



FACULTAD DE FÍSICA

Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**RELACIÓN ENTRE LA ENERGÍA LINEAL DE  
MICRODOSIMETRÍA Y LA TRANSFERENCIA  
LINEAL DE ENERGÍA DE PROTONES EN AGUA**

Elena Zambrano Salas

Profesor tutor:

Miguel A. Cortés Giraldo

---

Grado en Física

Curso 2022-2023

## RESUMEN

Durante muchos años, la radioterapia contra el cáncer se ha centrado en el empleo de haces de fotones y electrones. En la actualidad, la protonterapia está ganando relevancia debido a que la forma de interacción de los protones con la materia permite concentrar la deposición de energía, y por tanto el daño producido, en los tejidos cancerosos, reduciendo así sus efectos fuera de esta zona. Además, se ha comprobado que la terapia con hadrones produce daños más complejos en las cadenas de ADN que aquellos producidos por fotones y electrones, lo que dificulta su reparación. Para el estudio de la complejidad del daño ejercido es necesario conocer la distribución de energía depositada por las partículas, de lo que se encarga la microdosimetría. Debido a que la microdosimetría trata con variables estocásticas, se suelen emplear métodos de simulación basados en el método Montecarlo. En concreto en este proyecto se emplea Geant4 con su extensión Geant4-DNA, que incluye procesos que permiten modelar el daño biológico inducido por radiación ionizante a la escala del ADN.

A partir de las simulaciones de haces de protones de entre 10 y 90 MeV, realizamos un estudio de la energía lineal depositada dentro de las regiones de interés (site) en función de la energía del protón y del radio del site. Con idea de conectar estos valores con su análogo macroscópico, la transferencia lineal de energía (LET), hemos comparado los resultados con valores de LET restringidos radialmente, obtenidos también con Geant4, para las mismas energías.

Los resultados más destacados de la comparación entre ambas magnitudes son: Para sites suficientemente grandes en comparación con el alcance de los rayos delta, el promedio de la energía lineal coincide con la LET sin restringir para protones de esa misma energía. Conforme se disminuye el radio del site se observa que la energía lineal decrece de forma parecida a la LET restringida radialmente a una distancia desde la traza del protón igual al radio del site, por lo que la influencia de los electrones delta en la energía depositada en la región de estudio es similar en ambas simulaciones. Sin embargo, se ha observado que para radios del site suficientemente pequeños, hay un cambio de tendencia en la energía lineal y el comportamiento se vuelve contrario al de la LET restringida radialmente.

# Contenido

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 4  |
| 1.1 Conceptos básicos de la radioterapia.....                        | 5  |
| 1.1.1 Interacción de la radiación con la materia .....               | 5  |
| 1.1.2 Deposición de energía en el medio por partículas cargadas..... | 8  |
| 1.2 Microdosimetría .....  | 12 |
| 1.2.1 Breve introducción a la microdosimetría .....                  | 12 |
| 1.2.2 Conexión con la dosimetría .....                               | 16 |
| 1.3 Efecto biológico de la radiación.....                            | 18 |
| 1.3.1 Eficacia biológica relativa.....                               | 18 |
| 1.3.2 Modelos para RBE.....  | 20 |
| 1.3.3 Modelos fenomenológicos .....                                  | 22 |
| 1.3.4 Modelo MKM .....   | 23 |
| 1.4 Método de Montecarlo .....                                       | 25 |
| 1.5 Motivación y objetivos del trabajo.....                          | 26 |
| 2. METODOLOGÍA.....  | 27 |
| 2.1 Cálculo de variables dosimétricas .....                          | 27 |
| 2.2 Cálculo de variables microdosimétricas .....                     | 29 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                       | 32 |
| 3.1 Dosis radial y LET restringido radialmente .....                 | 32 |
| 3.2 Simulaciones de microdosimetría con protones .....               | 38 |
| 4. CONCLUSIONES .....  | 46 |
| 5. BIBLIOGRAFÍA .....  | 48 |

# 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es ya la principal causa de muerte en todo el mundo, siendo responsable de una de cada diez defunciones según datos de 2020 (Organización Mundial de la Salud (OMS)). El conocimiento de la enfermedad ha ido en aumento en los últimos años, así como la evolución de los tratamientos empleados tras su detección.

El primer tratamiento que se realizó fue la cirugía, seguida de la quimioterapia y la radioterapia. El objetivo de todos los tratamientos es el mismo: eliminar las células cancerosas del cuerpo o, de estar demasiado extendido para su completa eliminación, retrasar su evolución. Sin embargo, las formas de abordarlo difieren en cada caso: en la primera se elimina mediante operación todo el tejido canceroso; en la segunda, se emplean fármacos para destruir las células de más rápida reproducción; en cuanto a la tercera, la radioterapia, se fundamenta en la aplicación de radiación ionizante para eliminar células tumorales.

Durante muchos años, la radioterapia se ha centrado en el empleo de haces de fotones y electrones (Wilkens J, 2007). Estos, sin embargo, no parecen ser la elección óptima. Como se verá en la sección 1.1, toda radiación que atraviesa un material interacciona con él, depositando parte de su energía a su paso. Las características de esta deposición de energía son diferentes para cada tipo de partícula incidente, dependiendo de su carga eléctrica y masa en reposo, así como de propiedades del material del medio que atraviesan. Para comparar sus propiedades, en esta sección se hará una breve exposición de las variables de las que depende la deposición de energía de los distintos tipos de radiación. Estas diferencias fueron las que impulsaron el estudio de una nueva variación de radioterapia: la hadronterapia (Dabaja B, Mikhaeel G, et al., 2015). En la hadronterapia las partículas incidentes son hadrones, comúnmente protones e iones de carbono.

En este trabajo nos centramos en el estudio de la protonterapia, que, como veremos a lo largo de la sección, a pesar de llevar poco tiempo en desarrollo tiene propiedades muy favorables para el empleo en tratamiento de cáncer.

Este primer capítulo consiste en una introducción a los conceptos necesarios para entender los resultados expuestos más adelante en el capítulo 3. En primer lugar, se explican los

principales fundamentos de la interacción de la radiación ionizante con la materia y compararemos las propiedades de cada una de las principales partículas que pueden conformar el haz ionizante. A continuación, se presentarán las definiciones de algunos conceptos básicos en la radiofísica, que nos servirán para caracterizar la deposición de energía por unidad de longitud (LET) del haz en su traza. Posteriormente, en la sección 1.2, se introducirá una rama de la radiofísica que estudia la interacción de la radiación con la materia desde un punto de vista estadístico: la microdosimetría. Adicionalmente, se estudiará la forma de relacionar la deposición de energía microdosimétrica con la LET, además de otras medidas interesantes. Continuaremos con una descripción de los modelos que estudian el daño biológico producido por la radiación. Por último, se incluirá una síntesis de los modelos de simulación empleados en este trabajo, todos ellos basados en el método Montecarlo, que nos permitirán obtener resultados de los observables descritos en apartados previos para su estudio.

## 1.1 Conceptos básicos de la radioterapia

### 1.1.1 Interacción de la radiación con la materia

Cuando una partícula cargada atraviesa un medio material, interacciona con las partículas que lo conforman. Esta interacción supone una cesión de energía al medio que, para el caso de partículas cargadas, puede darse por interacción con los electrones atómicos o con los núcleos. A lo largo de todo el trabajo trataremos con agua como medio de interacción, pues este conforma alrededor del 70% del cuerpo humano.

Centrémonos primero en el caso concreto de partículas cargadas ligeras, como son los electrones y positrones. Si un electrón tiene suficiente energía, puede ceder parte de esa energía a un electrón de un átomo del medio y arrancarlo, es decir, ionizar el átomo, o bien ceder solo energía suficiente para excitar al átomo (promocionar un electrón a un orbital superior). Los electrones secundarios arrancados por ionización de un átomo reciben el nombre de *electrones delta* y serán muy relevantes en apartados posteriores. Por otro lado, los electrones pueden intercambiar energía con el campo coulombiano nuclear, provocando su deceleración y, consecuentemente, la emisión de fotones *bremstrahlung* o radiación de

frenado. Para el caso de los positrones, la interacción con el medio será del mismo tipo, añadiendo la posibilidad de que pueda aniquilarse con un electrón del medio, provocando la creación de dos fotones en sentidos opuestos y con una energía de 511 keV cada uno. De forma general, dado que tanto electrones como positrones tienen masas comparables con los electrones del medio, seguirán trayectorias sinuosas.

Resulta conveniente para esta discusión introducir la definición de *rango*: se entiende el rango de una partícula como la longitud media del camino recorrido dentro del medio hasta frenarse. En el caso de los electrones, dado que su trayectoria será muy caótica, el rango será significativamente menor que la proyección de su trayectoria sobre su dirección de incidencia sobre el material, y tendrá una fuerte dispersión estadística.

Al igual que las partículas cargadas ligeras, las *partículas* cargadas pesadas, como son protones e iones (aunque los iones no son partículas estrictamente hablando se empleará esta notación por simplificación de las explicaciones), también interactúan electromagnéticamente tanto con los electrones atómicos, pudiendo excitar o ionizar a los átomos, como con sus núcleos. En cambio, en este caso también será posible la interacción con los núcleos a través de la fuerza fuerte. A las energías típicas que se emplean en hadronterapia la reacción nuclear más relevante es la *multifragmentación*. Como resultado de esta interacción, el núcleo blanco y el proyectil se rompen, liberando fragmentos que interactúan con el medio de forma independiente al proyectil. Además, los fragmentos tendrán inicialmente aproximadamente la misma velocidad que el proyectil y tendrán un número atómico inferior a las partículas que se fragmentan, lo que hará que sean más penetrantes. Esto provocará una cola de deposición de energía más allá del rango de las partículas incidente, lo que generalmente será negativo pues dañará al tejido sano. La producción de fragmentos es, a energías terapéuticas, más probable cuanto más masivo sea el proyectil, lo que hace que, en principio, sea preferible el uso de protones frente a iones pesados. No obstante, existen otras variables que favorecen el empleo de iones pesados frente a protones: generan picos de Bragg más estrechos y tienen menor dispersión lateral (ver sección 1.1.2).

A diferencia de los electrones y positrones, al ser mucho más masivas, las partículas cargadas pesadas siguen trayectorias esencialmente rectilíneas. Como consecuencia, la longitud de la trayectoria proyectada sobre el eje de incidencia del haz es aproximadamente igual al rango y tendrá menor dispersión que la observada en el empleo de electrones como proyectil.

Hasta ahora nos hemos centrado en partículas que, debido a su carga, son directamente ionizantes. Existe también otro tipo de radiación, la radiación indirectamente ionizante, como son fotones y neutrones, que, a pesar de no tener carga, pueden interactuar con los electrones atómicos o con los núcleos, respectivamente, de manera que pueden producir partículas cargadas secundarias en movimiento, que a su vez interactúan con el medio de acuerdo con los procesos ya mencionados.

En el caso de los fotones, los tres mecanismos principales de interacción son: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares electrón-positrón (Hubbell J H, 1969) (Nelson G, Reilly D, 1991).

- Mediante efecto fotoeléctrico, un fotón le cede toda su energía a un electrón atómico ligado dejándolo libre. La sección eficaz es aproximadamente proporcional a  $Z^4$ , aunque la potencia va aumentando conforme aumenta la energía, llegando a 4,8 para energías del orden de los MeV. La dependencia de la sección eficaz con la energía es proporcional a  $E^{-3,5}$  para energías del fotón inferiores a 1 MeV y a  $E^{-1}$  para energías superiores.
- El efecto Compton consiste en la interacción de un fotón con un electrón libre o poco ligado al que transfiere parte de su energía. La energía restante se emite como un fotón de menor energía dispersado respecto de la dirección original. La sección eficaz es proporcional a  $Z$  y decrece al aumentar la energía del fotón.
- La creación de pares electrón-positrón requiere de una energía mínima para producirse, la energía en reposo del electrón y positrón (1,022 MeV). La energía sobrante por encima de este mínimo se traduce en energía cinética de las partículas del par. La sección eficaz varía aproximadamente como  $Z^2$  y es significativa en elementos pesados. Para energías superiores al mínimo la sección eficaz aumenta rápidamente con la energía del fotón.

Por último, los neutrones serán también partículas indirectamente ionizantes. Mediante colisiones con núcleos del medio, pueden poner en movimiento átomos neutros que actúen como indirectamente ionizantes o producir reacciones nucleares que den como resultado la emisión de partículas cargadas (alfa, beta, fotones, protones e iones).

### 1.1.2 Deposición de energía en el medio por partículas cargadas

Para comparar la distribución de energía depositada por cada radiación a lo largo de su recorrido es necesario introducir dos conceptos clave en la dosimetría de partículas cargadas: la dosis y el poder de frenado.

En primer lugar, se entiende como *dosis* absorbida la energía impartida a un volumen elemental entre la masa del volumen:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} . \quad (1)$$

Su unidad en el Sistema Internacional es el Gray,  $1 \text{ Gy} = 1\text{J/Kg}$ .

En segundo lugar, se define el *poder de frenado*, representado generalmente por la letra  $S$ , como la energía media perdida por las partículas cargadas al atravesar una distancia  $dl$  en un material, o sea:

$$S = \frac{dE}{dl} . \quad (2)$$

Como se ha mencionado anteriormente, una partícula cargada puede perder su energía por interacción electromagnética a través de diferentes procesos, por lo que se distingue entre poder de frenado electrónico, radiativo y nuclear:

$$S = \left(\frac{dE}{dl}\right)_{el} + \left(\frac{dE}{dl}\right)_{rad} + \left(\frac{dE}{dl}\right)_{nuc} . \quad (3)$$

Siendo el primero el poder de frenado electrónico, debido a las interacciones con electrones atómicos que resultan en excitaciones o ionizaciones; el segundo el poder de frenado radiativo, debido a la radiación de frenado de la partícula incidente, y el tercero el poder de frenado nuclear, debido a colisiones coulombianas con el núcleo atómico.

En el caso de la terapia con protones e iones ligeros, nos interesa centrarnos en el poder de frenado electrónico, ya que es el más relevante en el rango de energías relevante. Este viene descrito por la fórmula de Fano, versión relativista de la fórmula de Bethe-Bloch:

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

En esta fórmula,  $Z_t$  y  $Z_p$  representan los números atómicos de blanco y proyectil, respectivamente,  $\beta = \frac{v}{c}$  con  $v$  la velocidad de la partícula y  $c$  la velocidad de la luz en el vacío,  $m_e$  es la masa de un electrón,  $e$  es su carga,  $\langle I \rangle$  es el potencial medio de ionización del material, y  $C$  y  $\delta$  son correcciones de apantallamiento y de polarización del medio, respectivamente.

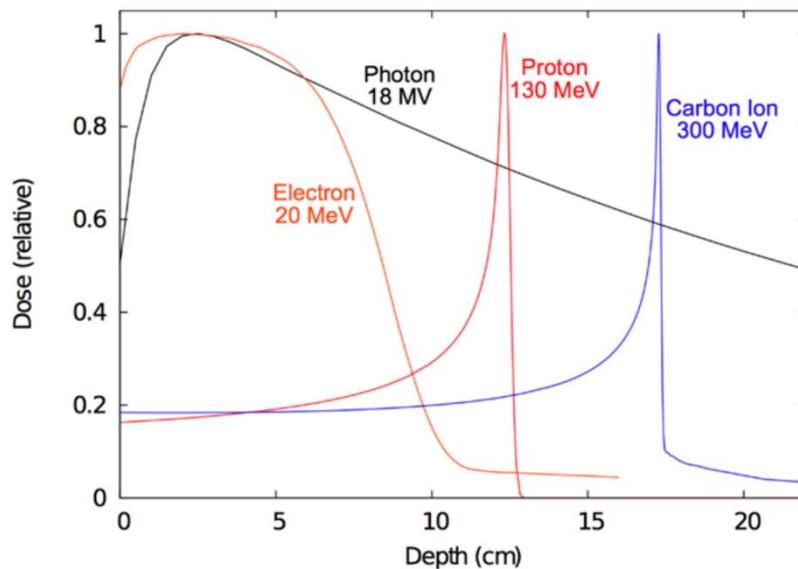


Figura 1: Dosis depositada para diferentes tipos de radiación en función de la profundidad. (Kaiser A, Eley J, et al., 2019).

Algunas de las características más relevantes que se pueden extraer de esta fórmula son, en primer lugar, la dependencia con la velocidad. El poder de frenado es aproximadamente inversamente proporcional a la velocidad al cuadrado. Esto predice que, a alta velocidad del proyectil, la energía depositada por unidad de longitud es pequeña y va aumentando conforme se frena. Por otra parte, es directamente proporcional al número atómico del proyectil al cuadrado, lo que significa que la energía depositada por unidad de longitud es mayor para iones que para protones. También depende directamente del número atómico del blanco, por lo que será función de la densidad del material. La dependencia inversa con la velocidad provoca que el poder de frenado electrónico aumente a lo largo del trayecto hasta alcanzar un máximo, conocido como pico de Bragg, tras lo cual decae bruscamente a causa de la reducción de la densidad de partículas del campo de radiación por unidad de superficie (*fluencia*). La forma de este pico es de vital importancia en aplicaciones médicas, pues permite concentrar la mayor parte de la energía depositada en una pequeña región del espacio,

permitiendo así depositar energía mayormente en la región a tratar, provocando el menor daño posible al tejido sano.

En la figura 1 se muestra la deposición de energía de distintas partículas como la dosis depositada en función de la profundidad. Esta figura ilustra que los iones de carbono tienen una cola de deposición de energía posterior al pico de Bragg a causa de la fragmentación. Este efecto provocaría un daño en el tejido sano próximo al tejido canceroso, lo que hace que sea más favorable el empleo de protones en tal caso. La cola de fragmentación, presente en el caso de iones de carbono, será más relevante a energías altas, donde serán más frecuentes este tipo de reacciones nucleares. También se muestran en la figura 1 las curvas de deposición de fotones y electrones. Se observa como en ambos casos la distribución de energía con la profundidad está mucho menos concentrada. Además, como se comentó anteriormente, la trayectoria rectilínea que siguen las partículas cargadas pesadas resulta favorable respecto a las demás, pues permite reducir la dispersión lateral de la energía depositada a lo largo del camino del haz, así como predecir su trayectoria de forma más precisa.

En la figura 2 se ilustra que la posición del pico de Bragg se localiza a una profundidad que depende de la energía inicial de las partículas del haz, en este caso protones. Esto, junto con la linealidad de las trayectorias, permite diseñar modelos que predicen dónde se depositará la mayor parte de la energía del protón. Cabe señalar también que la anchura del pico de Bragg será dependiente de la energía inicial de las partículas incidentes, pues es resultado de la dispersión.

A partir de ahora nos centraremos en la protonterapia, ya que es en lo que se enfoca este trabajo. Se ha mencionado anteriormente que los protones son partículas directamente ionizantes. No obstante, algunas de las partículas liberadas como consecuencia de las ionizaciones serán a su vez partículas ionizantes. Véase como ejemplo un electrón expulsado de un átomo del medio por un protón del haz primario. Este electrón tendrá una energía cinética inferior a la del protón incidente, pero puede ser suficiente como para ionizar a otros electrones del medio. También puede ocurrir que el electrón interactúe con el campo

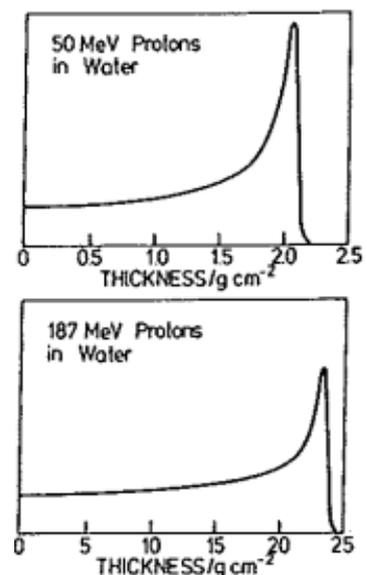


Figura 2: Evolución de la deposición de energía en dosis frente a la profundidad en agua para diferentes energías iniciales. (ICRU36, 1983).

coulombiano nuclear y emita radiación de frenado. Estos fotones viajarán a través del medio hasta que interactúen por efecto fotoeléctrico, Compton o, si la energía es la suficiente, por creación de pares. Se ilustra de esta manera que la ionización primaria del protón pone en marcha una cadena de sucesos en los que la energía se va disipando en el medio.

La protonterapia requiere depositar una cantidad de energía concreta en un diferencial de volumen. Dado que, como se acaba de mencionar, la energía que pierde un protón se va depositando en el medio a través de una cadena de sucesos, no toda la energía perdida se depositará dentro de este volumen. Para delimitar dicha región, es necesario establecer algún corte en las ionizaciones secundarias. Cuando se establece una cota en el poder de frenado este recibe otro nombre: Transferencia lineal de energía (en inglés LET: *Linear Energy Transfer*) y suele denotar con la letra  $L$ . Existen dos formas diferentes de acotar la LET, que son:

$$- L_{\Delta} = \left( \frac{\overline{\Delta E_{\Delta}}}{\Delta l} \right)_{\Delta l \rightarrow 0} = \left( \frac{dE}{dl} \right)_{\Delta} \cdot (5)$$

En ese caso solo se suman las energías que cumplen que la energía cedida a electrones secundarios es inferior a una energía máxima  $\Delta$ . De esta forma, se limita el alcance máximo de los electrones delta, que será proporcional a su energía inicial.

$$- L_r = \left( \frac{\overline{\Delta E_r}}{\Delta l} \right)_{\Delta l \rightarrow 0} = \left( \frac{dE}{dl} \right)_r \cdot (6)$$

Solo considera la parte de la energía total perdida que se deposita en un cilindro de radio  $r$  y longitud  $dl$ . El cilindro estará centrado en la trayectoria del protón, aproximadamente rectilínea.

Por otra parte, debe hacerse notar que, al igual que el poder de frenado, la transferencia lineal de energía es un promedio, puesto que la deposición de energía de las partículas es de carácter estocástico. Existen dos formas de hacer este promedio a partir de dos distribuciones diferentes:

- Distribución en frecuencia  $t(L)dL = dT(L)$  donde  $T(L)$  es la fracción entre el camino total recorrido con una LET de hasta  $L$  y el camino total. Representa la fracción del camino total con valores de LET entre  $L$  y  $L+dL$ . El promedio realizado con esta distribución se denomina promedio en frecuencia,  $\overline{L_T}$  o  $\overline{L_F}$ .
- Distribución de dosis  $d(L)dL = dD(L)$  donde  $D(L)$  es la fracción entre dosis absorbida con LET hasta  $L$  y la dosis total. Representa la fracción de la dosis absorbida

correspondiente a una LET entre  $L$  y  $L+dL$ . El promedio realizado con esta distribución se denomina promedio en dosis,  $\overline{L_D}$ .

Ambas distribuciones están relacionadas, siendo  $d(L) = \frac{L t(L)}{\overline{L_T}}$ . Además, los promedios realizados con una y otra distribución proporcionarán resultados diferentes.

Aunque la dosis y la LET están relacionadas, la misma dosis se puede depositar con partículas de diferente LET. Como se verá en el apartado 1.3, esta diferencia tiene repercusiones en el efecto biológico de la radiación.

## 1.2 Microdosimetría

En el capítulo previo se han introducido los conceptos de dosis absorbida ( $D$ ) y transferencia lineal de energía ( $L$ ). Como también se ha mencionado, ambos conceptos son magnitudes macroscópicas y en consecuencia surgen de promedios estadísticos. Al promediar la deposición de energía se ignoran las fluctuaciones estadísticas y se pierde el carácter discreto de la interacción de la radiación con la materia. Se tratan por tanto de fuertes aproximaciones que, a pesar de su amplio uso en física médica, son insuficientes para describir la deposición de energía en estructuras microscópicas. El conocimiento de cómo se concentra la energía, es decir, su distribución, es vital, pues es esta magnitud y no la transferencia lineal de energía la que determina los efectos biológicos de la radiación a escala celular.

Esta fue la motivación que llevó a físicos como Harold H. Rossi y Albrecht Kellerer (Kellerer A, 1985) (Kellerer A, Rossi H), principales fundadores de la microdosimetría, a enfocar el estudio de la deposición de energía en regiones microscópicas, típicamente denominadas *sites*, que simulan estructuras celulares sensibles a la radiación.

### 1.2.1 Breve introducción a la microdosimetría

Al igual que en el estudio macroscópico en dosimetría se trabaja con la transferencia lineal de energía, existe un análogo microdosimétrico, denominado *energía lineal*. Se define la energía

lineal ( $y$ ) como el cociente entre la energía depositada en cierto *site* en un único evento de deposición de energía  $\epsilon_s$  y la longitud de cuerda media del *site*  $\bar{l}$ :

$$y = \frac{\epsilon_s}{\bar{l}}. \quad (7)$$

Para entender esta magnitud es necesario primero estudiar las cantidades que la definen. Comencemos con la energía depositada (o *impartida*) por evento  $\epsilon_s$ . Se entenderá por *evento* la interacción de la partícula incidente y las partículas estadísticamente correlacionadas con ella en la que se produzca intercambio de energía. En nuestro caso el número de eventos será el número de partículas primarias que incidan en el *site*. Notar la diferencia entre un evento y un punto de transferencia de energía: para cada evento, es decir, para cada partícula incidente, pueden darse un gran número de interacciones con el medio y por tanto un gran número de puntos de transferencia de energía. En microdosimetría comúnmente se trabaja acotando la región de estudio a pequeñas esferas (*sites*), de forma que sólo nos interesa la energía depositada dentro de ellas. Se puede definir una magnitud que represente la energía depositada por un único protón dentro del *site* mediante la interacción con el medio. La energía depositada será una variable estocástica, lo que implica que, si se repitiese un experimento en las mismas condiciones, el resultado podría variar. En nuestro caso solo consideraremos energía depositada electromagnéticamente.

Tanto la energía depositada en cada evento ( $\epsilon_s$ ) como el número de eventos en los que se imparte una energía específica en el intervalo  $[\epsilon_s, \epsilon_s + d\epsilon_s]$  ( $N_{\epsilon_s}$ ) son magnitudes estocásticas que estarán determinadas por una cierta distribución estadística. Para el caso de la energía depositada por evento, al igual que sucedía con la LET, hay dos formas de definir dicha distribución. Una de ellas es

$$f(\epsilon_s) = \frac{N_{\epsilon_s}}{N}, \quad (8)$$

análogo al promedio en frecuencia que se utilizó para la LET. Al valor esperado que se calcula con esta distribución se le llama *promedio en frecuencia de la energía depositada por evento* y se suele representar como  $\bar{\epsilon}_{SF}$ .

Para consideraciones radiobiológicas, también es útil considerar la distribución pesada o de dosis  $d(\epsilon_s)$  de la energía impartida por evento, donde la contribución de cada evento viene pesada por la energía que deposita:

$$d(\epsilon_s) = \frac{\epsilon_s f(\epsilon_s)}{\bar{\epsilon}_{SF}}. \quad (9)$$

Al valor esperado que se calcula con esta distribución se le llama *promedio en dosis de la energía depositada por evento* y se suele representar como  $\bar{\epsilon}_{SD}$ . Al igual que para la LET, ambos promedios son diferentes, estando relacionados por:

$$\bar{\epsilon}_{SD} = \int_0^{\infty} \epsilon_s d(\epsilon_s) d\epsilon_s = \frac{1}{\bar{\epsilon}_{SF}} \int_0^{\infty} \epsilon_s^2 f(\epsilon_s) d\epsilon_s = \frac{\overline{\epsilon_s^2}}{\bar{\epsilon}_{SF}}. \quad (10)$$

Además de su promedio, la energía depositada por evento presenta una desviación estándar asociada,  $\sigma_{\epsilon_s}^2$ , que proporciona una medida de su variabilidad. Esta variabilidad proviene de 3 fuentes: En primer lugar, la variabilidad del promedio de la energía depositada por unidad de longitud. En segundo lugar, la variabilidad de la longitud de cuerda, que definiremos a continuación. Por último, la dispersión de la energía, que se debe al número aleatorio de puntos de transferencia de energía y a la variabilidad de la energía depositada en cada uno.

La longitud de cuerda ( $l$ ), por su parte, se define como la longitud de la traza de la partícula del haz incidente dentro del *site*. Esta es también una magnitud estocástica que, para el caso concreto de haces de protones (con la aproximación de trayectorias rectilíneas) y *sites* esféricos aleatoriamente situados en un determinado espacio de muestreo, tiene una distribución conocida:

$$f_{\mu}(l) = \frac{2l}{d^2}, \quad (11)$$

siendo  $d$  el diámetro del *site*. Con esta distribución, la longitud de cuerda media en el *site*  $\bar{l}_{\mu}$  viene dada por

$$\bar{l}_{\mu} = \int_0^d \frac{2l^2}{d^2} dl = \frac{2d}{3}. \quad (12)$$

El subíndice  $\mu$  se utiliza para diferenciar esta distribución, en la que la posición del *site* es aleatoria (aleatoriedad- $\mu$ ), de otros tipos de distribuciones pesadas en las que se impone que

exista como mínimo un punto de transferencia de energía en el *site*. El objetivo de esta última elección es ahorrar tiempo de cálculo en simulaciones, pues de no imponerse esta condición la mayor parte de las esferas, posicionadas aleatoriamente, no contendrán ningún punto de transferencia de energía, lo cual supone un cómputo innecesario. A este tipo de aleatoriedad se le suele denotar con la letra  $\nu$  y la distribución de la longitud de cuerda correspondiente es:

$$f_{\nu}(l) = \frac{3l^2}{d^3} ; \quad (13)$$

por lo que su longitud de cuerda media  $\bar{l}_{\nu}$  viene dada en este caso por:

$$\bar{l}_{\nu} = \int_0^d \frac{3l^3}{d^3} \partial l = \frac{3d}{4}. \quad (14)$$

Por analogía con los promedios de la energía depositada en el *site* mencionados anteriormente, utilizaremos  $\bar{l}_F$  o simplemente  $\bar{l}$  para la distribución uniforme ( $\bar{l}_{\mu}$ ) y  $\bar{l}_D$  para la distribución pesada ( $\bar{l}_{\nu}$ ).

Reuniendo todos estos conceptos, ya podemos determinar la energía lineal. Dado que es una magnitud estocástica generalmente se trabaja con su promedio. Al igual que para la energía depositada por evento, se pueden definir dos valores esperados de la energía lineal, correspondientes a energías depositadas promediadas en frecuencia o en dosis, respectivamente, que son:

$$- \bar{y}_F = \frac{\bar{\epsilon}_{SF}}{\bar{l}} \quad (15)$$

$$- \bar{y}_D = \frac{\bar{y}_F^2}{\bar{y}_F} \quad (16)$$

El valor esperado de la energía lineal dependerá tanto de la distribución considerada como del método de posicionado aleatorio del *site*.

Aunque en este proyecto nos centraremos en el trabajo con la energía lineal y su relación con la LET, que veremos a continuación, también existe otro análogo microdosimétrico interesante, que es la *energía específica z*:

$$z = \frac{\epsilon}{m}. \quad (17)$$

Se trata también de una magnitud estocástica que representa la energía total impartida en un *site* dividida por su masa. Su distribución está relacionada con la dosis absorbida  $D$  por el medio de masa  $m$  y del radio de la esfera. Notar que en este caso estamos tratando con la energía total depositada en un *site*, que es la suma de las energías depositadas por todos los eventos:

$$\epsilon = \sum_s \epsilon_s, \quad (18)$$

ya que estamos considerando todos los eventos como independientes entre sí.

### 1.2.2 Conexión con la dosimetría

Hemos definido hasta ahora dos conceptos  $\overline{L_T}$  y  $\overline{y_F}$  con significados físicos análogos, pero calculados de formas diferentes. Cuando ambos han sido promediados empleando una distribución estadística uniforme, cabría esperar que sean iguales. No obstante, como se desarrollará en más profundidad en la sección 3.2, esta igualdad solo se consigue bajo ciertas condiciones. Será necesario establecer un balance entre el tamaño del *site* y la energía de las partículas incidentes de tal manera que, por una parte, la dimensión de la región de estudio sea considerablemente menor que el rango del protón. A esta condición se le conoce como condición de *trayectoria de corto segmento* y permite considerar la LET aproximadamente constante a lo largo del segmento que atraviesa el *site* (recordemos que la LET viene dada por la fórmula de Bethe-Bloch (4) y, entre otros observables, depende de la velocidad de la partícula incidente, que cambia a lo largo de la traza). Por otra parte, si la dimensión es demasiado pequeña para una energía determinada, se manifestarán los efectos estocásticos de la deposición de energía, que producirán una dispersión significativa en la determinación de la energía depositada. Además, si este desequilibrio entre energía y dimensión del *site* se acentúa, se apreciará el efecto de los electrones delta. Estos escapan del *site* y su energía se perderá, distorsionando el promedio de energía depositada en la esfera. A modo de resumen, si aproximamos  $L = L_0$  una cantidad fijada, suponemos que la pérdida de energía es continua a lo largo del *site*, despreciamos el efecto de los electrones delta y asumimos que el rango de la partícula es mucho mayor que el diámetro del *site*, entonces se tendrá  $L_0 = \overline{y_F}$ . Esto se verá en más detalle en la sección 3.2.

Por otra parte, es posible también encontrar una relación entre  $\overline{L_D}$  y  $\overline{y_D}$ , los promedios en dosis de LET y energía lineal, respectivamente. Esta relación fue propuesta por Kellerer (Bertolet A, Cortés-Giraldo M A, et al., 2020) (Baratto-Roldán, 2020) (Kellerer A, 1985):

$$\overline{L_{\Delta,D}} = \overline{y_D} \frac{\overline{l_F}}{\overline{l_D}} - \frac{\delta_2}{\overline{l_D}}. \quad (19)$$

Aquí  $\overline{l_D}$  es la longitud de cuerda promediada de acuerdo con la distribución pesada asociada a la aleatoriedad  $\nu$ , mientras que  $\overline{l_F}$  es el promediado correspondiente a la aleatoriedad  $\mu$ . Recordamos también que el subíndice  $\Delta$  en la LET indica que esta se calcula restringida. Una magnitud que aparece por primera vez es  $\delta_2$ , que representa el promedio pesado de distribución de energía impartida al *site* por cada colisión electrónica (i.e. ionización) de la partícula primaria, incluyendo los electrones secundarios generados debido a la misma,  $\epsilon_c$ . De acuerdo con nuestra notación, sería por tanto  $\epsilon_{cD}$ ; no obstante, se suele utilizar  $\delta_2$  por tradición. Esta cantidad se puede calcular mediante

$$\delta_2 = \overline{\epsilon_c} \left( 1 + \frac{\sigma_{\epsilon_c}^2}{\overline{\epsilon_c}^2} \right), \quad (20)$$

donde  $\overline{\epsilon_c}$  y  $\sigma_{\epsilon_c}$  son el promedio y la desviación estándar, respectivamente, de la distribución de energía impartida por colisión  $\epsilon_c$ .

Por su parte, la energía específica  $z$  también podrá relacionarse con su análogo dosimétrico: la dosis. El promedio de la energía específica es igual a la dosis absorbida por un *site* expuesto a una radiación uniforme. En otro caso, si la radiación no es uniforme, es igual al promedio de la dosis absorbida por el *site*.

Para concluir este apartado, hemos visto que existen modos de relacionar la LET y la energía lineal promediadas en dosis conocidos los promedios de la longitud de cuerda uniforme y pesado, así como el promedio pesado de distribución de energía impartida por colisión electrónica mediante la fórmula de Kellerer (19). También se ha estudiado la relación entre estas medidas promediadas uniformemente, únicamente en el caso en que aproximamos  $L = L_0$ , y despreciando el efecto de los electrones delta, asumiendo que el rango de la partícula primaria es mucho mayor que el diámetro del *site*.

## 1.3 Efecto biológico de la radiación

El objetivo último de la protonterapia es causar un daño biológico a una zona localizada y bien delimitada del cuerpo, de manera que solo se destruyan las células cancerosas y se afecte lo mínimo posible al tejido sano. Para ello, no es suficiente con depositar una determinada cantidad de energía en la región afectada. Habrá que considerar diversos factores, como son: cómo de densamente ionizante es la radiación empleada, la complejidad del daño biológico efectuado, la cantidad de electrones delta (que serán responsables de daño fuera de la región objetivo), etc. Para ello, en esta sección abordaremos el concepto de *eficacia biológica relativa* y la manera en la que se modela en el contexto de radioterapia con protones o iones.

### 1.3.1 Eficacia biológica relativa

Para destruir la capacidad de funcionamiento y proliferación de una célula, lo más efectivo es atacar las cadenas de ADN, que se encuentran generalmente entremezcladas en el núcleo celular.

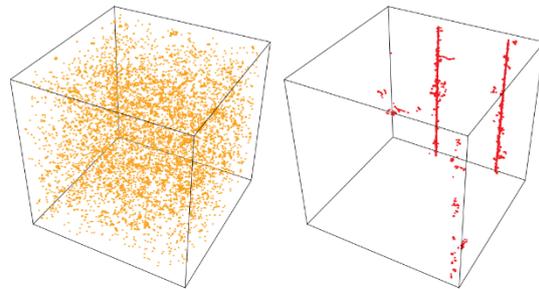
El ADN está formado por 2 cadenas de pentosa-fosfato en forma de hélice unidas mediante pares de bases nitrogenadas. La configuración de las bases nitrogenadas/nucleótidos contiene la información genética del ADN, de manera que si esta se altera se puede producir una mutación genética. Si una cadena de ADN se rompe, el organismo tiene un sistema de detección y reparación de este tipo de lesión, pero a veces se producen aberraciones en la reparación, lo que potencialmente puede producir mutaciones. Muchas de las aberraciones serán detectadas y destruidas por el organismo, sin embargo, algunas de ellas pasarán desapercibidas y pueden acabar por convertirse en células cancerosas.

Para destruir estas células recurrimos a la radiación ionizante. Cuanto más complejo es el daño que se hace a la cadena de ADN más difícil será para el organismo repararlo: mientras que una rotura de una de las cadenas (rotura simple) permite replicar fácilmente la cadena (puesto que se conserva el nucleótido opuesto) una rotura de las dos cadenas (rotura doble) hará que ambas mitades de la hélice se alejen, por fenómenos de difusión en el medio celular, y supondrá una lesión crítica. Por este motivo, será especialmente relevante cómo de concentrado esté el daño que genera la radiación y será un factor importante a la hora de

comparar diferentes haces de partículas. Se hablará de lesión doble cuando la distancia entre las roturas producidas en cada cadena sea menor a 10 bases, incluyendo por tanto el caso el que el daño se produzca sobre la misma pareja de bases. Además, hablaremos de partículas altamente ionizantes cuando el espacio entre ionizaciones primarias del haz sea muy pequeño, de forma que el daño esté muy concentrado y la probabilidad de crear roturas dobles sea superior.

Uno de los indicadores de la complejidad del daño producido es la LET de la radiación incidente. Sabemos que distintos tipos de radiación producen grados distintos de daño biológico para una misma dosis absorbida. Esto se debe a las diferencias en el patrón de deposición de energía a nivel microscópico.

Aunque de forma aproximada, la LET nos da una idea de la energía depositada por unidad de longitud, por lo que, a igualdad de dosis, las partículas con mayor LET generan una traza de ionización más densa que aquellas con menor LET. Asimismo, está demostrado que, a igualdad de dosis, las partículas de alto LET producen un porcentaje de daño complejo muy superior a las partículas de bajo LET.



*Figura 3: Patrón de deposición de energía de fotones a la izquierda y de protones a la derecha, ambos para una misma dosis absorbida. (Bäckström G, 2013).*

Una forma de medir esta diferencia en el efecto biológico es mediante la Eficacia Biológica Relativa (RBE). Se define como la fracción entre la dosis necesaria para producir un efecto determinado por una radiación de referencia (típicamente rayos X de determinada energía o emitidos por una fuente de  $^{60}\text{Co}$ ) y la radiación bajo estudio:

$$RBE = \frac{D_{\text{ref}}}{D_{\text{test}}}\Big|_{\text{isoeffecto}} \quad (21)$$

Además de la LET, la RBE depende de otros factores, que iremos viendo a lo largo de esta sección.

### 1.3.2 Modelos para RBE

Normalmente la RBE se representa a partir de curvas de supervivencia. Esta es una forma gráfica de representar el número de células que sobreviven al ser sometidas a una radiación. Para ello debe hacerse un ensayo clonogénico, en el que se parte de diversas muestras iguales de células sanas con capacidad de reproducirse y se someten a diferentes radiaciones cada una. Después, se mide en cada muestra el número de células que han sobrevivido, o sea, que mantienen su capacidad de reproducirse.

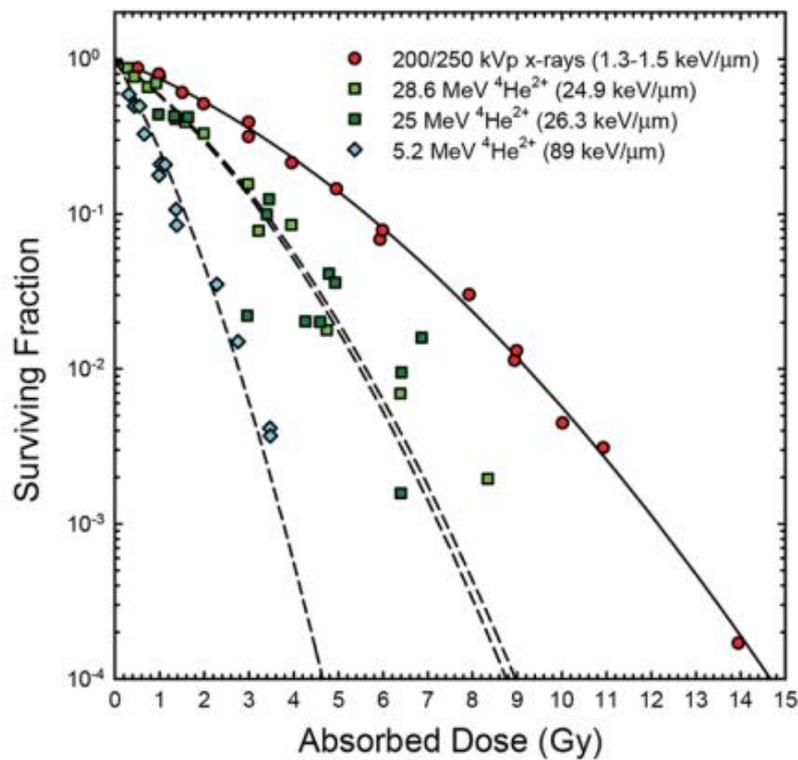


Figura 4: Curva de supervivencia de células de riñón humano frente a dosis en un ensayo clonogénico en escala semilogarítmica. (Stewart R, Carlson D, et al., 2018).

A la fracción superviviente se le asigna generalmente la letra  $S$ , y se suele representar frente a la dosis administrada a cada muestra. La forma típica de la curva de supervivencia se representa en la figura 4. En la representación semilogarítmica se puede observar a dosis bajas un "codo", en que la fracción de supervivencia decae más lentamente con la dosis, en comparación con lo que ocurre a dosis más altas. Este fenómeno ocurre porque los mecanismos de reparación son más eficaces a bajas dosis, especialmente con radiación de baja LET (rayos X). Al aumentar la dosis de la radiación la supervivencia comienza a decaer

exponencialmente, debido a que es más difícil reparar todos los daños y gran parte de las células muere.

Existe un modelo semi-empírico para determinar el comportamiento de esta curva: el modelo Lineal-Cuadrático (LQ). Este modela la supervivencia como

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \rightarrow \ln S = -\alpha D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right). \quad (22)$$

En este modelo, la fracción  $\frac{\alpha}{\beta}$  determina el tamaño del codo y por tanto cómo de reparable es el daño provocado por la radiación. Veamos pues de qué dependen estos parámetros:

- LET: Ya conocemos el efecto de la LET en el daño biológico, radiaciones de alta LET producen daño más complejo y en consecuencia debería de producir un menor índice de supervivencia para una dosis concreta. Esto se traduce en que un aumento de LET aumenta la pendiente de la curva  $S(D)$  y reduce el codo, luego aumenta el factor  $\frac{\alpha}{\beta}$  y en consecuencia la RBE. No obstante, este aumento no es ilimitado. Habrá un punto a partir del cual las células ya estén muertas y una dosis superior se desperdicia. Este fenómeno recibe el nombre de *overkill* y hace que a partir de ese punto la RBE comienza a disminuir con la LET. La figura 5 ilustra esta dependencia de la RBE con la LET.
- Fraccionamiento: Cuando la dosis total se imparte en fracciones separadas en el tiempo el efecto global es una disminución de la pendiente, luego el factor  $\frac{\alpha}{\beta}$  disminuye y con él la RBE. Esta influencia es menor para LET alta.
- Presencia de oxígeno: el oxígeno es un radiosensibilizador, es decir, acentúa el efecto de la radiación.

Sumado a estos, hay otros factores que afectan a la supervivencia como: la temperatura, la tasa de dosis, el tipo de células irradiadas (las células mitóticas son más sensibles a la radiación), el punto del ciclo celular en el que se somete a la radiación o la acción de la reparación (hará que la radiación sea menos efectiva con el fraccionamiento pues dará tiempo a las células para regenerarse).

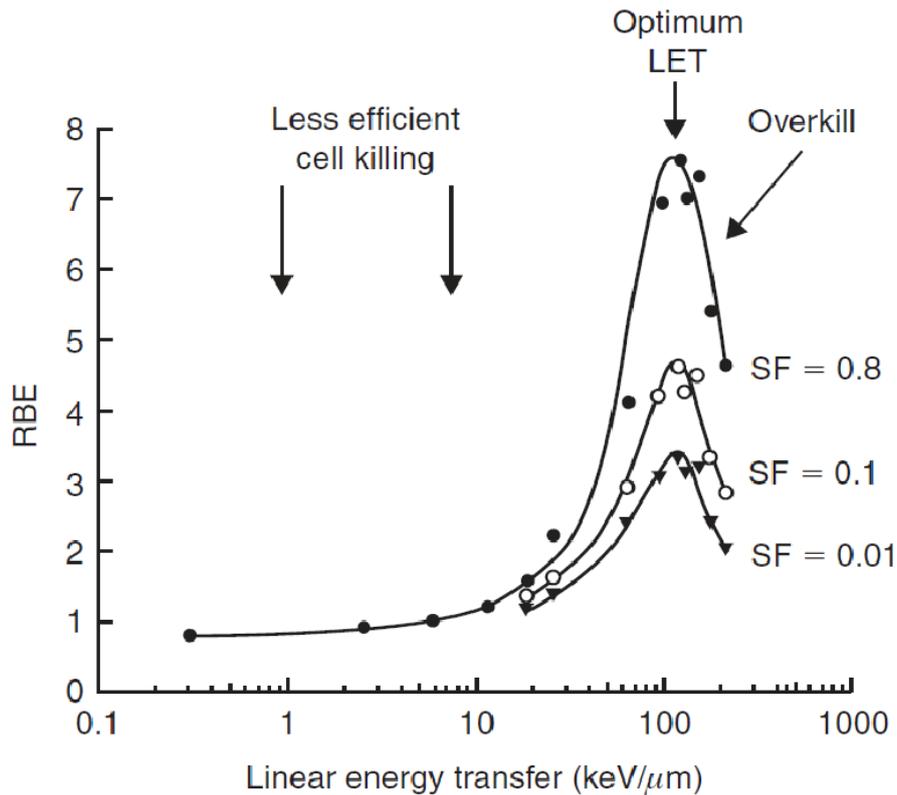


Figura 5: Variación de la RBE respecto de la LET de las partículas empleadas. Se observa como a partir de cierto valor la dosis se desperdicia (overkill). (Søbstad J. M., 2017).

Agrupando todos estos factores, se suele decir que con alto cociente  $\frac{\alpha}{\beta}$  (caso de alta LET) domina el efecto de la acción directa del haz, que está asociado a daño más complejo. En cambio, con bajo  $\frac{\alpha}{\beta}$  (radiación de baja LET) domina el efecto de la acción indirecta, que produce roturas simples. El factor  $\frac{\alpha}{\beta}$  es propio del tejido y suele ser bajo para tejidos sanos y alto para células cancerosas, aunque no siempre es así.

### 1.3.3 Modelos fenomenológicos

En general, los modelos tratan de establecer una relación entre la RBE y las variables de las que depende:  $D$ ,  $\frac{\alpha}{\beta}$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ . Para protones, se puede demostrar la siguiente dependencia (Carabe-Fernandez A, Dale R, et al., 2007) (Carabe-Fernandez A y Bertolet A, 2020):

$$RBE = \frac{1}{2D} \left[ \sqrt{\left(\frac{\alpha_0}{\beta_0}\right)^2 + 4D \left(\frac{\alpha_0}{\beta_0}\right) RBE_{\max} + 4D^2 RBE_{\min}^2} - \frac{\alpha_0}{\beta_0} \right]. \quad (23)$$

Donde  $RBE_{\max} = \lim_{D \rightarrow 0} RBE = \frac{\alpha_P}{\alpha_0}$ ,  $RBE_{\min} = \lim_{D \rightarrow \infty} RBE = \sqrt{\frac{\beta_P}{\beta_0}}$ ,  $\alpha_P$  y  $\beta_P$  son los parámetros correspondientes a protones y  $\alpha_0$  y  $\beta_0$  son correspondientes a fotones.

Cada uno de los modelos fenomenológicos asume una relación diferente entre la LET de las partículas y  $RBE_{\max}$ ,  $RBE_{\min}$ .

- Carabe et al. (Carabe A, España S, et al.) proponen que tanto  $\alpha_P$  como  $\beta_P$  aumentan linealmente con la  $\bar{L}_D$  y depende inversamente de  $\frac{\alpha_0}{\beta_0}$ . Un ajuste hecho con un ensayo clonogénico para interpolar los datos experimentales proporciona
  - $RBE_{\min} = 0.843 + 0.154 \frac{2.686}{\beta_0} \bar{L}_D$ .
  - $RBE_{\max} = 1.09 + 0.006 \frac{2.686}{\beta_0} \bar{L}_D$ .
- Wedenberg et al. (Wedenberg M, Lind B, et al., 2013) proponen las mismas dependencias para  $\frac{\alpha_P}{\alpha_0} = RBE_{\max}$  pero considera  $\beta_P = \beta_0$ .
  - $RBE_{\min} = 1$ .
  - $RBE_{\max} = 1.0 + 0.434 \frac{\bar{L}_D}{\beta_0}$ .
- McNamara et al. (McNamara A, Schuemann J, et al., 2015) asumen una relación similar para  $RBE_{\max}$ , pero para  $RBE_{\min}$  asume un descenso tanto con  $\bar{L}_D$  como con  $\frac{\alpha_0}{\beta_0}$ .
  - $RBE_{\min} = 1.1012 - 0.0038703 \sqrt{\frac{\alpha_0}{\beta_0}} \bar{L}_D$ .
  - $RBE_{\max} = 1.999064 + \frac{0.35605}{\beta_0} \bar{L}_D$ .

#### 1.3.4 Modelo MKM

El modelo cinético microdosimétrico (MKM) asume que el núcleo de una célula puede dividirse en una serie de volúmenes microscópicos llamados *dominios*, que son equivalentes a los *sites* descritos por la microdosimetría (Hawkins R, 2003) (García M. A., 2021).

Además, postula que existen dos posibles tipos de daño: letal, aquel que no puede ser reparado, daño complejo; y sub-letal, que puede ser reparado. La interacción de dos lesiones sub-letales en un mismo dominio puede producir una lesión letal. Por otra parte, se considera la muerte del dominio cuando se produce una lesión letal y si un dominio muere en el núcleo de la célula, esta se considera muerta.

El modelo supone además que el número de lesiones de un dominio depende de la energía específica  $z$  depositada en él. El postulado principal afirma que el número medio de lesiones letales  $L$  en un dominio para una energía específica  $z$  impartida al dominio sigue una relación cuadrático-lineal con la energía específica:

$$L = A\bar{z} + B\bar{z}^2, \quad (24)$$

con  $\bar{z}$  el promedio en frecuencia de la energía específica depositada en todos los eventos y  $A$  y  $B$  parámetros que dependen del dominio. Cada vez que una partícula cargada atraviesa el dominio y produce una deposición de energía se constituye un evento.

Se obtiene la siguiente relación para el número medio de lesiones letales en un núcleo  $L_n$ :

$$L_n = N\bar{L} = N(A\bar{z} + B\bar{z}^2) = N(A\bar{z} + B(\bar{z}^2 + \sigma_z^2)), \quad (25)$$

donde  $N$  es el número de dominios del núcleo y  $\sigma_z^2 = \Delta z^2 = \bar{z}^2 - \bar{z}^2$ .

Para una dosis absorbida  $D$ , se cumple que  $D = \bar{z}$ . Además, si la LET es baja, puede considerarse que las lesiones letales en la célula siguen también una distribución de Poisson, de modo que la fracción de células  $S$  que sobreviven sin una lesión letal cumple  $\ln S = -L_n$ . Esto nos permite establecer una relación entre la fracción de células que sobreviven y la dosis absorbida, que finalmente proporciona:

- $RBE_{min} = 1$ .
- $RBE_{max} = 1 + \frac{\bar{z}_D}{\beta_0}$ .

Sabiendo además que  $z_s = y \frac{\bar{l}}{m}$  y asumiendo un dominio esférico se puede reescribir

$$RBE_{max} = 1 + \frac{1}{\beta_0} \frac{\bar{y}_D}{\rho \pi r_d^2},$$

con  $\rho$  la densidad y  $r_d$  el radio del dominio.

Cuando la LET es alta, es necesario introducir un factor para corregir el modelo MK considerando el efecto de *overkill*. Un ejemplo de modelo MK modificado fue propuesto por (Kase Y, Kanai T, et al., 2006).

## 1.4 Método de Montecarlo

A lo largo de esta introducción hemos presentado la necesidad de estudiar la distribución de diversas magnitudes estocásticas, como son la energía depositada por evento, la longitud de cuerda o la energía específica. Este tipo de observables suelen calcularse gracias a métodos de Montecarlo.

El método de Montecarlo es una técnica de simulación numérica que se utiliza para estimar soluciones a problemas matemáticos y estadísticos. Se basa en generar aleatoriamente un gran número de muestras para aproximar el resultado deseado.

El proceso comienza con la definición de un problema y la formulación de un modelo matemático que lo describa. Luego, se generan una gran cantidad de números aleatorios que se utilizan para resolver el modelo y obtener una aproximación del resultado deseado. Este procedimiento se repite muchas veces para mejorar la precisión del resultado. Finalmente, el valor de la cantidad de interés se calcula como el valor medio de los resultados obtenidos. La precisión del resultado depende del tamaño de la muestra aleatoria utilizada en la simulación y es proporcional a  $\frac{1}{\sqrt{N}}$ , luego cuanto mayor sea el tamaño de la muestra, menor será la incertidumbre estadística del resultado.

En el caso de la protonterapia, las simulaciones de Montecarlo pueden simular la interacción de los protones con el tejido del paciente, incluyendo la dispersión y la energía que depositan, así como la distribución de esta. Estas simulaciones permiten optimizar la planificación del tratamiento de protonterapia y personalizar los tratamientos para cada paciente individual.

En este trabajo, y de forma generalizada en física médica y aceleradores de partículas, se suele emplear Geant4 (Geometry And Tracking), un conjunto de herramientas computacionales para la simulación de paso de partículas por la materia usando métodos de Montecarlo (Agostinelli S, Allison J, et al., 2003) (Allison J, Amako K, et al., 2006) (Allison J, Amako K, et al., 2016). Geant4 permite la simulación de experimentos muy complejos con geometrías de todo

tipo y mediante partículas en un rango de energías desde 250 keV a 10 TeV. El código está escrito en C++ empleando programación orientada a objetos.

Además, se emplea una extensión de Geant4: Geant4-DNA. Esta extensión incluye procesos que permiten modelar el daño biológico inducido por radiación ionizante a la escala del ADN (Incerti S, Baldacchino G, et al., 2010) (Incerti S, Ivanchenko A, et al., 2010) (Benal M, Bordage M, et al., 2015) (Incerti S, Kyriakou I, et al., 2018). Entre otros medios, se incluye el agua, que será el empleado en nuestras simulaciones. También incluye cuantización del daño biológico mediante distinción entre ruptura de una cadena o ruptura doble del ADN.

## 1.5 Motivación y objetivos del trabajo

Nuestro principal objetivo a lo largo de este trabajo es estudiar la evolución de la energía lineal promediada en frecuencia de forma general, sin restringirnos a las condiciones en las que es igual a la LET, y analizar la relación entre ambas magnitudes. Para ello se realizan, por un lado, simulaciones en Geant4-DNA que nos proporcionan la energía depositada por evento en *sites* esféricos a la escala del ADN. Los resultados nos permiten tanto estudiar la energía lineal depositada en el *site* como analizar la distribución estadística de la energía depositada por evento. En las simulaciones se modifican la energía de la partícula incidente (protón) y el radio del *site*, lo que permite estudiar la influencia de los rayos delta. El conocimiento de cómo se deposita la energía de la radiación en estructuras microscópicas permite alcanzar un mayor entendimiento del efecto biológico producido por la radiación.

Por otro lado, se realizan simulaciones de la LET restringida radialmente en función del radio de restricción. Estas simulaciones nos permiten comprobar el alcance de los electrones delta, así como examinar la distribución radial de la energía depositada. Además, proporciona una medida del poder de frenado para cada una de las energía simuladas.

El conjunto de resultados de ambas simulaciones nos permite estudiar la relación entre la energía lineal y la LET en función de la energía del protón incidente y de los parámetros geométricos (el radio del *site* para la energía lineal y el radio de restricción de la LET), en el caso en que ambos parámetros coinciden.

## 2. METODOLOGÍA

Una vez explicados los conceptos con los que se va a tratar en este proyecto, podemos pasar a explicar la metodología empleada. Como ya se ha introducido en el apartado previo, para el cálculo de las magnitudes microdosimétricas, y también para el cálculo de la LET, energía depositada, etc., se ha empleado Geant4, y más concretamente la extensión Geant4-DNA.

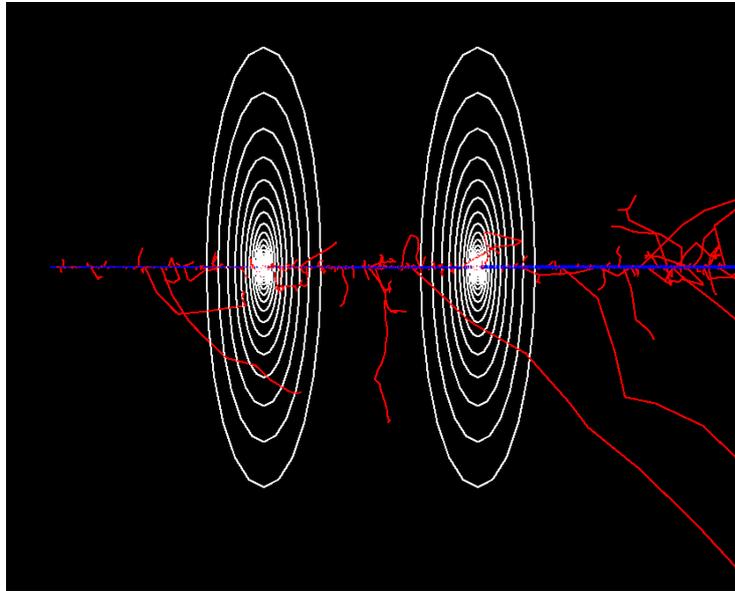
### 2.1 Cálculo de variables dosimétricas

En primer lugar, vamos a describir las simulaciones realizadas para el cálculo de la LET restringida radialmente  $L_r$ . Para ello, se usó una aplicación Geant4 desarrollada por el grupo denominada *RadialDose*. Se trata de un código que permite obtener la deposición de energía radial y la LET restringida radialmente de haces de protones en agua. Dado que no son unas simulaciones demasiado pesadas se pudieron realizar en mi ordenador personal.

La geometría empleada es la de cilindros concéntricos cuyo eje es el haz de los protones, idealmente rectilíneo. La altura del cilindro empleada, que será de entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ , en función de la energía del protón, que variará desde 10 a 90 MeV, se escoge de forma que el poder de frenado no cambie significativamente a lo largo del recorrido del protón y coincide aproximadamente con la traza del protón dentro de nuestro volumen de interés. En cuanto a los radios, se establece un radio mínimo de 1 nm, que constituirá (salvo por dispersión lateral) el cilindro que contenga la trayectoria seguida por los protones. También se establece un radio máximo para delimitar el cálculo ejecutado por el programa, este se escoge de forma que sea mayor que el recorrido máximo de los electrones delta para cada energía concreta del haz primario de protones (ver sección 3.1). De esta manera, toda la energía depositada por el protón y los electrones secundarios queda registrada. El volumen contenido entre ambos radios se divide en un número especificado de cilindros concéntricos (5 divisiones por década) en los que se evaluará la energía depositada (ver figura 6).

Al igual que radialmente delimitamos una traza máxima de los electrones secundarios, se considera también una extensión en ambos extremos del eje del cilindro de manera que las partículas ionizadas que puedan salir o entrar por los extremos no se pierdan. Esta distancia

será, de nuevo, mayor que la de la traza máxima de los electrones, de manera que la distancia en el eje de los protones del volumen global será dos veces la traza máxima de electrones secundarios más los 10  $\mu\text{m}$  del volumen de estudio.



*Figura 6: Geometría del código RadialDose. En esta figura no se observan los márgenes empleados en la dirección del protón (eje de los cilindros) dado que su traza se ha ampliado para una mejor visualización de los electrones secundarios. Los círculos concéntricos delimitan la base de los cilindros.*

Geant4 permite al usuario seleccionar la “lista de física”, o sea, el conjunto de modelos con los que se simula las interacciones de las partículas incidentes con el material. En este caso, se ha usado la lista de física “G4EmStandardPhysics\_option4”, que es una de las listas recomendadas por la colaboración para aplicaciones médicas (Arce P, Bolst D, et al., 2021). Por otra parte, habrá también unos límites inferiores en el rango de los electrones secundarios, de forma que si el rango esperado está por debajo del límite la partícula no se simula. A este límite se le conoce en Geant4 como “corte de producción de secundarias”, y para estas simulaciones se estableció en el valor mínimo que permite su lista de física (0,6  $\mu\text{m}$ ).

El código proporciona como resultado la suma simple y cuadrática de la energía depositada por unidad de longitud entre cada pareja de capas cilíndricas, junto con los radios que lo delimitan. Con estos resultados y del conocimiento de la densidad del medio se puede calcular la  $L_r$  para cada restricción de  $r$  sumando la energía, por unidad de longitud, que se deposita en aquellos cilindros con radio menor o igual que  $r$ , así como la dosis depositada según la

distancia al haz primario. Para cada energía, se simularon un total de  $10^6$  eventos (o *historias*) para asegurar un buen nivel estadístico de los resultados, es decir, para que el ruido estadístico de la representación de  $L_r$  frente a  $r$  no fuese significativo.

## 2.2 Cálculo de variables microdosimétricas

Para los cálculos de microdosimetría, realizamos otras simulaciones usando el código *microcode*, también desarrollado por el grupo (Baratto-Roldán, 2020). Se tratan de unas simulaciones más complejas que las anteriores y que por tanto requieren de mucho más tiempo de cálculo. En un principio se iban a utilizar los resultados publicados en la tesis doctoral de Anna Baratto-Roldán (Baratto-Roldán, 2020), pero la evolución de los resultados hizo precisa la simulación de nuevos casos para poder encontrar un patrón común a todas las energías (10-90 MeV). Para ello, a diferencia de las anteriores, se simularon durante el desarrollo de este trabajo en el *cluster* FIS-ATOM, alojado en CICA, compuesto por 18

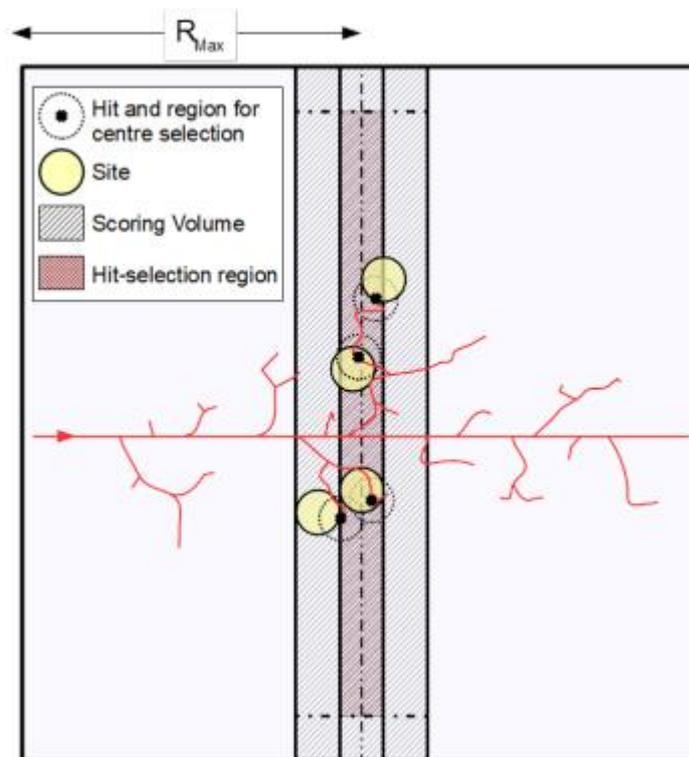


Figura 7: Esquema de la geometría definida en la simulación *microcode* para el cálculo de cantidades microdosimétricas para protones. Los sites se colocan aleatoriamente dentro de la zona sombreada, por lo que su centro debe colocarse dentro de la sub-zona central. (Baratto-Roldán, 2020).

máquinas de cálculo con procesadores 2 x 12C AMD Abu Dhabi 6344 (2.6 GHz/16MB caché L3).

En este caso la geometría empleada es diferente. Consiste en un volumen cúbico de lado dos veces el alcance máximo posible de los electrones secundarios generados por el paso del protón. Por uno de los planos ( $z = -R_{\max}$ ) entran los protones, orientados a lo largo del eje z positivo. En la zona central, a lo largo del eje z, se define un paralelepípedo, que constituye el volumen “sensible” de la simulación, es decir, es el volumen donde se colocarán de forma aleatoria las regiones de estudio (*sites*). Se trabajará con el método “pesado” para el posicionamiento aleatorio de los sites que, como se explicó en la introducción, selecciona una posición del espacio en la que haya como mínimo un punto de transferencia de energía. Después, se sitúa aleatoriamente el centro del *site* de modo que esté a una distancia menor o igual que el radio del *site* del punto seleccionado, de tal forma que se asegura que haya por lo menos un punto de transferencia de energía medido dentro del *site*. Para que los *sites* estén completamente contenidos dentro del volumen de estudio, se delimita un paralelepípedo más pequeño en el que pueden seleccionarse los puntos de transferencia. Este tendrá que dejar una distancia de dos veces el radio del *site* con el límite del volumen de estudio (ver figura 7). Hay que destacar que, en una situación real, los protones no realizan siempre el mismo recorrido, sino que llevarán una dirección aleatoria dentro del volumen microscópico. O sea, no se suele controlar el paso del protón con precisión microscópica. Para ahorrar tiempo de cálculo, en la simulación, en lugar de representar trazas aleatorias de los protones, se fija la traza y se sitúan las regiones de estudio (*sites*) esféricas en posiciones aleatoriamente distribuidas a lo largo de la traza.

A diferencia del código *RadialDose*, en estas simulaciones se usa lista de física de Geant4-DNA. En esta ocasión, todas las ionizaciones se simulan individualmente, mejorando la precisión del código a costa de un tiempo de simulación mucho mayor. Debido a esto, aquí no se definen límites inferiores para la simulación de partículas secundarias, sino que éste viene definido por el propio Geant4-DNA. Se usa la opción 2 de Geant4-DNA, que es la más rápida, y realiza el seguimiento de electrones hasta un límite inferior de 7,4 eV.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Geant4-dna.org: <http://geant4-dna.org/> (ultimo acceso, 22/05/2023).

En el archivo de entrada de *microcode* es necesario indicar, entre otros parámetros, el radio del *site* el material que rellena al volumen global (agua en nuestro caso), el alcance máximo de los electrones, que de nuevo será función de la energía del haz de protones, las dimensiones de ambos paralelepípedos (que dependerán del radio del *site*) y la posición del haz primario.

Este código proporciona gran cantidad de variables de salida, pero los resultados que nos interesan para este trabajo son el promedio en frecuencia de la energía depositada por evento en el *site*  $\bar{\epsilon}_{SF}$ , su desviación estándar  $\sigma_{\epsilon_{SF}}$ , el número de eventos simulados y la distribución de energía impartida en cada evento.

La longitud de cuerda se calcula a partir del radio del *site* impuesto y seleccionando en este caso el promedio pesado. Con este resultado y  $\bar{\epsilon}_{SF}$ , ya puede calcularse el promedio en frecuencia de la energía lineal  $\bar{y}_F$ . Por último, a partir de la desviación estándar y del número de eventos, se calcula la incertidumbre en  $\bar{\epsilon}_{SF}$  y  $\bar{y}_F$  usando la desviación estándar del valor medio (Walters B R B, Kawrakow I et al., 2002).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Dosis radial y LET restringido radialmente

Vamos a analizar en primer lugar los resultados de las simulaciones realizadas con el código *RadialDose*, que como se ha explicado en el apartado previo constituye un estudio macroscópico de las magnitudes dosimétricas. Las simulaciones se han realizado para protones con energías incidentes entre 10 y 90 MeV. En las figuras 8a y 8b se observa la LET restringida radialmente, en función del radio de restricción, para cada una de las energías consideradas.

Se comprueba que conforme se relaja la restricción del radio todas las curvas saturan a un valor de  $L_r$ , que se corresponde con la LET sin restringir, es decir, el poder de frenado electrónico. Recordamos que se ha establecido un recorrido para el protón dentro del cilindro lo suficientemente pequeño (entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ ) como para asegurar que el rango del protón es

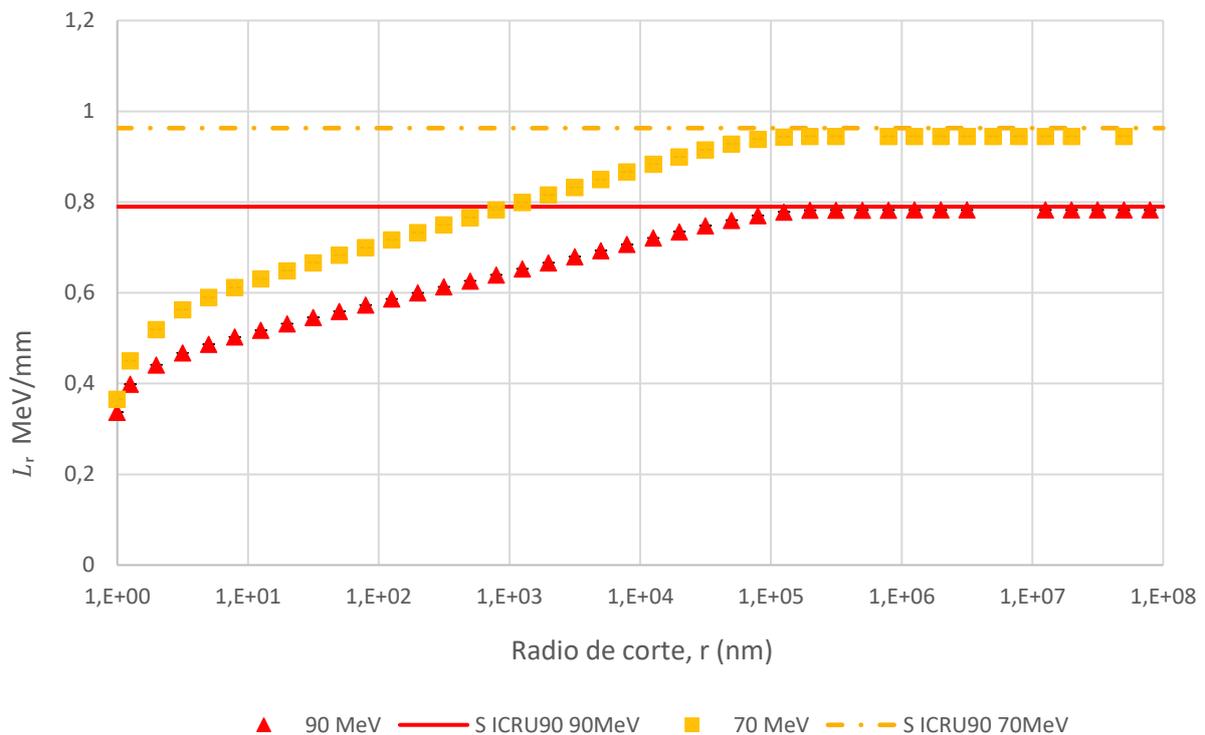


Figura 8a: Transferencia lineal de energía radialmente representada frente al radio de corte,  $r$ , para protones de 70 y 90 MeV, respectivamente, junto al poder de frenado teórico para cada energía (ICRU90, 2016). Se usa escala logarítmica en abscisas para una mejor visualización del resultado. Las barras de error, más pequeñas que los marcadores, representan la incertidumbre estadística del cálculo Montecarlo.

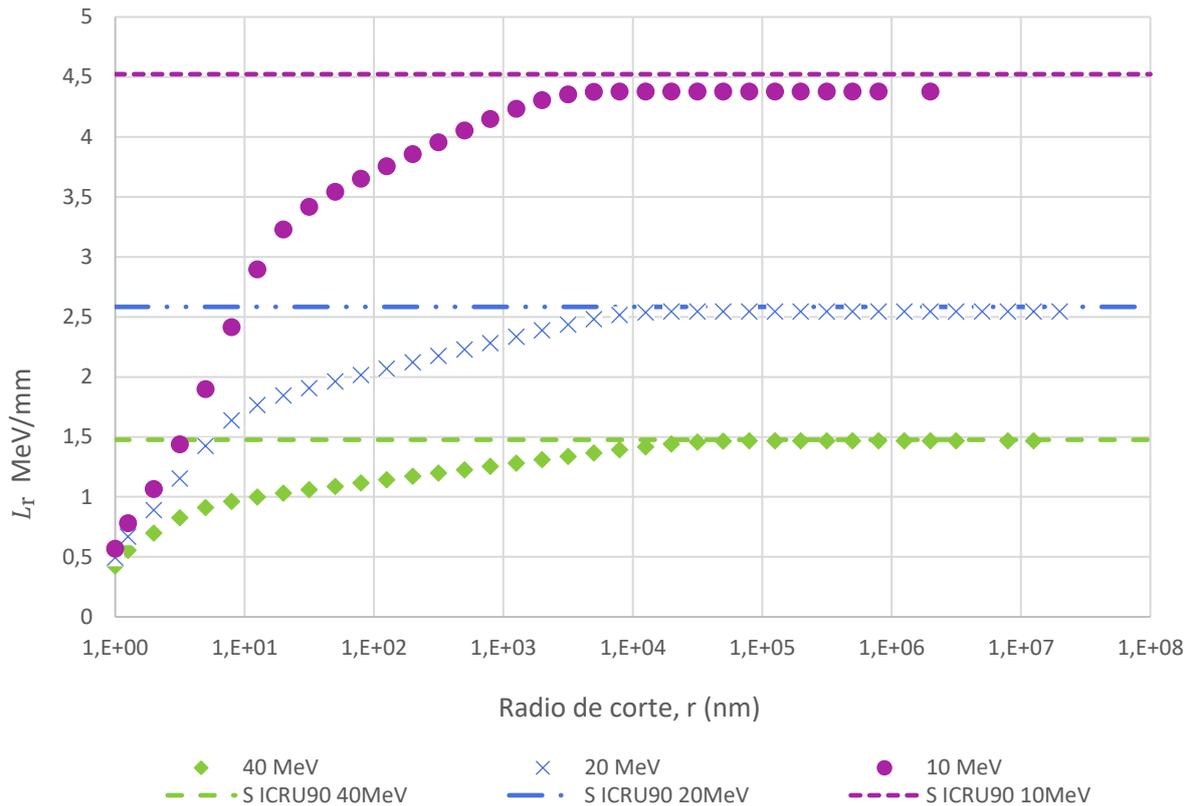


Figura 8b: Transferencia lineal de energía radialmente representada frente al radio de corte,  $r$ , para protones de 10, 20 y 40 MeV, respectivamente, junto al poder de frenado teórico para cada energía (ICRU90, 2016). Se usa escala logarítmica en abscisas para una mejor visualización del resultado. Las barras de error, más pequeñas que los marcadores, representan la incertidumbre estadística del cálculo Montecarlo.

mucho mayor que dicho recorrido, lo que nos permite aproximar el poder de frenado como constante a lo largo de ese segmento de traza.

En las figura 8a y 8b se ve como la LET satura a un valor que se corresponde con el poder de frenado electrónico para cada energía, por lo que los electrones ya no alcanzan esta distancia. Sí se pueden observar, en la figura 9, para radios de entre 1 mm y 100 mm, deposiciones esporádicas de energía. Estas se deben a ionizaciones secundarias provocadas por los fotones emitidos en la radiación de frenado de los electrones delta, que gracias a que tienen un rango mucho mayor que los electrones pueden avanzar mayores distancias y producir nuevas ionizaciones. La figura representa el promedio de energía depositada por unidad de longitud de camino recorrido por el protón a una distancia entre  $r$  y  $r + dr$  de la traza, donde  $dr$  es el grosor de cada cilindro hueco descrito en el apartado 2.1. Hacemos notar que la energía depositada se calcula en cilindros cuyos radios crecen en progresión geométrica, de manera que en escala logarítmica aparecen como intervalos de igual longitud.

Por otra parte, se muestra como se esperaba que la deposición de energía es máxima a lo largo y proximidades del eje que marca la trayectoria del protón. Estas primeras deposiciones de energía se deben principalmente a ionizaciones y excitaciones primarias de los electrones del medio. Los electrones, a su vez, provocan ionizaciones secundarias a lo largo de su trayectoria, que serán las responsables de la deposición de entre 10 nm y 0,1 mm para el caso de los 90 MeV que se muestran en la figura 9. Junto con las ionizaciones secundarias se producirá radiación *Bremsstrahlung* que emiten los electrones al frenarse por el material.

Comparando las diferentes energías se puede comprobar, como predice la fórmula de Bethe-Bloch (4), que el poder de frenado es mayor cuanto menor es la energía, y por tanto la velocidad, del proyectil. En un tratamiento de radioterapia con protones, en el que los protones suelen entrar en el paciente con una energía mayor a 100 MeV, se puede entender cada una de las curvas a distinta energía como puntos diferentes del protón a lo largo de su trayectoria (figura 1) de forma que va aumentando el poder de frenado a medida que se frena, aproximándose al pico de Bragg.

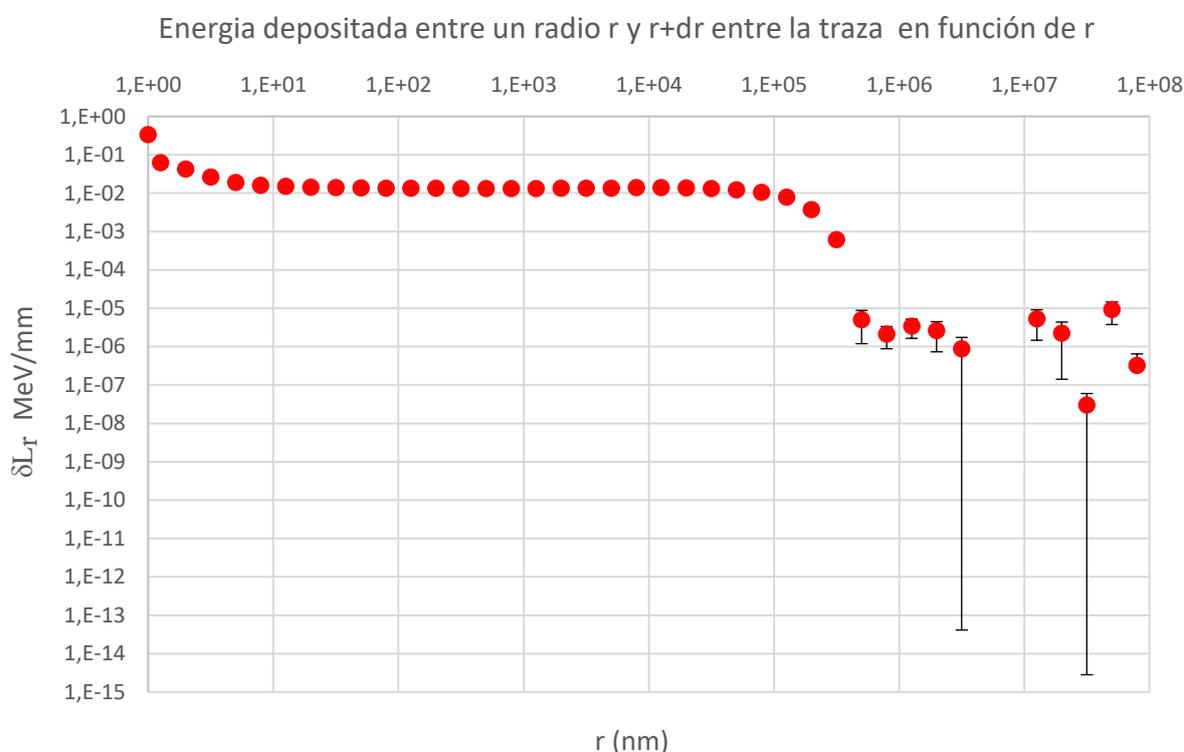


Figura 9: Promedio de la energía depositada por unidad de camino recorrido por un protón de 90 MeV a una distancia entre  $r$  y  $r+dr$  del centro de la traza. La representación logarítmica nos permite apreciar las deposiciones esporádicas de energía a más alta distancia. Las barras de error representan la incertidumbre estadística del cálculo Montecarlo.

Los valores del poder de frenado están tabulados en bases de datos. En concreto comparamos nuestros resultados con la base de datos del NIST (National Institute of Standards and Technology) y se observa que la suma total de todas las LET para todos los radios de nuestra simulación, que debería ser la LET sin restringir, es ligeramente inferior a la que proporciona el NIST<sup>2</sup>. Ambos resultados se muestran en la tabla 1. También se muestran en la tabla 1 los resultados publicados en el informe núm. 90 de la ICRU (ICRU90, 2016), representados en las figuras 8a y 8b, obteniéndose la misma tendencia en las discrepancias. Aunque los errores son de entre un 1 y 3%, dentro del intervalo de precisión indicado en el informe ICRU90, se repitieron las simulaciones para calcular la energía media perdida por el protón por unidad de camino recorrido, simplemente restando sus energías cinéticas inicial y final. Los resultados obtenidos, que deben ser iguales al poder de frenado a esa energía, fueron muy similares a los que proporciona la LET electrónica sin restricción y también eran ligeramente inferior a los de las bases de datos, lo que nos confirma la validez de nuestra metodología.

|                        | 90 MeV            | 70 MeV            | 40 MeV            | 20 MeV            | 10 MeV            |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>S (MeV/mm)</b>      | 0,7827±<br>0,0007 | 0,9449±<br>0,0007 | 1,4663±<br>0,0008 | 2,5443±<br>0,0010 | 4,3768±<br>0,0016 |
| <b>ICRU90 (MeV/mm)</b> | 0,790             | 0,963             | 1,476             | 2,584             | 4,523             |
| <b>NIST (MeV/mm)</b>   | 0,7884            | 0,9555            | 1,487             | 2,605             | 4,554872          |

*Tabla 1: Poder de frenado, S, obtenido mediante código RadialDose como la suma de todas las LET para todos los radios simulados, comparado con bases de datos (ICRU90, 2016).*

Por otro lado, podemos notar que el valor de saturación de la LET se alcanza a menor radio cuanto menor es la energía del protón. Puede demostrarse muy fácilmente que la energía máxima cedida a un electrón por un protón de energía cinética  $T$  puede calcularse mediante cinemática relativista, de manera que

$$E_e = \frac{(2Mc^2 + T)T}{\frac{(Mc^2 + mc^2)^2}{2mc^2} + T}, \quad (26)$$

---

<sup>2</sup> physics.nist.gov: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html> (ultimo acceso, 22/05/2023).

siendo  $E_e$  la energía máxima cedida al electrón,  $M$  la masa del protón en reposo,  $T$  su energía cinética y  $m$  la masa del electrón en reposo. Esta fórmula nos muestra que los electrones ionizados por el protón tendrán menor energía cuanto menor sea la energía del protón. Por otro lado, el rango máximo de los electrones aumenta con su energía cinética inicial. Estos resultados concuerdan con los valores calculados en un TFG anterior (Martín Cuevas, 2019), mostrados en la tabla 2, que muestran el valor esperado para la distancia máxima de los electrones delta en función de la energía del protón incidente, comparándolos con los valores obtenidos por interpolación a partir de las tablas publicadas por el NIST.

| $E_{\text{proy}}$ (MeV) | $Q_{\text{sim}}$ (MeV) | $Q_{\text{teo}}$ (MeV) | $\rho_{\text{max}}$ ( $\mu\text{m}$ ) | $z_{\text{max}}(> 0)$ ( $\mu\text{m}$ ) | $z_{\text{max}}(< 0)$ ( $\mu\text{m}$ ) | NIST ( $\mu\text{m}$ ) |
|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|---|------------------------|
| 1                       | 0,0022                 | 0,0022                 | 0,27                                  | 0,31                                    | 0,20                                    | 0,17                   |
| 5                       | 0,011                  | 0,011                  | 3,6                                   | 3,7                                     | 1,9                                     | 2,9                    |
| 10                      | 0,022                  | 0,022                  | 10                                    | 11                                      | 6,7                                     | 10                     |
| 20                      | 0,044                  | 0,044                  | 29                                    | 38                                      | 20                                      | 34                     |
| 40                      | 0,087                  | 0,089                  | 110                                   | 110                                     | 72                                      | 117                    |
| 55                      | 0,119                  | 0,123                  | 168                                   | 174                                     | 123                                     | 203                    |
| 70                      | 0,150                  | 0,158                  | 237                                   | 287                                     | 181                                     | 307                    |
| 90                      | 0,196                  | 0,205                  | 348                                   | 422                                     | 188                                     | 467                    |

*Tabla 2: Energía máxima transferida a un electrón delta para protones a distintas energías,  $Q$  ("sim" indica el valor obtenido con Geant4 y "teo" el valor teórico a partir de cálculos cinemáticos). Distancias máximas registradas para los electrones delta en dirección perpendicular ( $\rho_{\text{max}}$ ), hacia delante ( $z_{\text{max}} > 0$ ) y hacia detrás ( $z_{\text{max}} < 0$ ), comparados con los valores publicados en la base de datos ESTAR del NIST. (Martín Cuevas, 2019).*

Se puede comprobar, no solo que el radio máximo aumenta con la energía, sino también que los valores obtenidos coinciden aproximadamente con los radios a los que se alcanza la saturación en nuestras simulaciones, lo que nos confirma que todos los electrones delta están contenidos dentro del volumen de estudio.

Con los datos de la energía promedio depositada en función de la distancia radial y de la densidad del medio puede calcularse también la dosis depositada en función de la distancia radial al centro de la traza (ver descripción de geometría en 2.1). El resultado, que se muestra en la figura 10 para las energías consideradas en este trabajo, nos proporciona una idea de cómo se deposita la dosis radialmente. Este gráfico representa muy claramente un rango de

distancias para cada energía en el que la acción de los electrones delta decaen bruscamente, que coincide de nuevo con el rango máximo de los electrones a esa energía.

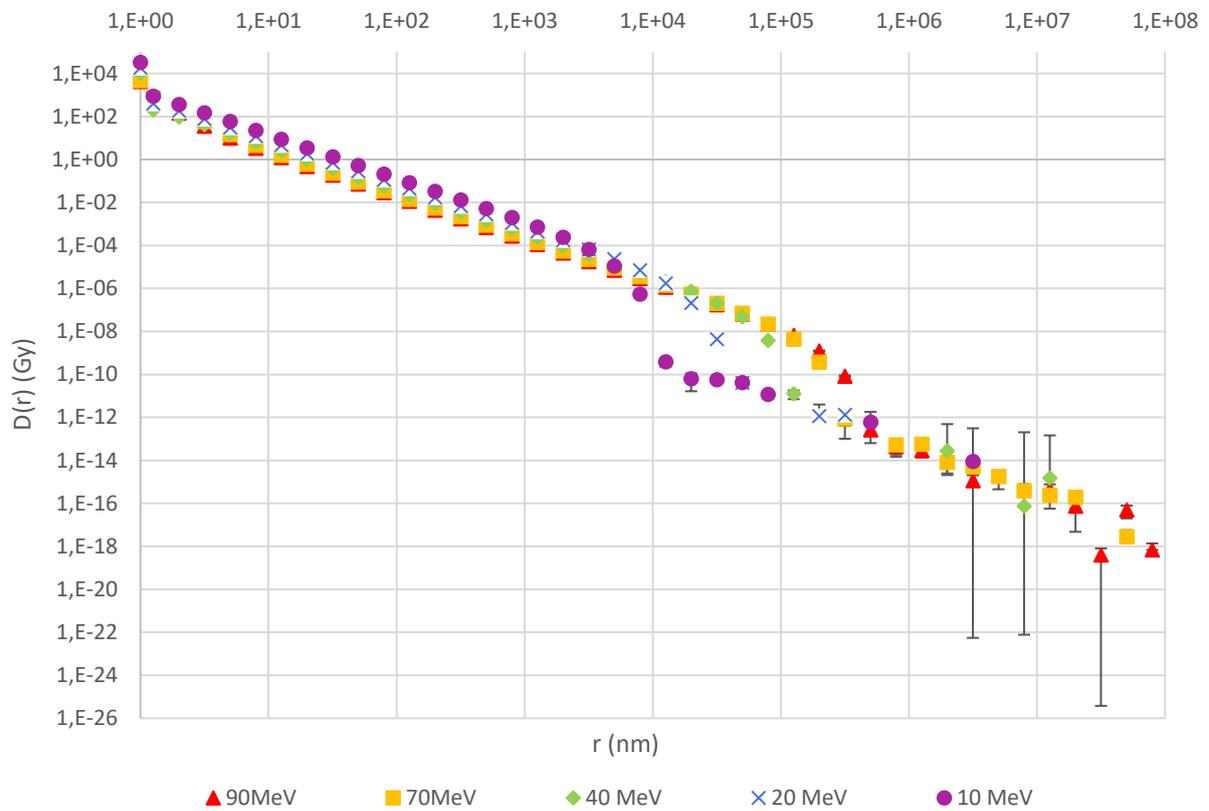


Figura 10: Dosis media depositada por protones en agua en función de la distancia radial al centro de la traza, a energías comprendidas entre 10 y 90 MeV.

### 3.2 Simulaciones de microdosimetría con protones

Vamos a analizar a continuación los resultados de las simulaciones realizadas con el código *microcode*, que constituyen un estudio de las magnitudes microdosimétricas. Las simulaciones se han realizado para protones con energías incidentes entre 10 y 90 MeV y radios del *site* de entre  $10^2$  y  $10^5$  nm. Para interpretar los resultados de los observables microdosimétricos, que se muestran en las figuras de la 11 a la 14, vamos, en primer lugar, a realizar un estudio de los aspectos más influyentes en el cálculo de cantidades microdosimétricas con protones, que ya se introdujeron en el apartado 1.2.2, y que dependen del tamaño del *site* y de la energía cinética del protón.

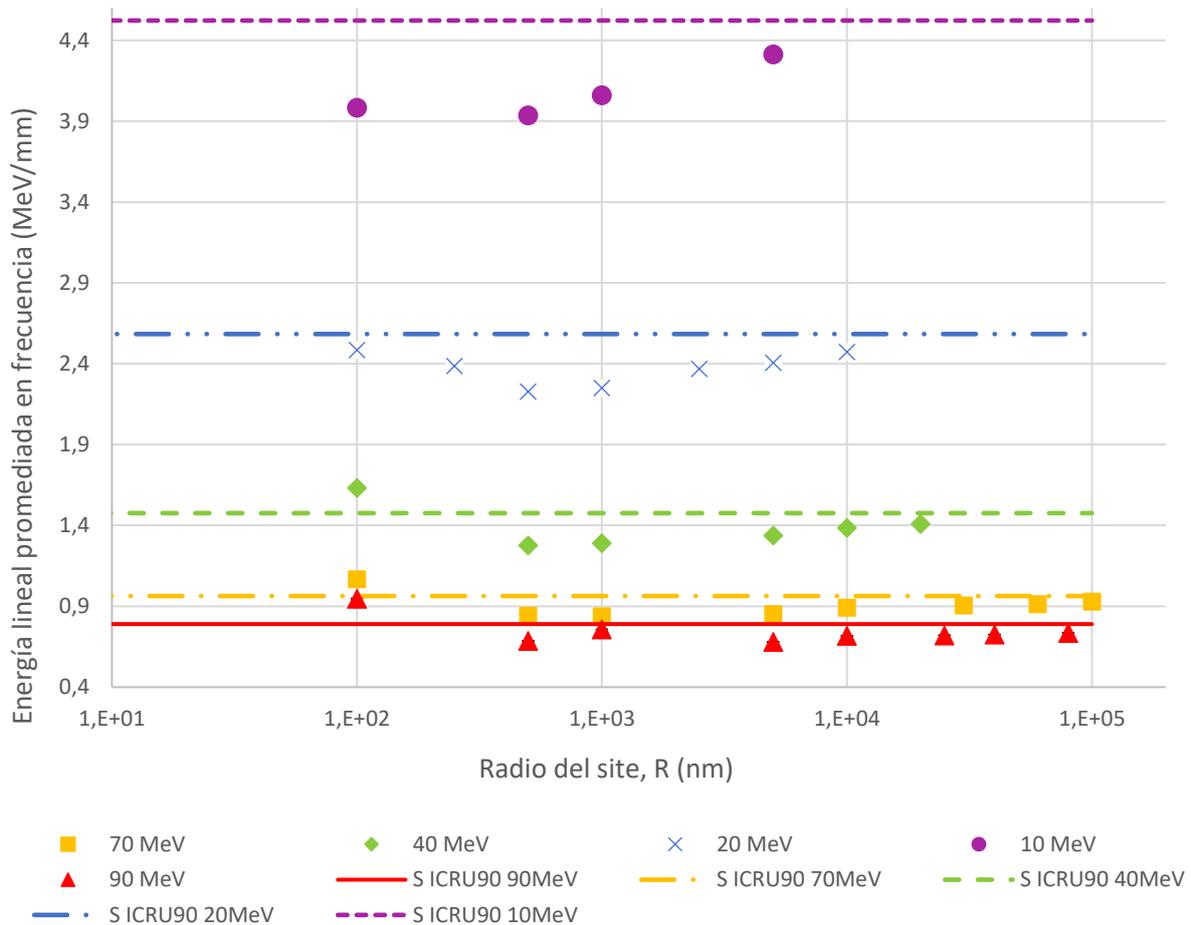


Figura 11: Energía lineal calculada para protones en agua considerando sites esféricos de radio  $R$ , en función de dicho radio, para distintas energías (10 a 90 MeV). Las barras de error representan la incertidumbre estadística del cálculo con *Geant4-DNA*, pero son menores que el tamaño del marcador y no se aprecian. Las rectas horizontales indican el poder de frenado electrónico (LET sin restricción) a cada energía.



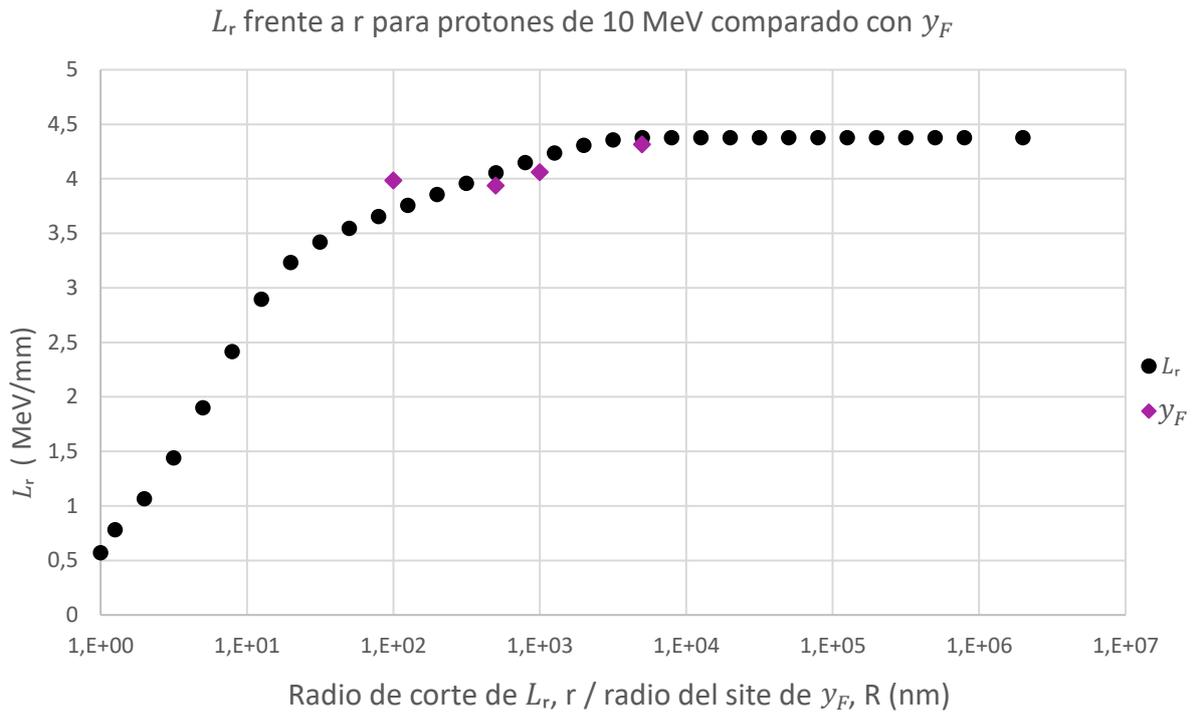


Figura 14: LET restringida radialmente frente al radio de corte para protones en agua a 10 MeV, obtenido con la simulación macroscópica “RadialDose” (en negro). Comparado con esta curva, se muestran los valores de energía lineal obtenidos para la misma energía frente al radio del site, con la simulación microscópica “microcode” (en morado). Las barras de error, que representan las incertidumbres estadísticas, son menores que el tamaño del marcador y no se aprecian.

En la figura 15 (ICRU36, 1983) se muestran 4 franjas en las que se distinguen distintas proporciones entre el diámetro del *site* a simular y la energía del protón incidente. En la región “II” se presenta una estimación del rango de energías y diámetros para los que se cumple que  $\bar{y}_F = \bar{L}_T$ . Si para una energía concreta aumentamos el tamaño del *site*, entramos en la región “I”, en la que se comenzará a presentar un cambio apreciable del potencial de frenado a lo largo de la traza de la partícula incidente. Llegará un punto en que las trayectorias terminen dentro del *site*, provocando un descenso de la energía depositada. Además, la estimación de la longitud de cuerda como  $\bar{l} = \frac{2d}{3}$  dejaría de ser válida, distorsionando el valor de  $\bar{y}_F$  de forma que deja de poder utilizarse como equivalente para  $\bar{L}_T$ . El mismo efecto se produce si, para un diámetro concreto, disminuimos la energía del proyectil, ya que esta variación se trasladaría directamente a su rango. En este trabajo hemos escogido utilizar energías por encima de los 10 MeV para evitar que este efecto se presente.

Si regresamos a un punto de la región “II” y, al contrario que en el caso anterior, hacemos más pequeño el tamaño del *site* a energía constante, entramos en la región “III”, donde

empezaremos a notar los efectos de la naturaleza estocástica de la deposición de energía. Dado que tanto la energía depositada por colisión como el número de colisiones por evento son variables estocásticas, podremos observar trazas iguales de protones en las que la deposición de energía es diferente. Esto se traduce en una dispersión en la estimación de la energía depositada que se hace más relevante conforme se reduce la escala de estudio, es decir, al reducir el tamaño del *site* para una energía dada o, equivalentemente, al aumentar la energía para un diámetro fijo. Además, en esta región los electrones secundarios comienzan a depositar energía fuera del *site*. Cuanto mayor es la energía del proyectil, en este caso el protón, más energía puede proporcionar a los electrones que ioniza durante su traza. Si estos electrones tienen suficiente energía como para escapar, la depositarán fuera del *site* y hará disminuir la energía promedio depositada en el *site*.

Si continuamos reduciendo el diámetro o aumentando la energía llegaremos a la región "IV", donde, además de acentuarse los efectos de la dispersión de energía de la región "III", predomina la energía perdida que se deposita fuera del *site* a causa de los electrones delta. Este efecto se hace más relevante cuanto mayor es el número de electrones que escapan, que

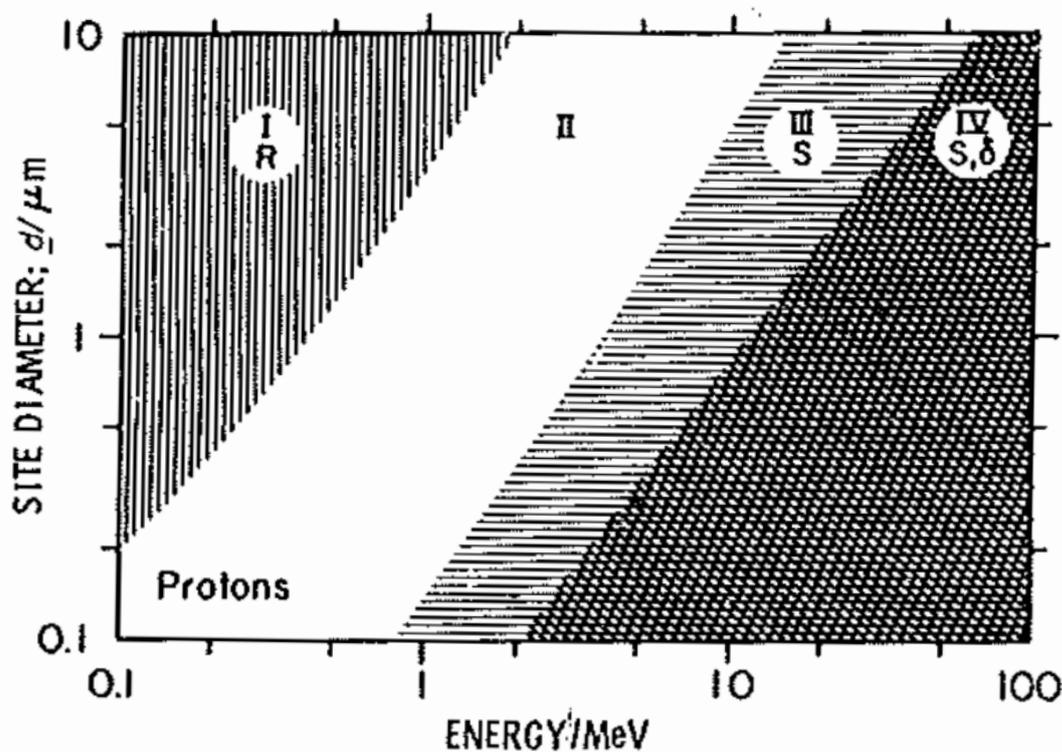


Figura 15: Regiones delimitadas según los aspectos más influyentes en el cálculo de la energía lineal en sites esféricos según la energía de la partícula incidente y del radio del site. El significado de cada región se explica en el texto principal. Imagen extraída de (ICRU36, 1983).

aumenta no solo con la energía cedida a estos si no también al reducir el tamaño del *site*. Además, cuanto más nos adentramos en esta región, más probabilidad hay de que los *sites* contengan únicamente deposiciones de energía de los electrones secundarios, es decir, que la traza del protón no pase por dentro de este volumen ( a estos eventos se les conoce como “indirectos”).

Como se observa en la figura 11, las simulaciones realizadas contienen *sites* que pertenecen a las regiones “I”, “II” y “III” de la figura 15, luego se interpretan los resultados de las simulaciones de acuerdo con los factores más influyentes de cada región. Se ha adelantado que, cuando la energía y radio se escogen de forma que nos encontremos en la región “IV” de la figura 15, a pesar de que se impone que contenga al menos un punto de transferencia de energía, este punto puede corresponderse con una interacción secundaria de los electrones, de forma que parte de los *sites* que se generan solo contienen trazas de rayos delta (eventos *indirectos*). Si se aumenta el radio del *site*, llegará un momento en que el radio sea lo suficientemente grande como para que contenga en un alto porcentaje de eventos a la traza del protón (eventos *directos*). En este momento entramos en la región “III”. Se observa en las figuras 8a y 8b que la mayor parte de la energía se deposita muy cerca del centro de la traza de ionización generada por el protón (a una distancia de 10 nm desde el centro se deposita al menos la mitad de la energía). Como el protón es muy densamente ionizante, el aumento de tamaño de la esfera comienza a ser favorable, pues supone un incremento más rápido de la energía depositada. Es decir, un aumento del radio en esta región produce un aumento de la energía lineal.

Sin embargo, habrá un efecto que compita con este. Supongamos ahora que mantenemos fija la energía del protón y disminuimos el radio del *site*. Como se acaba de exponer, disminuye el número de *sites* que contienen a la traza del protón y en consecuencia la energía lineal se reduce. No obstante, dado que siempre tendremos como mínimo un punto de transferencia de energía, se podrá alcanzar un tamaño tal que el número de *sites* que contengan a más de un punto de transferencia de energía sean despreciables. En este caso, aumentar el volumen no incrementa la energía, pero sí hace que aumente la longitud de cuerda media, lo que se traducirá en una reducción de la energía lineal.

La competición entre ambos efectos marca un mínimo en la curva de la energía lineal que podemos observar en la figura 11 para todas las energías. Se puede comprobar también en la figura 11 que el punto de energía lineal con mayor radio (10  $\mu\text{m}$ ) se encuentra muy próximo al poder de frenado electrónico para todas las energías. Se han añadido rectas horizontales, que marcan el poder de frenado electrónico de las tablas de datos a cada energía, a modo de referencia. Esto sucede debido a que, partiendo de un punto contenido en la región "III", al aumentar el radio cada vez hay una mayor porción de la traza de los rayos delta contenida dentro del volumen de la esfera. Se alcanza un valor del radio tal que la traza completa de los electrones está contenida en el volumen y por tanto pertenece a la región "II", donde la energía lineal es igual al poder de frenado.

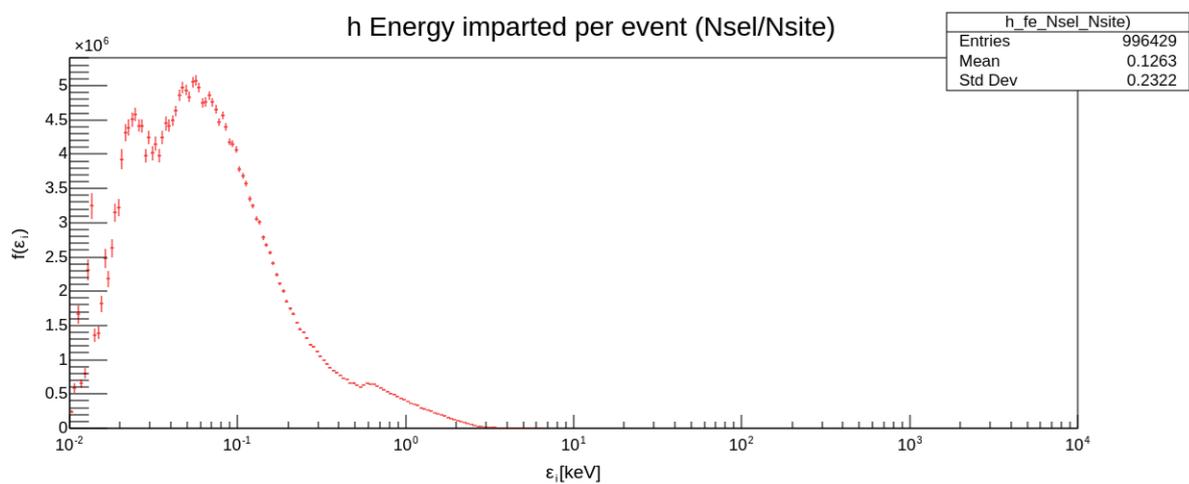


Figura 16: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de 0,1  $\mu\text{m}$  de radio y protones de 90 MeV.

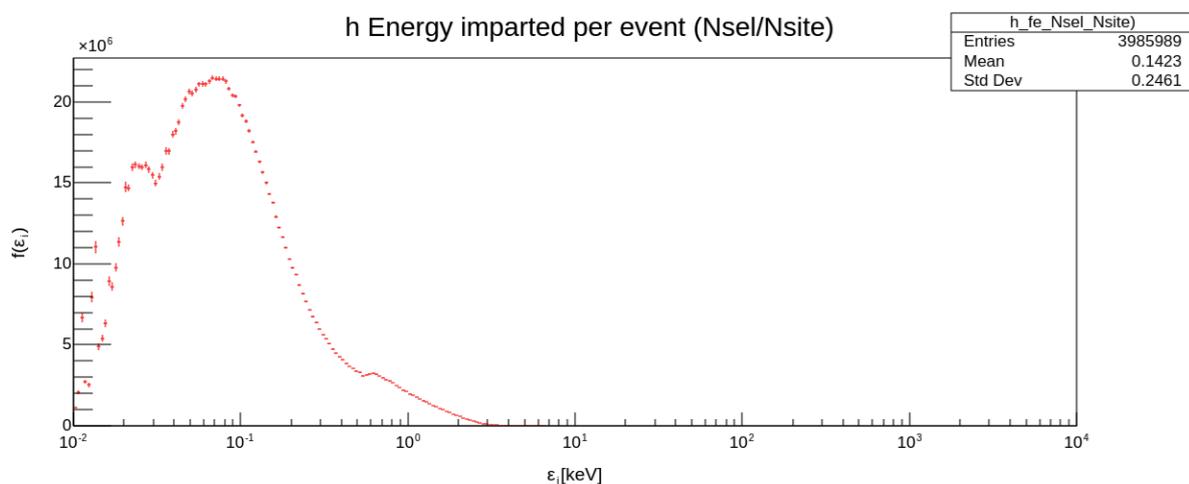


Figura 17: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de 0,1  $\mu\text{m}$  de radio y protones de 70 MeV.

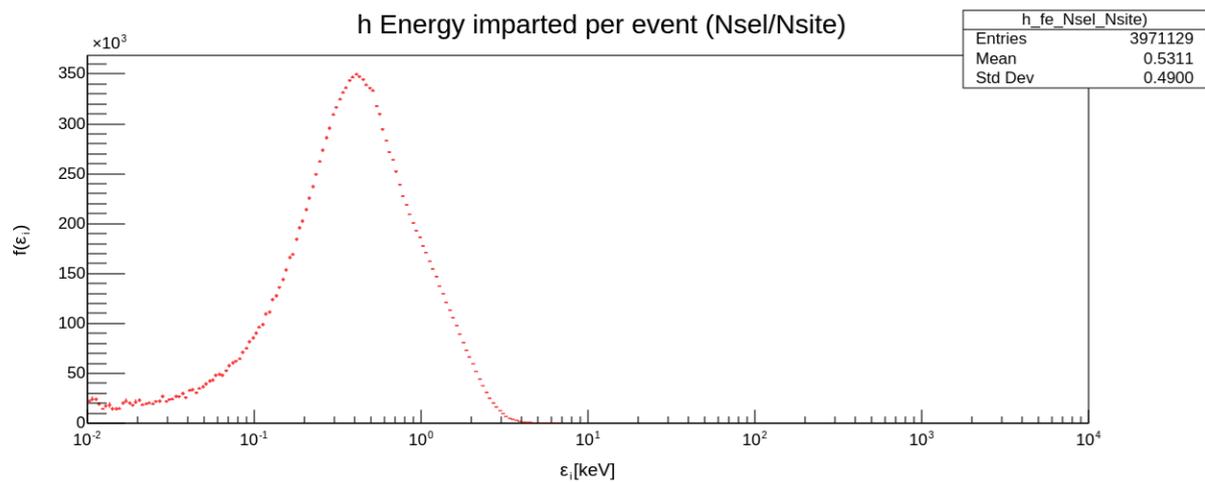


Figura 18: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de  $0,1 \mu\text{m}$  de radio y protones de  $10 \text{ MeV}$ .

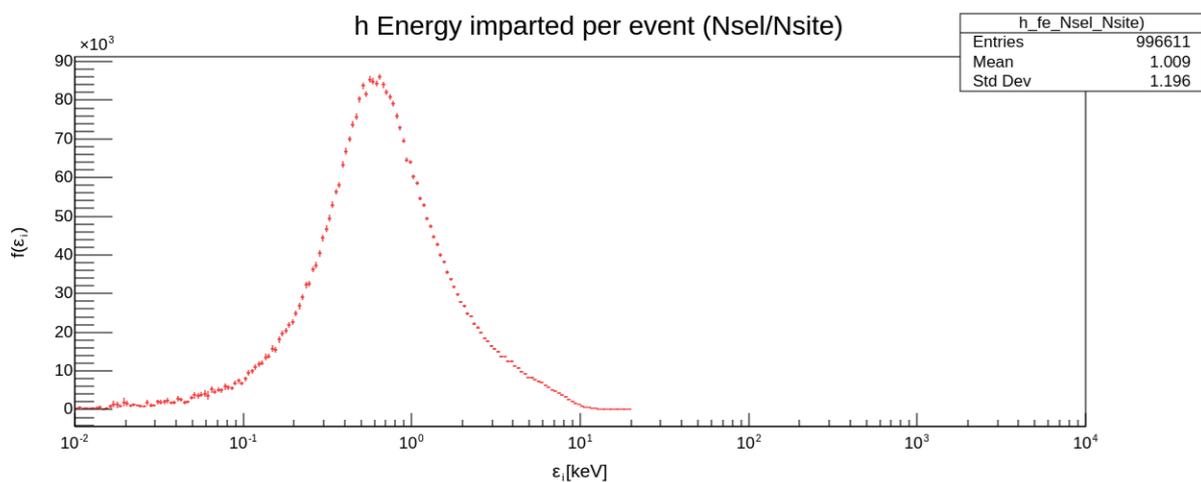


Figura 19: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de  $1 \mu\text{m}$  de radio y protones de  $90 \text{ MeV}$ .

En el anexo se muestran las figuras en las que se observa el cambio de la energía lineal comparado con la LET restringida radialmente para el resto energías.

Se incluyen también como resultado algunos de los histogramas que representan la distribución de energía depositada por evento dentro del *site*. Al igual que sucedía con la LET, vemos en la figura 11 que conforme disminuye la energía del protón para un radio fijo la energía lineal aumenta, independientemente del radio de la esfera, aunque el salto de energía lineal de una a otra energía no es igual para todos los radios. El aumento de energía lineal lo podemos relacionar con el aumento de la energía depositada por evento que se observa en los histogramas de las figuras 16, 17 y 18, realizados para energías de 90, 70 y 10 MeV con radio del site de  $0,1 \mu\text{m}$ . Los espectros muestran un pico asimétrico que tiene su valor máximo

a energías iguales o inferiores a 500 eV y que se desplaza a energías inferiores con el aumento de energía del proyectil. También disminuye la energía media impartida por evento (“mean”) y, en consecuencia, la energía lineal.

Las figuras 16 y 17 se han añadido en la memoria dado que ambas simulaciones se encuentran en el rango de energía del protón y radio del site en que hay muy pocos puntos de transferencia de energía dentro del site. En ambos espectros, a diferencia de los demás, se observa una estructura de varios picos: el pico de máxima frecuencia, un pico más pequeño a menor energía, en torno a 20 eV, y un tercer pico de poca frecuencia por encima de 500 eV. Esta estructura sugiere que los picos podrían corresponderse con los niveles energéticos de la molécula de agua considerados en Geant4-DNA, pero sería necesario realizar otras simulaciones para corroborarlo, quedando fuera del ámbito de este trabajo.

## 4. CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo ha consistido en caracterizar la deposición de energía de haces de protones en agua líquida a partir de simulaciones Montecarlo con el código Geant4. Para ello, en primer lugar, se han estudiado los conceptos clave empleados en dosimetría y radiobiología para determinar la energía depositada en una región: la dosis y la LET. Estas magnitudes se han empleado para comparar el uso de diferentes tipos de radiación en el tratamiento contra el cáncer, centrándonos especialmente en protones. Se ha expuesto también la utilidad de trabajar en el ámbito de la microdosimetría para describir la distribución de energía depositada en estructuras microscópicas y conectarla con el efecto biológico producido por la radiación.

En cuanto a las magnitudes macroscópicas, tras un repaso bibliográfico, se presenta la metodología y resultados de las simulaciones realizadas. Por una parte, hemos estudiado en agua la LET restringida radialmente para haces de protones entre 10 y 90 MeV en función del radio de restricción. Las curvas obtenidas nos permiten comprobar que, para un radio suficientemente grande, la LET alcanza un valor de saturación que se corresponde con el poder de frenado. Además, dicho valor se alcanza para un radio que disminuye proporcionalmente a la energía del protón, en concordancia con la relación ya observada entre el rango máximo de los electrones delta y la energía del protón. Adicionalmente, hemos corroborado que el valor del poder de frenado es mayor para los protones que inciden con energías más bajas, lo cual es coherente con la fórmula de Bethe-Bloch (4).

Por otra parte, en cuanto a microdosimetría, hemos calculado la energía lineal para protones a las mismas energías en función del radio del *site*, considerado de forma esférica. Se puede comprobar que solo para un cierto rango de combinaciones entre energía del protón y radio del *site* el promedio de la energía lineal coincide con la LET sin restringir para protones de esa misma energía. Fuera de este rango, hemos estudiado el comportamiento de la energía lineal frente a la LET restringida a un radio similar al del *site*, relacionándolo en base a los electrones delta que escapan del *site* y el carácter estocástico de la energía depositada. Se observa que

conforme disminuye el radio del *site* la energía lineal decrece de forma parecida a la LET restringida radialmente.

Además, cuando el tamaño del *site* disminuye lo suficiente, se produce un cambio de tendencia en el valor de la energía lineal, llegando a tener una evolución contraria a la que presenta la LET restringida con respecto al tamaño del *site*, la cual parece estar causada por un cambio en la forma de la distribución de la energía depositada dentro del *site*. El estudio del origen de este cambio de forma queda ya fuera de los límites de este trabajo y se abordará en un futuro.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Agostinelli S, Allison J, et al. (2003). Geant4-a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506, 250-303. doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8.ç
- Allison J, Amako K, et al. (2006). Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1), 270-278. doi:10.1109/TNS.2006.869826
- Allison J, Amako K, et al. (2016). Recent developments in Geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 835, 186-225. doi:10.1016/j.nima.2016.06.125
- Arce P, Bolst D, et al. (2021). Report on G4-Med, a Geant4 benchmarking system for medical physics applications developed by the Geant4 Medical Simulation Benchmarking Group. *Medical Physics*, 48, 19-56. doi:10.1002/mp.14226
- Bäckström G. (2013). Protons, other Light Ions, and Co Photons: Study of Energy Deposit Clustering via Track Structure Simulations. *Acta Universitatis Upsaliensis*, 1-26.
- Baratto-Roldán A, Bertolet A, et al. (2021). Microdosimetry and Dose-Averaged LET Calculations of Protons in Liquid Water: A Novel Geant4-DNA Application. *Frontiers in Physics*(9:726787), 1-13. doi:10.3389/fphy.2021.726787
- Baratto-Roldán, A. (2020). *Development of an external beam line for radiobiology experiments and microdosimetry applications at the 18 MeV proton cyclotron facility at CNA*. Sevilla: Universidad de Sevilla.
- Benal M, Bordage M, et al. (2015). Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *European Journal of Medical Physics*, 31, 861-874. doi:10.1016/j.ejmp.2015.10.087
- Bertolet A, Cortés-Giraldo M A, et al. (2020). On the concepts of dose-mean lineal energy, unrestricted and restricted dose-averaged LET in proton therapy. *Institute of Physics and Engineering in Medicine (IPEM)*, 65(075011), 1-6. doi:10.1088/1361-6560/ab730a

- Carabe A, España S, et al. (2013). Clinical consequences of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver. *Phys. Med. Biol.*, 58(7). doi:10.1088/0031-9155/58/7/2103
- Carabe-Fernandez A y Bertolet A. (2020). Clinical implications of variable relative biological effectiveness in proton therapy for prostate cancer. *Taylor & Francis*, 59(10), 1-3. doi:10.1080/0284186X.2020.1762928
- Carabe-Fernandez A, Dale R, et al. (2007). The incorporation of the concept of minimum RBE into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments. *Int J Radiat. Biol.*, 83(1), 27-39.
- Dabaja B, Mikhaeel G, et al. (2015). In the battle between protons and photons for hematologic malignancies, the patient must win. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 95(1).
- García M. A. (2021). *Impacto de la falta de equilibrio electrónico en microdosimetría de protones calculada mediante montecarlo*. Universidad de Sevilla, FAM.
- Hawkins R. (2003). A Microdosimetric-Kinetic Model for the Effect of Non-Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET. *Radiation Research Society*, 160(1), 61-69. doi:10.1667/RR3010
- Hubbell J H. (1969). Photons cross sections, attenuation coefficients, and energy absorption coefficients from 10 keV to 100 GeV. *Nat. Stand. Ref. Data. Ser., Nat. Bur. Stand.*(29), 85.
- ICRU16. (s.f.). Linear Energy Transfer. *The international commission on radiation units and measurement*.
- ICRU36. (1983). Microdosimetry. *International Commision on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU85. (s.f.). Fundamental Quantities And Units For Ionizing Radiation (revised). *The international commission on radiation units and measurement*.
- ICRU90. (2016). Key data for ionizing-radiation dosymetry: measurement standards and applications. *The international commission on radiation units and measurement*.

- Incerti S, Baldacchino G, et al. (2010). The Geant4-DNA Project. *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*, 1(2), 157-178. doi:10.1142/S1793962310000122
- Incerti S, Ivancheko A, et al. (2010). Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Medical Physics*, 37(9). doi:10.1118/1.3476457
- Incerti S, Kyriakou I, et al. (2018). Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. *Medical Physics*, 45(8). doi:10.1002/mp.13048
- Kaiser A, Eley J, et al. (2019). Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies. *JoVE*, 144, 7. doi:10.3791/58372
- Kase Y, Kanai T, et al. (2006). Microdosimetric Measurements and Estimation of Human Cell Survival for Heavy-Ions Beams. *Radiation Research*, 166(4), 629-638. doi:10.1667/RR0536.1
- Kellerer A. (1985). Fundamentals of Microdosimetry. En *The dosimetry of ionizing radiation* (Vol. 1, págs. 78-158). Academic Press, inc.
- Kellerer A, Rossi H. (s.f.). A Generalized Formulation of Dual Radiation Action. *Radiation Research Society*, 75(3), 471-488. doi:10.2307/3574835
- Martín Cuevas, E. M. (2019). *Estudio montecarlo de las trazas de rayos delta producidos por haces de protones en agua con Geant4-DNA*. Universidad de Sevilla, FAM.
- McNamara A, Schuemann J, et al. (2015). A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys. Med. Biol.*, 60(1), 8399-8416.
- National Institute of Standards and Technology*. (s.f.).
- Nelson G, Reilly D. (1991). Gamma-Ray Interactions with Matter. En *Passive Nondestructive Analysis of Nuclear Materials* (págs. 27-42). Los Alamos National Laboratory.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2 de febrero de 2022). Cáncer.

Pfuhl T, Friedrich T, et al. (2021). Comprehensive comparison of local effect model IV predictions with the particle irradiation data ensemble. *Medical Physics*, 49, 2-10. doi:10.1002/mp.15343

*Radiation Effects Research Foundation*. (s.f.). Obtenido de How Radiation Affects Cells.

Sóbol I M. (1983). Método de Montecarlo. *Lecciones populares de matemáticas*. 2, págs. 7-79. MIR.

Søbstad J. M. (2017). Monte Carlo based comparison of constant vs. variable RBE for proton therapy patients. *Semantic Scholar*.

Stewart R, Carlson D, et al. (2018). A comparison of mechanism-inspired models for particle relative biological effectiveness (RBE). *Medical Physics*, 45(11). doi:10.1002/mp.13207

Waligórski M P R, Hamm R N, et al. (1986). The radial distribution of dose around the path of a heavy ion in liquid water. *Pergamon Journals*, 11, 1-4.

Walters B R B, Kawrakow I et al. (2002). History by history statistical estimators in the BEAM code system. *Medical Physics*, 29(12), 2747-2752.

Wedenberg M, Lind B, et al. (2013). A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter  $\alpha/\beta$  of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta Oncol.*, 52(3), 580-588.

Wilkens J. (2007). Introduction to radiotherapy with photon and electron beams and treatment planning from conformal radiotherapy to IMRT. *American Institute of Physics*, 1-8.

## 6. ANEXO

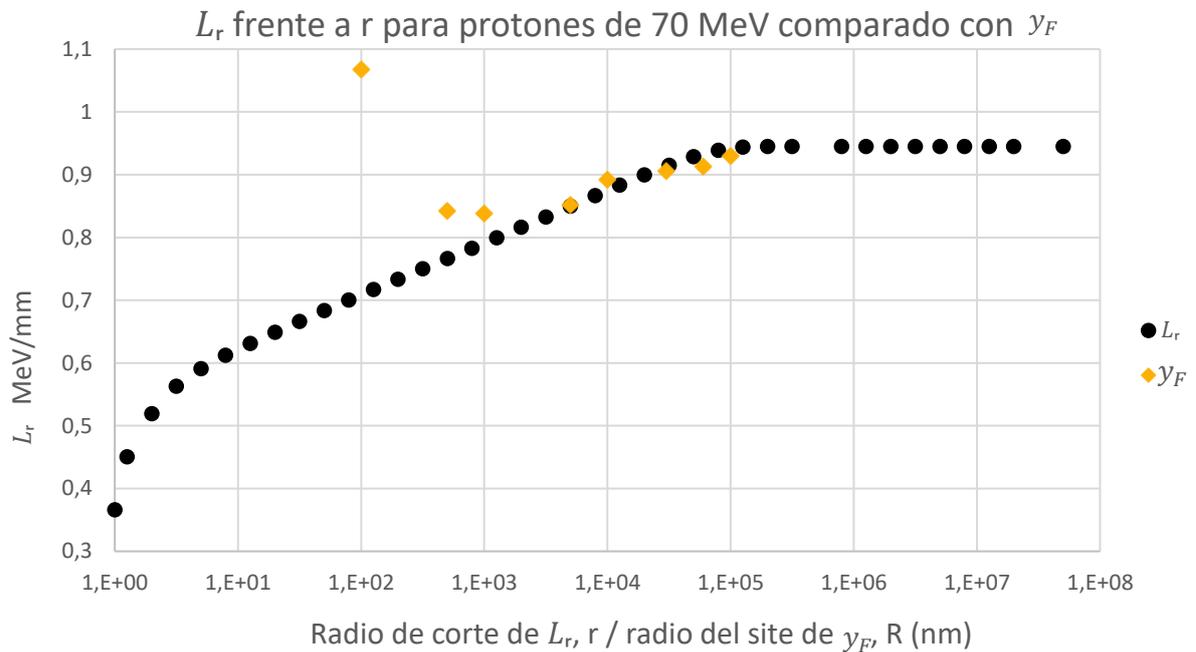


Figura 20: LET restringida radialmente frente al radio de corte para protones en agua a 70 MeV, obtenido con la simulación macroscópica “RadialDose” (en negro). Comparado con esta curva, se muestran los valores de energía lineal obtenidos para la misma energía frente al radio del site, con la simulación microscópica “microcode” (en amarillo). Las barras de error, que representan las incertidumbres estadísticas, son menores que el tamaño del marcador y no se aprecian.

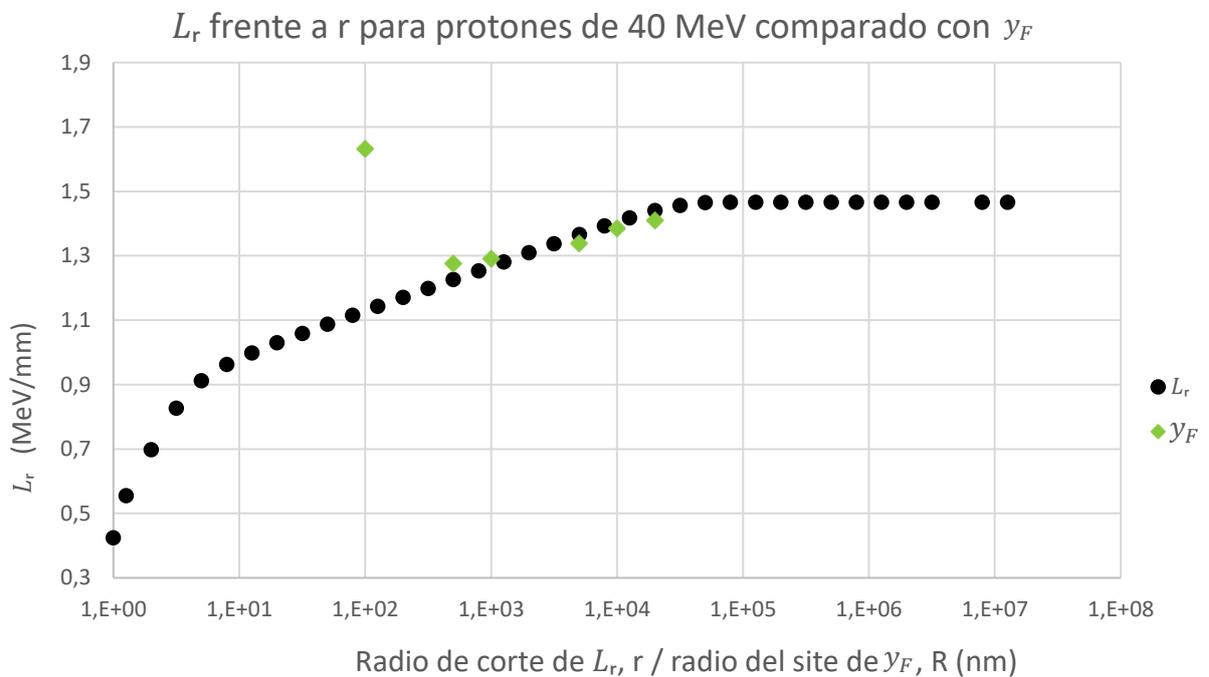


Figura 21: LET restringida radialmente frente al radio de corte para protones en agua a 40 MeV, obtenido con la simulación macroscópica “RadialDose” (en negro). Comparado con esta curva, se muestran los valores de energía lineal obtenidos para la misma energía frente al radio del site, con la simulación microscópica “microcode” (en verde). Las barras de error, que representan las incertidumbres estadísticas, son menores que el tamaño del marcador y no se aprecian.

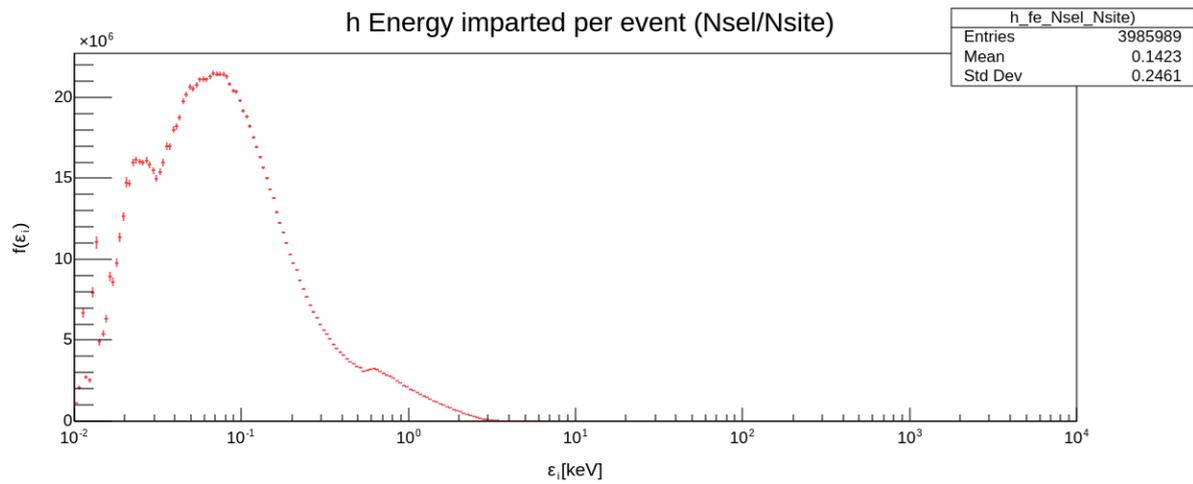


Figura 22: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de  $0,1 \mu\text{m}$  de radio y protones de 70 MeV.

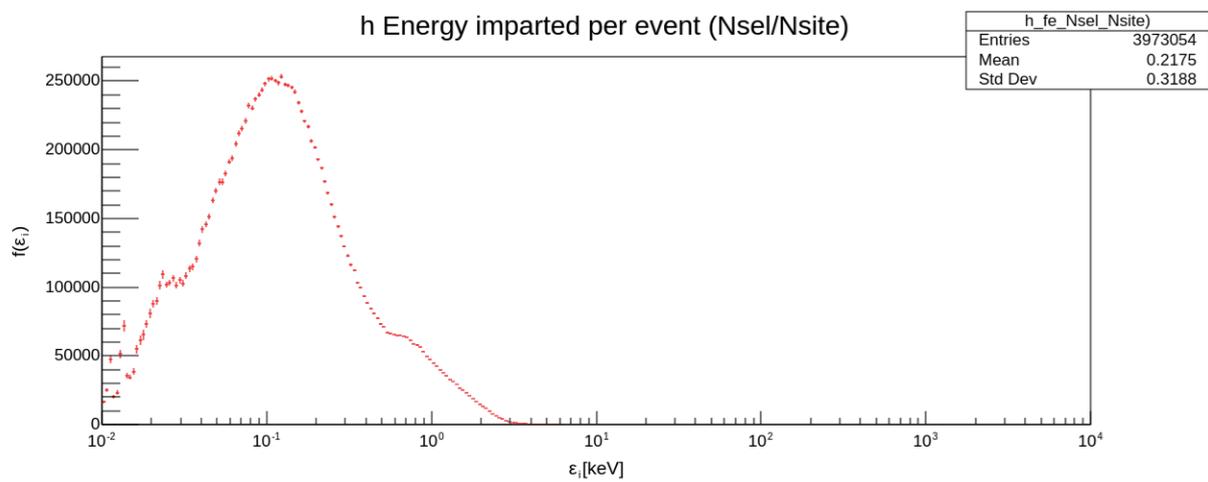


Figura 23: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de  $0,1 \mu\text{m}$  de radio y protones de 40 MeV.

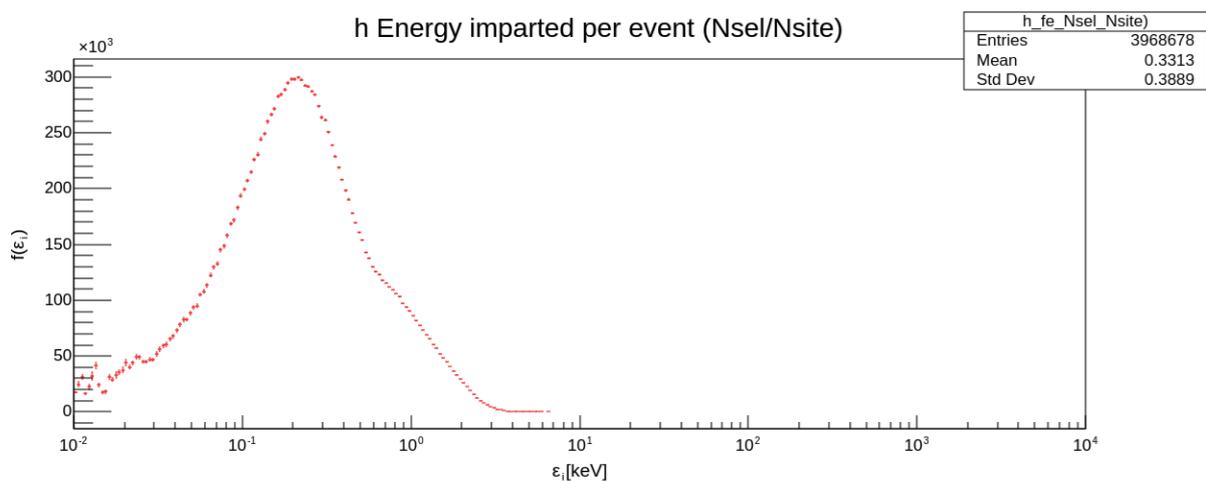


Figura 24: Distribución de energía depositada por evento frente a la energía para un site de  $0,1 \mu\text{m}$  de radio y protones de 20 MeV.