámetro del *site*.

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo se han simulado haces de protones incidiendo sobre un volumen de agua líquida de dimensiones variables empleando códigos de Montecarlo, obteniendo las distribuciones de energía impartida por evento y energía impartida por colisión individual del protón en *sites* colocados aleatoriamente que simulan estructuras sensibles celulares de manera muy simplificada. Para estudiar el impacto de la falta de equilibrio electrónico en dichas distribuciones microdosimétricas, se han ido reduciendo los márgenes del volumen total simulado, manteniendo centrada la zona de *scoring*, y se han comparado los resultados con los obtenidos en simulaciones de referencia en las que existe equilibrio electrónico, tomadas de [37].

En las simulaciones de partida se ha considerado un haz de protones de 20 MeV incidiendo sobre un volumen de semidimensión $R_{\text{máx}} = 25, 30, 40 \mu\text{m}$. El volumen simulado está formado por una zona de *scoring* de semiespesor fijo $Z_s = 20 \mu\text{m}$ y unos márgenes entre la zona de *scoring* y el borde del volumen total de dimensión $r = 5, 10, 20 \mu\text{m}$. En este caso, el alcance máximo de los rayos δ es $R_{\text{máx}}^\delta = 28.6 \mu\text{m}$, de manera que en el caso de referencia se toma $r = 28.6 \mu\text{m}$ ($R_{\text{máx}} = 48.6 \mu\text{m}$) para garantizar la existencia de equilibrio electrónico. No obstante, a pesar de las diferencias de $R_{\text{máx}}$ entre los casos simulados y el de referencia, se tiene que la desviación relativa máxima respecto al caso de referencia es del 0.4 % para la energía impartida promediada en frecuencia $\bar{\epsilon}_F$ y del 1.7 % para la energía impartida por colisión promediada en dosis δ_2 , por lo que el impacto de la falta de equilibrio electrónico no es significativo. En consecuencia, estaría justificado reducir los márgenes de $R_{\text{máx}} = 48.6 \mu\text{m}$ a $R_{\text{máx}} = 25$ o $30 \mu\text{m}$, lo que implica una mejora en el tiempo de cómputo.

En una segunda campaña de simulaciones empleamos haces de protones de energías comprendidas entre 10 y 70 MeV, y un volumen con semidimensión variable $R_{\text{máx}} = d, 3/2d, 2d$, siendo d el diámetro del *site*. En concreto, se ha reducido la zona de *scoring* a $Z_s = d$ y se han considerado márgenes con $r = 0, d/2, d$, dimensiones considerablemente menores (en general) que las tomadas en las simulaciones de referencia, donde $r = R_{\text{máx}}^\delta$.

Se observa que la falta de equilibrio electrónico afecta a las cantidades microdosimétricas de manera que cuanto menor sea la dimensión del margen (y, por consiguiente, más alejado esté de la configuración necesaria para que exista equilibrio electrónico), mayor será $\bar{\epsilon}_F$ y menor será δ_2 . Para el caso de la energía impartida por evento, se tiene que la desviación de $\bar{\epsilon}_F$ con respecto a los valores de referencia tiende a cero para $R_{\text{máx}} = 2d$, estando por debajo del 1.2% en general (sin considerar los casos de baja estadística), por lo que sería posible reducir el volumen simulado. Sin embargo, la distribución de energía impartida por colisión es más sensible a la falta de equilibrio electrónico, lo que puede comprobarse observando las desviaciones de δ_2 respecto a los valores de referencia. Por tanto, a pesar de que estaría justificada una reducción del margen en el caso de la distribución de la energía impartida, el impacto de la falta de equilibrio electrónico en la distribución de energía por colisión es significativo y no puede despreciarse. Sería necesario continuar la línea de este trabajo considerando márgenes mayores en función de la energía inicial de los protones.

El algoritmo de posicionamiento del *site* empleado en ambas simulaciones ha sido el algoritmo uniforme. Se trata de un método poco eficiente, cuya eficiencia disminuye drásticamente a energías más altas y a tamaños del *site* menores, a medida que la densidad de *hits* en el volumen de *scoring* disminuye. La introducción del bucle *while* implica una mejora notable en la estadística obtenida, pero el elevado tiempo de computación necesario para cada simulación lo hace infactible. Por tanto, para mejoras futuras se aconseja el uso del algoritmo de posicionamiento pesado, descrito en la Sección 2.2, cuya eficiencia es del 100% y requiere un menor tiempo de ejecución, aunque debe usarse con las precauciones señaladas en [37].

Bibliografía

- [1] Wild, CP, Weiderpass, E, Stewart, BW. World Cancer Report: cancer research for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. (Citado en página 1)
- [2] IAEA & ICRU. Relative biological effectiveness in ion beam therapy (Technical Report No. 461). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2008. (Citado en página 1)
- [3] Orecchia, R, Zurlo, A, Loasses, A, Krenqli, M, Tosi, G, Zurrida, S, et al. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. Eur. J. Cancer 1998; 34(4): 459–68. doi:10.1016/S0959-8049(97)10044-2. (Citado en página 1)
- [4] Wilson, RR. Radiological Use of Fast Protons. Radiology 1946; 47(5): 487–91. doi:10.1148/47.5.487. (Citado en página 1)
- [5] Kaiser, A, Eley, J, Onyeuku, N, Rice, S, Wright, C, McGovern, N, et al. Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies. Journal of Visualized Experiments; 2019. doi:10.3791/58372 (Citado en página 2)
- [6] Leroy, C, Rancoita, P. Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2004. (Citado en página 3)
- [7] Knoll, GF. Radiation Detection and Measurement. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2000. (Citado en página 3)
- [8] Breuer, H, Smit, BJ. Proton Therapy and Radio-surgery. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. (Citado en páginas 3 y 9)
- [9] Nikjoo, H, Uehara, S, Emfietzoglou, D. Interaction of Radiation with Matter. Boca Raton (FL): Taylor & Francis Group; 2012. (Citado en página 4)
- [10] Fano, U. Penetration of protons, alpha particles and mesons. Ann Rev Nucl Sci 1963; 13(1): 1–66. doi:10.1146/annurev.ns.13.120163.000245 (Citado en página 5)

- [11] Bethe, H. Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie. *Ann Phys* 1930; 397(3): 325–400. doi:10.1002/andp.19303970303 (Citado en página 5)
- [12] Bloch, F. Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie. *Ann Phys* 1933; 408(3): 285–320. doi:10.1002/andp.19334080303 (Citado en página 5)
- [13] Tabata, T, Ito, R, Okabe, S. Generalized semiempirical equations for the extrapolated range of electrons. *Nucl Instrum Meth* 1972; 103: 85–91. doi:10.1016/0029-554X(72)90463-6 (Citado en página 6)
- [14] Scholz, M. Effects of Ion Radiation on Cells and Tissues. In: Kausch, H et al., editors. *Radiation Effects on Polymers for Biological Use. Advances in Polymer Science*, vol 162. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. doi:10.1007/3-540-45668-6₄ (Citado en página 6)
- [15] Leo, WR. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-To Approach*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1994. (Citado en página 7)
- [16] ICRU. Key data for ionizing-radiation dosimetry: measurement standards and applications (ICRU Report 90). *J ICRU* 2014; 14(1): 1–110. doi:10.1093/jicru/ndw043 (Citado en página 8)
- [17] Korcyl, M. Track structure modelling for ion radiotherapy. (2014) Recuperado de: <http://arxiv.org/abs/1410.5250> (Citado en página 8)
- [18] Schardt, S, Elsässer, T, Schulz-Ertner, D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev Mod Phys* 2010; 82: 383–425. doi:10.1103/RevModPhys.82.383 (Citado en página 9)
- [19] Paganetti, H, editor. *Proton therapy physics*. Boca Raton (FL): Taylor & Francis Group; 2011. (Citado en páginas 10 y 14)
- [20] Raju, MR. Proton Radiobiology, Radiosurgery and Radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology* 1995; 67(3): 237-259. (Citado en página 11)
- [21] Rossi, HH. Spatial distribution of energy deposition by ionizing radiation source. *Radiat Res Suppl*. 1960; 2: 290–99. doi:10.2307/3583601 (Citado en página 11)
- [22] Rossi, HH. Distribution of radiation energy in the cell. *Radiology* 1962; 78: 530–5. doi:10.1148/78.4.530 (Citado en página 11)
- [23] Rossi, HH. Correlation of radiation quality and biological effect. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 114: 4–15. doi:10.1111/j.1749-6632.1964.tb53559.x (Citado en página 11)

- [24] ICRU. Microdosimetry (ICRU Report 36). J ICRU 1983; 19(1): 1–118. doi:10.1148/radiology.154.2.528 (Citado en página 11)
- [25] Hawkins, RB. A Microdosimetric-Kinetic Model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications. Int J Radiat Biol 1996; 69(6): 739–55. doi:10.1080/095530096145481 (Citado en página 13)
- [26] Hawkins, RB. A Microdosimetric-Kinetic Model for the sensitization of V79 cells to radiation by incorporation of bromodeoxyuridine. Radiat Res 2001; 155(5): 698–702. doi:10.1667/0033-7587(2001)155[0698:amkmft]2.0.co;2 (Citado en página 13)
- [27] Hawkins, RB. A Microdosimetric-Kinetic Model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. Radiat Res 2003; 160(1): 61–9. doi:10.1667/rr3010 (Citado en página 13)
- [28] Sóbol, IM. Métodos de Montecarlo. Lecciones populares de Matemáticas. Editorial Mir; 1976. (Citado en página 14)
- [29] Agostinelli, S, Allison, J, Amako, K, Apostolakis, J, Araujo, H, Arce, P, et al. Geant4 – a simulation toolkit. Nucl Instrum Meth Phys Res A 2003; 506(3): 250–303. doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8 (Citado en página 15)
- [30] Allison, J, Amako, K, Apostolakis, J, Araujo, H, Arce, P, Asai, M, et al. Geant4 developments and applications. IEEE T Nucl Sci 2006; 53(1): 270–78. doi:10.1109/TNS.2006.869826 (Citado en página 15)
- [31] Allison, J, Amako, K, Apostolakis, J, Arce, P, Asai, M, Aso, T, et al. Recent developments in Geant4. Nucl Instrum Meth Phys Res A 2016; 835: 186–225. doi:10.1016/j.nima.2016.06.125 (Citado en página 15)
- [32] Incerti, S, Baldacchino, G, Bernal, M, Capra, R, Champion, C, Francis, Z, et al. The Geant4-DNA project. Int J Model Simul Sci Comput 2010; 1(2): 157–78. doi:10.1142/S1793962310000122 (Citado en página 15)
- [33] Incerti, S, Ivanchenko, A, Karamitros, M, Mantero, A, Moretto, P, Tran, HN, et al. Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water. Med Phys 2010; 37(9): 4692–708. doi:10.1118/1.3476457 (Citado en página 15)
- [34] Bernal, MA, Bordage, MC, Brown, JMC, Davídková, M, Delange, E, El Bitar, Z, et al. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. Phys Medica 2015; 31(8): 861–74. doi:10.1016/j.ejmp.2015.10.087 (Citado en página 15)

- [35] Incerti, S, Kyriakou, I, Bernal, MA, Bordage, MC, Francis, Z, Guatelli, S et al. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: a report from the Geant4-DNA Project. *Med Phys* 2018; 45(8): e722-39. doi:10.1002/mp.13048 (Citado en página 15)
- [36] Attix, FH. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. John Wiley & Sons, Inc; 1986. (Citado en página 15)
- [37] Baratto Roldán, A. *Development of an external beam line for radiobiology experiments and microdosimetry applications at the 18 MeV proton cyclotron facility at CNA (Tesis doctoral)*. Universidad de Sevilla; 2020. (Citado en páginas 19, 20, 22, 23, 26, 31, 39, 40 y 41)
- [38] Fager, M, Toma-Dasu, I, Kirk, M, Dolney, D, Diffenderfer, ES, Vapiwala, N, Carabe, A. Linear energy transfer painting with proton therapy: a means of reducing radiation doses with equivalent clinical effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(5): 1057–64. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.049 (Citado en página 21)
- [39] Unkelbach, J, Botas, P, Giantsoudi, D, Gorissen, BL, Paganetti, H. Reoptimization of intensity modulated proton therapy plans based on linear energy transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(5): 1097–106. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.08.038 (Citado en página 21)
- [40] Kellerer, AM. Microdosimetry and the theory of straggling. In: *Biophysical Aspects of Radiation Quality. Second Panel Report*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1968. (Citado en página 21)
- [41] Kellerer, AM. Analysis of patterns of energy deposition. In: Ebert, HG, editor. *Proceedings Second Symposium on Microdosimetry*; 1970. doi:10.5282/ubm/epub.7951 (Citado en página 21)
- [42] Kellerer, AM. Fundamentals of microdosimetry. In: Kase, KR, Bj rningard, BE, Attix, FH, editors. *The Dosimetry of Ionizing Radiation*. Cambridge: Academic Press Inc.; 1985. (Citado en página 21)
- [43] Brun, R, Rademakers, F. ROOT - An Object Oriented Data Analysis Framework. *Proceedings AIHENP'96 Workshop, Lausanne, Sep. 1996, Nucl. Inst. Meth. in Phys. Res. A* 389 (1997) 81-86. <https://root.cern/> (Citado en página 22)
- [44] Walters, BRB, Kawrakow, I, Rogers, DWO. History by history statistical estimator in the BEAM code system. *Med Phys* 2002; 29(12): 2745–52. doi:10.1118/1.1517611 (Citado en página 22)

- [45] Conte, V et al. Microdosimetry of a therapeutic proton beam with a mini-TEPC and a MicroPlus-Bridge detector for RBE assessment. *Phys. Med. Biol.* 2021; 65: 245018. doi:10.1088/1361-6560/abc368 (Citado en página 25)
- [46] PSTAR. Stopping-power and range tables for protons. National Institute of Standards and Technology (NIST). https://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/ap_table.pl (Citado en páginas 28, 31 y 32)
- [47] Inhester, L, Burmeister, CF, Groenhof, G, Grubmueller, H. Auger spectrum of a water molecule after single and double core ionization. *J Chem Phys* 2012; 136(14): 144304. doi:<https://doi.org/10.1063/1.3700233> (Citado en página 28)