

HERRAMIENTAS DE CÁLCULO DE DOSIS PARA EXPERIMENTOS DE PROTONTERAPIA FLASH

Tools for dose calculation in protontherapy FLASH experiments

Trabajo de Fin de Máster

Septiembre 2020



Miguel Molina Hernández

Tutor: Dr. Daniel Sánchez Parcerisa

Máster Interuniversitario en Física Nuclear

Departamento de Estructura de la Materia, Física Térmica y Electrónica

Facultad de Ciencias Físicas

Universidad Complutense de Madrid

A mi hermano y a mis padres

*Si este trabajo le resulta difícil y tedioso de seguir,
compadézcame, ya que he repetido estos cálculos setenta veces.*

Escribió Johannes Kepler.

David Markson

Abstract

The Master Thesis aims at studying flash therapy, a new radiotherapeutical technique with promising clinical applications showing an impressive reduction of toxicities in normal tissue. The work introduces, in the first place, a bibliographical research on proton therapy and recently published papers on flash therapy. The core of the research focuses on the development of dose calculation tools for low-energy protons at the Centro de Micro-análisis de Materiales (CMAM) of Madrid. In order to reconstruct the dose distribution from the irradiation logs, an analytical dose calculation algorithm has been implemented. Furthermore, Monte Carlo simulations have been performed for the commissioning of the CMAM proton beam.

ÍNDICE

Introducción	9
Capítulo 1. Bases teóricas. Radioterapia y protonterapia	11
1.1. Introducción a la radioterapia	11
1.1.1. Radiación materia	11
1.1.1.1. Poder de frenado	11
a. Fotones	11
b. Partículas cargadas	13
b.1 Electrones	14
b.2 Partículas cargadas pesadas, protones e iones de carbono	14
1.1.1.2. Dispersión bidimensional: <i>scattering</i> colombiano múltiple	16
1.1.1.3. Interacciones nucleares	16
1.1.2. Usos clínicos de radioterapia con fotones, electrones y protones	17
1.1.3. Dosimetría	19
a. <i>Linear Energy Transfer</i>	20
b. Sistemas dosimétricos	20
1.1.4. Introducción a la radiobiología	22
a. <i>Linear Quadratic Model</i>	22
b. Daños directos e indirectos	23
c. Efectividad radiobiológica	24
1.1.5. Bibliografía	25
1.2. Protonterapia	27
1.2.1. Introducción e historia de la protonterapia	27
1.2.2. Aceleradores	28
a. Ciclotrón	28
b. Sincrotrón	29
1.2.3. Línea de transmisión, <i>gantry</i> y sala de tratamiento	30
1.2.4. Técnicas de modulación de haz	30
a. <i>Scattering</i> pasivo	31
b. <i>Scanning</i> activo	31
1.2.5. Planificación de tratamientos de protonterapia	33
a. <i>Single Field Uniform Dose</i> (SFUD)	34
b. <i>Intensity Modulated Proton Therapy</i> (IMPT)	35
1.2.6. Manejo de incertidumbre en protonterapia y verificación de rango	36
a. <i>Positron Emission Tomography</i> (PET)	37
b. <i>Prompt Gamma</i>	37
1.2.7. Algoritmos de cálculo de dosis	38
a. Algoritmos Analíticos	38
b. Algoritmos de Monte Carlo	38
1.2.8. Bibliografía	39
Capítulo 2. ¿Qué es la terapia FLASH?	41
2.1. Introducción y primeros resultados <i>in vivo</i>	41
2.2. Biología del efecto FLASH	45
2.3. Irradiaciones con tasas FLASH	46
2.4. Dosimetría para tasas FLASH	47
2.5. Bibliografía	48
Capítulo 3. Descripción de los experimentos realizados por el grupo	51
3.1. Objetivos del proyecto	51
3.2. Montaje experimental	53
3.3. Sistema de irradiaciones	55

a. Obturador electrónico por control remoto	55
b. <i>Stage</i> robótica de tres ejes	56
c. Software de control	56
3.4. Planificación de tratamientos	58
3.5. Bibliografía	61
Capítulo 4. Resultados	63
4.1. Modelización de la línea externa del microhaz del CMAM	63
4.1.1. Introducción	63
4.1.2. Métodos	65
a. Simulación en TOPAS	65
b. Medición del <i>spread</i> en el plano XY	66
c. Cuadрупolos	70
d. Estudio de residuos	71
4.1.3. Resultados y discusión	72
4.2. Algoritmo analítico de cálculo de dosis	75
4.2.1. Introducción	75
4.2.2. Métodos	76
a. Implementación	76
b. Validación	76
b.1 Monte Carlo	76
b.2 Datos experimentales	78
4.2.3. Resultados y discusión	78
a. Monte Carlo	78
b. Datos experimentales	82
4.3. Análisis de los logs de irradiación	83
4.3.1. Introducción	83
4.3.2. Análisis de logs	84
a. Generación de objetos de planes en Matlab	84
b. Control de calidad automatizado de logs	85
b.1 QA Movimiento	85
b.2 QA Tiempo de exposición	87
4.3.3. Reconstrucción de dosis	88
4.4. Bibliografía	91
Conclusiones	93
Apéndice	95

INTRODUCCIÓN

El Grupo de Física Nuclear (GFN) de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) está involucrado en experimentos de protonterapia, que es una técnica radioterapéutica que utiliza protones para eliminar tejidos tumorales. Se colabora con los centros de Quironsalud (<https://www.quironsalud.es/es/protonterapia>) y la Clínica Universidad de Navarra (<https://www.cun.es/protonterapia>), que son los primeros en España en contar con una instalación de protonterapia. El grupo participa en dos proyectos relacionados con esta técnica, ambos centrados en la exploración de nuevos agentes de contraste para solventar el problema de la verificación de rango en PET. Dichos proyectos son PRONTO (<http://nuclear.fis.ucm.es/pronto/>) y CAPPERAM (<https://cordis.europa.eu/project/id/793576>). Actualmente, el grupo ha comenzado un nuevo proyecto que explora la radioterapia flash (FLASH), proyecto en el que se enmarca este Trabajo de Fin de Máster (TFM).

El efecto FLASH, consiste en una aparente reducción de la letalidad de la radiación al aumentar la tasa de dosis, se ha observado en estudios recientes, realizados durante la última década, principalmente con electrones. También se ha observado con fotones y protones. El efecto se manifiesta como una reducción de las toxicidades en el tejido sano, a la vez que se preserva el daño sobre el tejido tumoral. La mayoría de resultados positivos se han obtenido sobre tejidos *in vivo* de animales, mientras que solo se ha tratado a un paciente humano en el marco de un estudio clínico. El mecanismo biológico celular por el que se desencadena este efecto es incierto. Por ello, se necesitan estudios *in vitro* para avanzar en esta línea de investigación y poder así, en un futuro, aprovechar este fenómeno en casos clínicos reales. El GFN ha realizado una serie de experimentos *in vitro* en el Centro de Microanálisis de Materiales de Madrid (CMAM) con el objetivo de irradiar células tumorales con protones en tasas de dosis FLASH y así contribuir a esta línea de investigación, en la que se enmarca este TFM.

El Capítulo 1 es una compilación de las bases teóricas en las que se ha basado este trabajo. En él se introducen los principios básicos de la radioterapia y la protonterapia. Se explican, en primer lugar, los procesos físicos y biológicos por los que la radiación interacciona con el tejido y provoca la muerte celular. La segunda parte del capítulo expone las características de las instalaciones de protonterapia y las técnicas que se utilizan, y se explica en qué se diferencia esta técnica del resto de técnicas radioterapéuticas que emplean otro tipo de partículas. El Capítulo 2 es una revisión bibliográfica de los artículos publicados sobre FLASH, es decir, de los resultados que se han obtenido, la teoría biológica celular que subyace a este fenómeno y las condiciones dosimétricas necesarias para presenciar este efecto. Los experimentos llevados a cabo en el CMAM se describen en el Capítulo 3, en el que se explican los objetivos del proyecto y los instrumentos utilizados, añadiéndose también una descripción de la instalación del CMAM.

El Capítulo 4 del trabajo presenta los resultados obtenidos en la investigación. En primer lugar, se ha modelado la línea externa del microhaz del CMAM mediante el código de Monte Carlo TOPAS, determinándose las condiciones ópticas del haz el día de una irradiación. Se ha desarrollado, además, un sistema rápido de cálculo analítico de dosis para tener así una herramienta útil en la planificación de tratamientos. Se ha automatizado la lectura de logs de irradiación, que son los archivos donde se recogen las características de cada tratamiento. Con esta lectura se ha verificado la dosis depositada sobre las células irradiadas y, en complemento con el algoritmo analítico, se ha reconstruido la distribución de dosis depositada. Todos los códigos de análisis implementados se han albergado en el repositorio de Github (<https://github.com/dsparcerisa/plan2D>), donde los colaboradores de este proyecto, Dr. Daniel Sánchez Parcerisa, Miguel Molina e Irene Sanz, han ido incluyendo sus contribuciones.

CAPÍTULO 1

RADIOTERAPIA Y PROTONTERAPIA

1.1 Introducción a la radioterapia

1.1.1 Radiación materia

La radioterapia se rige por principios físicos de la interacción radiación-materia, de la física nuclear y por principios biológicos. Los haces de partículas –o haces de radiación– interactúan con los tumores, depositan energía y mediante procesos radiobiológicos provocan la muerte celular. A continuación, se exponen los procesos físicos pertenecientes a las disciplinas de la interacción radiación-materia y de la física nuclear que se aprovechan para conformar los planes de tratamiento en radioterapia.

1.1.1.1 Poder de frenado

Las partículas actúan como proyectiles, inciden sobre el medio material –o blanco– y le transfieren energía. Avanzan hasta que pierden toda su energía y son frenados. La distribución de energía se deriva de la teoría de *scattering* de la mecánica cuántica y depende del tipo de partícula.

a. Fotones

Los fotones de entre 1 y 30 MeV son la partícula más habitual en tratamientos de radioterapia. Un fotón de energía $h\nu$, al penetrar un átomo, interactúa fundamentalmente con los electrones, pudiendo sufrir los siguientes efectos [Johns et al. 1983, 133-161]:

- Efecto fotoeléctrico: El fotón colisiona contra el átomo resultando en la eyección de un electrón ligado. La energía del fotón se transfiere al electrón en forma de energía cinética.

$$h\nu = h\nu_0 + T_- \quad (1.1.1.1)$$

siendo $h\nu_0$ y T_- la energía de ligadura y energía cinética del electrón eyectado, respectivamente.

- Dispersión Rayleigh (*scattering* coherente): no se transmite energía al átomo; toda ella se dispersa.
- Efecto Compton (*scattering* incoherente): parte de la energía se dispersa y el resto se transforma en energía cinética transferida a un electrón.

$$h\nu = h\nu' + T_- \quad (1.1.1.2)$$

donde $h\nu'$ es la energía del fotón dispersado y T_- la energía cinética del electrón. El fotón se dispersa con ángulo y el electrón con $180^\circ - \theta$.

- Creación de pares: Un fotón de energía superior a 1.022 MeV “desaparece” formando un electrón y un positrón. Ocurre bien bajo el efecto electromagnético de la nube electrónica, o porque pasa cerca del núcleo viéndose afectado por la interacción nuclear.

$$h\nu - 1.022 = T_+ + T_- \quad (1.1.1.3)$$

siendo T_+ y T_- las energías cinéticas del positrón y el electrón.

Los fotones muy energéticos, del orden de los 10 MeV, al pasar cerca del núcleo pueden producir reacciones nucleares, pudiendo llegar a emitir protones y neutrones. La probabilidad de esta interacción, en comparación con las otras posibles interacciones, es baja. Sin embargo, aunque su contribución al coeficiente de atenuación es baja, se tiene en cuenta que los neutrones emitidos pueden ser altamente nocivos para el personal sanitario. Las salas de tratamiento se aíslan con materiales con hidrógeno para atenuar los neutrones [Podgorsak 2005, 34].

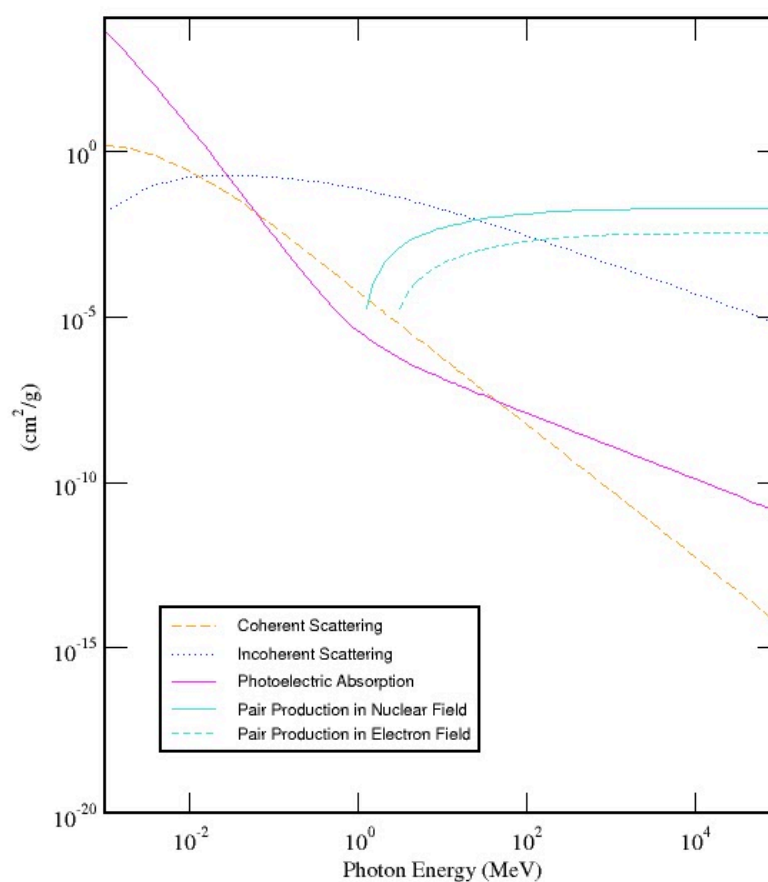


Figura 1.1.1.1. Coeficientes de atenuación para cada tipo de dispersión para fotones en agua [Fuente: Nist Pstar (<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>)].

La energía transferida (perdida por los fotones al interactuar con el medio) y absorbida por el medio se definen respectivamente como:

$$E_{tr} = \frac{\mu}{\rho} N \overline{E_{tr}} \Delta x \quad (1.1.1.4)$$

$$E_{ab} = \frac{\mu}{\rho} N \overline{E_{ab}} \Delta x \quad (1.1.1.5)$$

donde $\frac{\mu}{\rho}$ es el coeficiente de atenuación específico: representa la atenuación en un medio de densidad ρ y depende de las secciones eficaces de cada una de las posibles formas de dispersión. N es el número de fotones, $\overline{E_{tr}}$ y $\overline{E_{ab}}$ las energías transferidas y absorbidas medias por fotón y Δx la densidad superficial del medio. Cuando la radiación bremsstrahlung es mínima, la energía absorbida es prácticamente igual a la transferida por los fotones.

b. Partículas cargadas

El poder de frenado para partículas cargadas, electrones, positrones, protones e iones, se deriva de la teoría de Bethe-Block [Bethe 1930 y Block 1933]. Se define el poder de frenado lineal como el valor esperado de la energía perdida por unidad de longitud de una partícula cargada (Ecuación 2.1.1.6); las unidades que se suelen utilizar son MeV/cm. El poder de frenado másico se define como el poder de frenado lineal dividido por la densidad del medio que las partículas atraviesan (Ecuación 2.1.1.7); sus unidades típicas son MeV·cm²/g.

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.1.1.6)$$

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \quad (1.1.1.7)$$

El poder de frenado puede ser de dos tipos dependiendo de la naturaleza de la interacción. Puede ser de tipo colisión, que ocurre cuando los proyectiles interactúan con los electrones orbitales de los átomos provocando ionizaciones, o puede ser de tipo radiativo, que se debe a la interacción con los núcleos. Dependiendo del parámetro de impacto (b) y del radio del átomo (a), las colisiones pueden ser:

- $b \gg a$: la interacción es mínima, muy poca energía se transfiere a los electrones orbitales.
- $b \approx a$: la partícula colisiona con un electrón orbital y le transfiere energía cinética. Puede resultar en que el electrón orbital sea eyectado o sea excitado a un nivel orbital superior. Los electrones eyectados se les conoce como electrones delta o rayos delta.
- $b \ll a$: los electrones sufren interacciones radiativas con el núcleo y se emiten fotones (radiación bremsstrahlung) [Bethe and Salpeter 1957]. A menor parámetro de impacto b , mayor es la energía del fotón bremsstrahlung. Las partículas cargadas pesadas sufren reacciones nucleares.

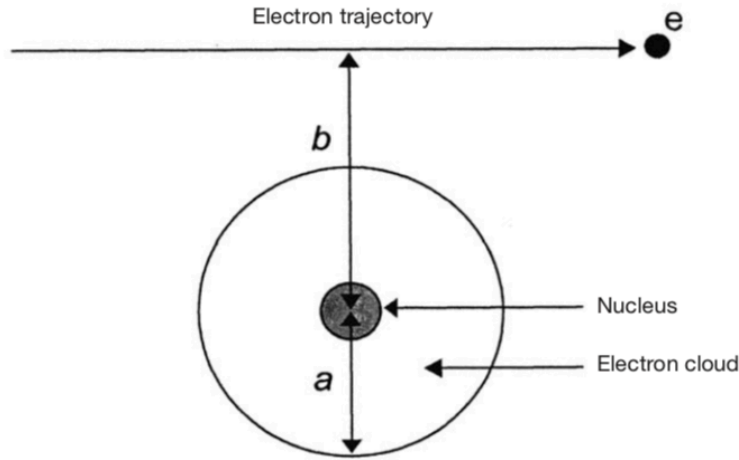


Figura 1.1.1.2: Interacción de un electrón con un núcleo, siendo a el radio del núcleo y b el parámetro de impacto [Fuente: Podgorsak 2005].

b.1 Electrones. Son acelerados en aceleradores lineales hasta 30 MeV, se utilizan en tratamientos de radioterapia externa de tumores superficiales.

Las interacciones que sufre un electrón al penetrar la materia son de tipo coulombiano, tanto con la nube electrónica como con los núcleos [Podgorsak 2005, 22-26]. Los electrones son relativistas y, hasta que son frenados, sufren miles de colisiones. La cinemática de la colisión depende de la distancia entre la trayectoria del electrón y el núcleo (Figura 1.1.1.2).

El poder de frenado para electrones tiene una contribución debida a las colisiones con la nube electrónica descrita por la ecuación de Bethe para electrones y otra radiativa debida a la interacción con el núcleo (bremsstrahlung) (Ecuación 1.1.1.8) [ICRU 1984].

$$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{tot} = \left(\frac{S}{\rho}\right)_{col} + \left(\frac{S}{\rho}\right)_{rad} \quad (1.1.1.8)$$

b.2 Partículas cargadas pesadas: protones e iones de carbono. Los protones e iones de carbono se utilizan en tratamientos de radioterapia externa de tumores muy localizados, con energías de entre 80 y 300 MeV/u.

Estas partículas pierden su energía mayoritariamente por interacciones con la nube electrónica de los átomos. Además, la interacción electromagnética con los núcleos del medio es responsable de la dispersión angular de los haces, mientras que la interacción nuclear fuerte proyectil-núcleo produce reacciones nucleares (véase 1.1.1.3). El poder de frenado másico para partículas cargadas pesadas [ICRU 1984] es:

$$\frac{S_{col}}{\rho} = \frac{4\pi N_a Z}{A} \frac{r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} z^2 \left[\ln\left(\frac{2m_e v^2}{I}\right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.1.1.9)$$

donde r_e y $m_e c^2$ son el radio del electrón (2.28 fm) y la energía en reposo del mismo; v y β son la velocidad de la partícula y la relativa a la de la luz; Z es el número atómico del medio; z es la carga del proyectil; N_a el número de Avogadro; I es el potencial de ionización medio del medio

material; y C/Z es un término de corrección que representa la estructura interna de los átomos del medio.

La distancia que recorren las partículas cargadas en el medio que atraviesan se conoce como el rango. Se obtiene (en primera aproximación, llamada CSDA o *continuously-slowng down approximation*) integrando numéricamente el inverso del poder de frenado:

$$R(T) = \int_T^0 \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.1.1.10)$$

donde T es la energía cinética inicial de la partícula. El punto del recorrido donde se hace el máximo de deposición de energía se denomina pico de Bragg [Bragg and Kleeman 1904]. En radioterapia, los planes de tratamiento se diseñan aprovechando este punto (véase 1.2.5).

Las partículas cargadas pesadas, iones de carbono por ejemplo, se desvían mínimamente en su trayectoria, siendo la CSDA una aproximación óptima. Sin embargo, proyectiles más ligeros, como los protones, sufren múltiples ionizaciones antes de ser frenados, dispersándose en múltiples direcciones. Son fluctuaciones estadísticas que provocan que la distribución de energía depositada tenga una varianza. El ensanchamiento del pico como consecuencia de estas fluctuaciones se denomina *straggling*. Por ello, el rango de un haz monoenergético se aproxima al punto del recorrido, donde el pico de Bragg cae al 80 % distal al máximo. Este punto se conoce como el R_{80} . Otras definiciones de rango (como el R_{90} o R_{50}) son posibles y utilizadas comúnmente; sin embargo, el R_{80} es quizá más elegante, ya que corresponde numéricamente con la distancia para la que el 50 % de los protones iniciales se ha detenido [Bortfeld 1997].

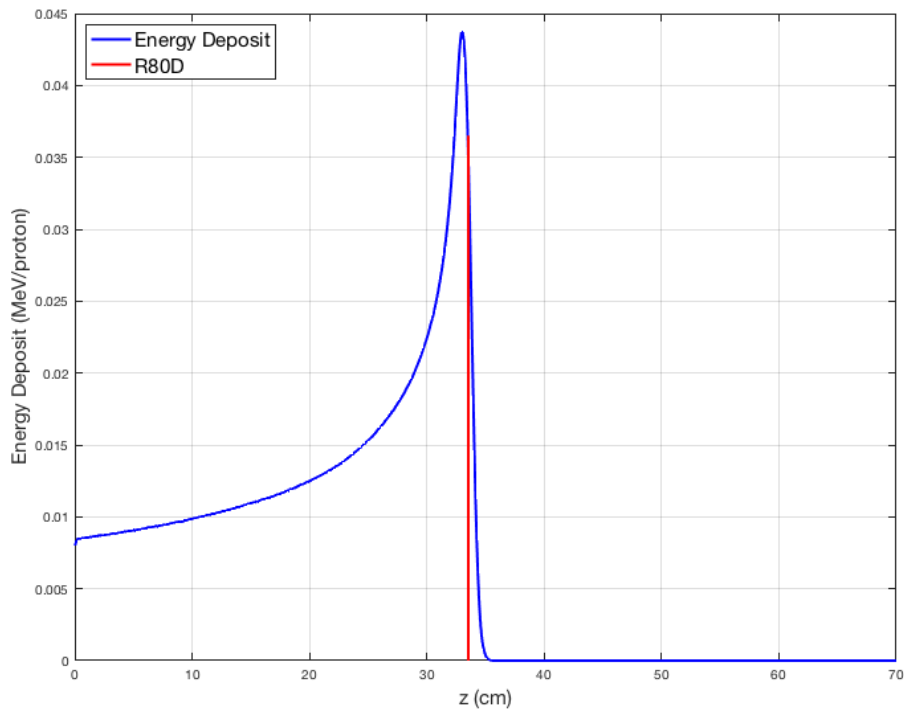


Figura 1.1.1.3: R_{80D} para una simulación de un protón de 5 MeV en TOPAS (véase 4.1) analizada con un algoritmo implementado en Matlab para análisis de picos de Bragg [Gajewski 2020].

1.1.1.2 Dispersión bidimensional: *scattering* coulombiano múltiple

Un haz de partículas, al atravesar un medio material e interactuar con sus átomos, se abre en el plano bidimensional perpendicular a la dirección de propagación. La apertura del haz se conoce como *angular spread* y tiene una distribución espacial gaussiana. La teoría que respalda este efecto es el *scattering* coulombiano múltiple y fue descrito inicialmente por Molière [1947 y 1948], completándose la teoría en Gottschalk et al. [1993]. La distribución de *scattering* angular [Lynch et al. 1991] se puede expresar por la función gaussiana:

$$f(\theta, \phi)\theta d\theta d\phi = \frac{1}{2\pi\theta_L^2} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\theta}{\theta_L}\right)^2} \theta d\theta d\phi \quad (1.1.1.11)$$

donde θ_L es el ángulo de *scattering* medio y se expresa con la fórmula de Highland [Highland 1975].

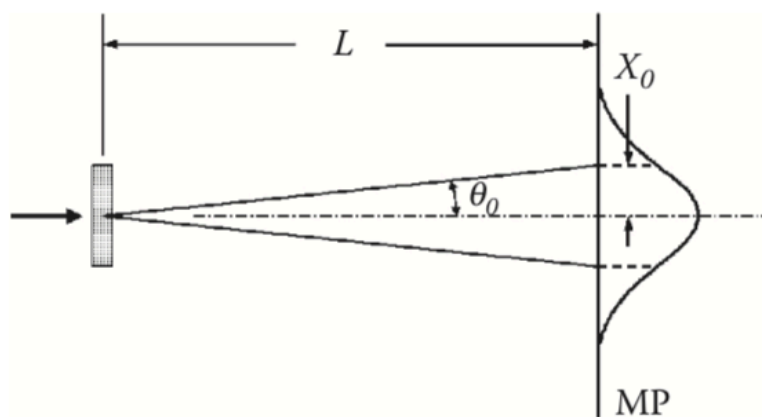


Figura 1.1.1.4: *Scattering* coulombiano múltiple [Fuente: Paganetti 2012, 23].

1.1.1.3 Interacciones nucleares

En radioterapia con hadrones la distribución de energía-profundidad se ve afectada por interacciones nucleares: colisiones inelásticas y reacciones de fragmentación [Paganetti 2012, 23]. Fotones y electrones de alta energía también se ven afectados por estas interacciones aunque con poca probabilidad. Los choques inelásticos se producen transfiriéndose momento y energía del proyectil al blanco, viéndose modificado su estado cuántico. El núcleo excitado decae a su estado fundamental emitiendo radiación gamma y, por tanto, contribuyendo al cómputo total de energía depositada.

También ocurren reacciones de fragmentación en las que el proyectil choca contra el blanco originando productos como neutrones, partículas alfa o deuterones. Estas partículas secundarias luego depositan su energía, generando las llamadas colas de fragmentación. Este efecto es muy notorio en terapia con iones de carbono. El 20 % de protones de 160 MeV sufren este tipo de reacciones antes de ser frenados.

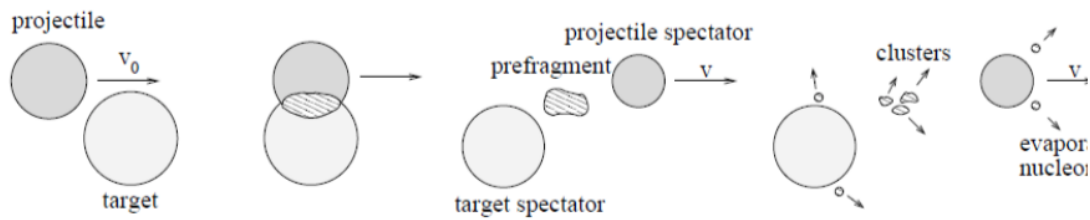


Figura 1.1.1.5: Proceso de reacciones de fragmentación [Fuente: Haettner 2006].

Estas reacciones han sido utilizadas para verificar la posición del rango de los protones en el interior del paciente (véase 1.2.6), mediante la detección de radiación secundaria generada al activarse los tejidos (técnicas PET y *prompt-gamma*), y son la base de proyectos de desarrollo de contrastes para protonterapia como PRONTO (<http://nuclear.fis.ucm.es/pronto/>) y CAPPERAM (<https://cordis.europa.eu/project/id/793576>).

1.1.2 Usos clínicos de radioterapia con fotones, electrones y protones

Las partículas más frecuentemente utilizadas en radioterapia son fotones y electrones. Por sus propiedades dosimétricas, las instalaciones de hadronterapia emplean protones e iones de carbono. Otras partículas pesadas tales como neutrones o núcleos de helio, neón, argón e iones de silicio se han utilizado en el pasado en el marco de ensayos clínicos [Chu 2006]. Actualmente, el centro de hadronterapia de Heidelberg [Combs et al. 2010] se encuentra realizando pruebas para incorporar clínicamente haces de oxígeno y de helio.

Los servicios de radioterapia diseñan protocolos en función del tipo de tumor y las características del paciente para seleccionar el tipo de radioterapia a utilizar: interna (braquiterapia) o externa; fotones de alta o baja energía, electrones en caso de tumores superficiales, o en el caso de servicios con acceso a una instalación de hadronterapia, haces de protones o iones de carbono.

Los electrones y los fotones presentan su máximo de deposición de dosis al principio de su recorrido, tendiendo suavemente a cero tras él. Los protones y los iones de carbono poseen una distribución de dosis que contrasta con la de los electrones y fotones, ya que su pico de Bragg aparece al final del rango, depositando poca energía antes de él y cayendo abruptamente a cero después de él.

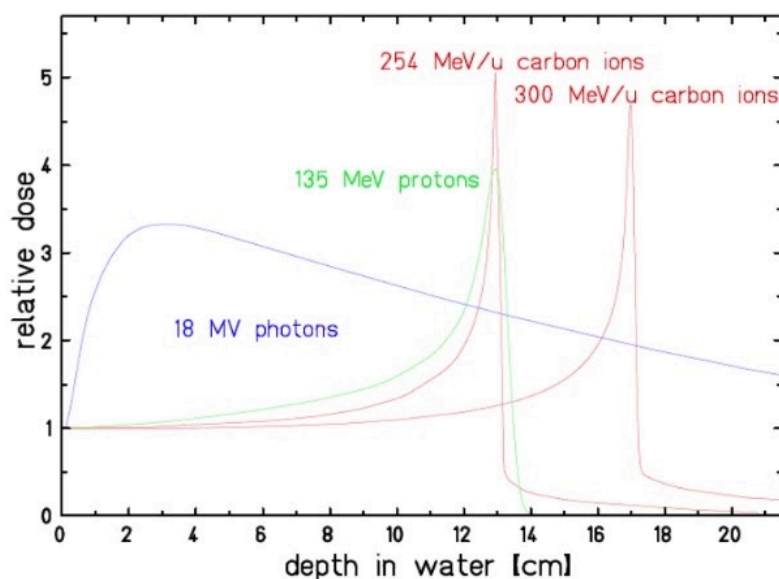


Figura 1.1.2.1: Perfiles de dosis para varias partículas [Fuente: Haettner 2006].

A continuación, se presentan las características de cada una de las partículas y sus aplicaciones:

Fotones. Son las partículas más utilizadas en radioterapia debido a su versatilidad. Un hospital de tamaño medio suele contar con dos o tres salas de tratamiento con Linacs. Los Linacs son aceleradores lineales que recogen la carga de la corriente eléctrica y producen haces de electrones de algunos MeV. Para producir fotones, introducen un blanco (generalmente de tungsteno) que, al chocar los electrones con él, produce una gran cantidad de radiación de frenado con un pico de emisión en la dirección angular de propagación del haz.

La distribución longitudinal de dosis de estas partículas los hace muy convenientes para tratar tumores que se encuentren aislados; por ejemplo, el cáncer de mama. Las mamas, al estar fuera del cuerpo, son tratables con radioterapia con fotones [Weber et al. 2006]. Los fotones se utilizan también en paliativos en pacientes terminales debido a su mayor simplicidad de uso.

Las dos modalidades utilizadas en radioterapia con fotones son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT). Ambas técnicas conforman distribuciones de dosis precisas modulando la intensidad del haz sobre volúmenes pequeños, pero la VMAT va un paso más allá, permitiendo irradiaciones desde 360° alrededor del paciente. Además, VMAT cuenta con un sistema de imagen tridimensional incorporado en el sistema que permite guiar la terapia [García-Alejo 2020].

Electrones. Se producen también en Linacs y sus energías de tratamiento son de pocos MeV. Su uso está extendido en tratamientos de tumores superficiales como el cáncer de piel [Locke et al. 2001]. Se utilizan también para tratar melanomas, linfomas y ganglios. Se aplican también en localizaciones más profundas mediante técnicas intraoperatorias.

Protones y iones de carbono. Las energías de los protones y de los iones de carbono para un tratamiento radioterapéutico oscilan entre los pocos MeV y las dos centenas de MeV. Para utilizar estas partículas se necesitan instalaciones que cuenten con aceleradores sincrotrones o ciclotrones (véase 1.2.2) y estructuras que permitan canalizar las partículas a las salas de tratamiento (véase

1.2.3). Estos factores aumentan los costes considerablemente y, por ello, estas técnicas se han desarrollado más despacio y no están tan extendidas.

En general, se ha probado que la mayor parte de los cánceres que se tratan con fotones y electrones pueden ser también tratados con protones e iones de carbono. Pero hay ciertos tipos de tumores en los que, debido a su tamaño y localización, los protones e iones de carbono son muy convenientes. Con ellos, se trata el cáncer de próstata [Slater et al. 2004], y también tumores oculares y cerebrales [Blomquist et al. 2005], así como en la cabeza y cuello [Igaki et al. 2004].

La mitad de los pacientes que se tratan con este tipo de partículas son pacientes pediátricos. Tratar a niños con radioterapia es siempre complicado porque en el futuro pueden desarrollar problemas de crecimiento, renales, endocrinos y de gónadas, además de toxicidades neurocognitivas que les dificulten el lenguaje y el aprendizaje [IBA 2015]. Estos riesgos se reducen considerablemente al irradiar con protones e iones de carbono porque el daño sobre el tejido sano se minimiza.

1.1.3 Dosimetría

Para una correcta aplicación de la radioterapia es imprescindible definir y conocer de forma precisa la dosis depositada por la radiación. A continuación se exponen las principales unidades y magnitudes utilizadas en dosimetría y radiología [Podgorsak 2005, 486-487].

Exposición (unidades: Roentgen). El primer concepto de dosis es la exposición radiométrica y tiene unidades de röntgen (R), en honor al descubridor de los rayos X, Wilhelm Röntgen. El término fue acuñado en Estocolmo, en 1928 en el segundo Congreso de Radiología. Se define una exposición como el cociente entre Q y m , donde Q es la carga total de pares de iones producidos en aire por fotones de menos de 3 MeV en el elemento de masa m . La unidad de R equivale a una carga electrostática de $2,58 \cdot 10^{-4}$ C liberada en 1 kg de aire.

Dosis (unidades: Gy). En 1950 se introdujo el concepto dosis absorbida, ya que la exposición como tal se quedaba obsoleta para describir los efectos de radiaciones que no fuesen fotones (Rayos X y gamma). La dosis absorbida se define como la energía absorbida por unidad de masa. Inicialmente la unidad de dosis fue el rad, que equivale a 0.01 J/kg. En 1977, el sistema internacional (SI) actualizó la unidad al gray (Gy) [SI 1977]. El gray equivale a 1 J/kg y es igual a 100 rad.

Otras magnitudes y unidades radiológicas:

- **Kerma (K):** El kerma, *kinetic energy released per unit mass*, es la suma de la energía cinética transferida a los iones por la radiación ionizante. Su unidad es también el gray y contiene el significado físico del röntgen, pero aplicado a todo tipo de radiaciones y medios.
- **Tasa de Dosis (D')**: Es la dosis depositada por unidad de tiempo. Se suele medir en Gy/s o Gy/min.
- **Actividad (A):** La actividad es el número de desintegraciones por unidad de tiempo. Su unidad es el becquerel (Bq) y equivale a una desintegración por segundo.

a. Linear Energy Transfer

La energía que pierden las partículas cargadas, como ya se señaló (véase 1.1.1.1), viene dada por la ecuación de Bethe-Block. Sin embargo, no toda la energía perdida por las partículas es depositada en el medio, y no toda la energía depositada en el medio es la energía perdida por los proyectiles.

Se define el *linear energy transfer* (LET) como la energía que se transfiere al medio localmente por unidad de longitud, siendo las unidades más comunes el MeV/mm y el keV/um. El LET, inicialmente definido desde un punto de vista dosimétrico para distinguir entre la energía depositada localmente y la energía transmitida a electrones secundarios, es de vital importancia en la radiobiología debido a que el efecto biológico de la radiación (a igualdad de dosis) depende precisamente de este parámetro, siendo mayor el efecto biológico cuanto mayor sea el LET de la partícula (véase 1.1.4). Se utiliza para definir la calidad de la radiación.

Algunos valores típicos de LET para partículas utilizadas en radioterapia son los siguientes:

- MeV X rays: 0.3keV/um
- 1 MeV electrones; 0.25 keV/um
- 14 MeV neutrones: 12 keV/um
- 100 MeV protones: 1 keV/um
- Partículas cargadas pesadas: 100-200 keV/um

Los rayos X, fotones, electrones y protones se considera que tienen un bajo LET, mientras que los neutrones e iones más pesados tienen un alto LET [Podgorsak 2005, 486-487].

La complicación de los cálculos de LET es el rastreo de cada una de las segundas ionizaciones producidas. Las simulaciones de Monte Carlo son buen método para el *tracking* de estas segundas ionizaciones (véase 1.2.7b).

b. Sistemas dosimétricos

La dosimetría necesita de aparatos para medir las distribuciones de dosis. Estos aparatos son los dosímetros y pueden medir directamente o indirectamente las exposiciones, la dosis absorbida o equivalente, el kerma, la tasa de dosis y la actividad. El dosímetro junto a su lector es el sistema dosimétrico. Las medidas de los dosímetros tienen unas incertidumbres asociadas principalmente a factores estadísticos poissonianos, a errores de lectura de los dosímetros y a errores estándares asociados a las cantidades medidas. La dosis está linealmente relacionada con el número partículas. Dependiendo del detector, de las partículas y del medio, la linealidad se pierde según se aumenta la dosis (Figura 1.1.3.1).

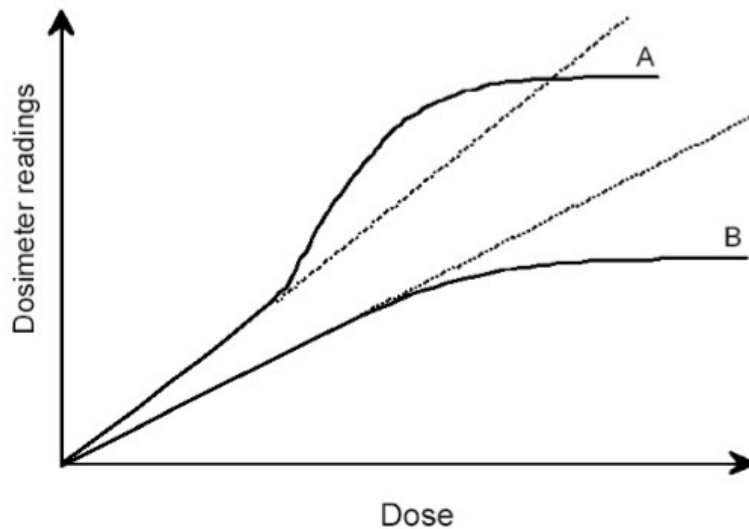


Figura 1.1.3.1: Respuesta característica de dos dosímetros. La curva A tiene un comportamiento supralineal y luego una saturación, mientras que la curva B para dosis altas satura [Fuente: Podgorsak 2005, 75].

Algunos tipos de dosímetros son:

Calorímetros. Miden el aumento de temperatura que produce la radiación y lo comparan con medidas estandarizadas de dosis-temperatura. Este tipo de detectores se utiliza para medir la dosis que deposita un campo de radiaciones en agua. Son muy sensibles (i.e. son capaces de detectar pequeñas variaciones de dosis), pero su uso requiere de unas condiciones experimentales muy estables, por lo que está restringido fundamentalmente a laboratorios de calibración [Sánchez-Parcerisa 2012, 27].

Cámaras de ionización. Las típicas contienen un gas que se ioniza cuando la radiación interacciona con él. Cuando el gas se ioniza, se producen pares de iones que viajan a dos electrodos, produciendo una señal eléctrica. En dosimetría se utilizan distintos tipos de cámaras de ionización y distintos tamaños. Las tipo *pinpoint* se utilizan para verificación de planes (véase 1.2.6) y comisionamiento, y las *farmer* para tomar referencias dosimétricas y de calibración. Las tipo plano-paralelas se utilizan para hacer estudios de distribuciones de dosis en función de la profundidad [Sánchez-Parcerisa 2012, 28].

Diodos. Absorben la radiación, retienen la energía en estados metaestables y la liberan en forma de luz. Dependiendo del retraso entre la estimulación y la emisión, puede producirse luminiscencia, fluorescencia y fosforescencia. Son útiles para medir las deposiciones de dosis de los electrones y fotones, así como de rayos delta [Podgorsak 2005, 84-89].

Películas radiográficas y radiocrómicas. Se utilizan para medir la distribución de dosis bidimensional con la que a través de la fluencia se calcula la dosis depositada [Podgorsak 2005, 81-84]. Las películas radiográficas están compuestas de una lámina delgada plástica (200 μm) recubierta de un monómero de AgBr. La radiación, mediante una polimerización de estado-sólido, ioniza el AgBr, produciendo iones Ag^+ que captan un electrón formando plata elemental. El proceso de revelado es la formación de la plata elemental, que es negra. Las zonas de la película afectadas por la radiación se ennegrecen, conformando una distribución 2D de intensidad proporcional a la tasa de fluencia y al tiempo de exposición.

Las películas radiocrómicas más comunes son las de tipo *GafChromic*. Tienen una composición equivalente a la del tejido (9.0 % hidrógeno, 60.6 % carbono, 11.2 % nitrógeno y 19.2 % oxígeno). Contienen un polímero que al exponerse a la radiación provoca que la película se vuelva de tono azulado. Se utilizan en estudios de altas tasas de dosis debido a su gran resolución. En comparación con las películas radiográficas, las radiocrómicas tienen las siguientes ventajas: no necesitan una habitación oscura, ni casetes, ni ningún procesado para que sean reveladas; tienen una alta independencia de la tasa de dosis; no se ven afectadas por las condiciones ambientales; y tienen mejores energías características (excepto para rayos X de 25 keV o menos). La respuesta de dosis es no lineal, por lo que requiere de un delicado proceso de calibración para ser utilizable en dosimetría absoluta.

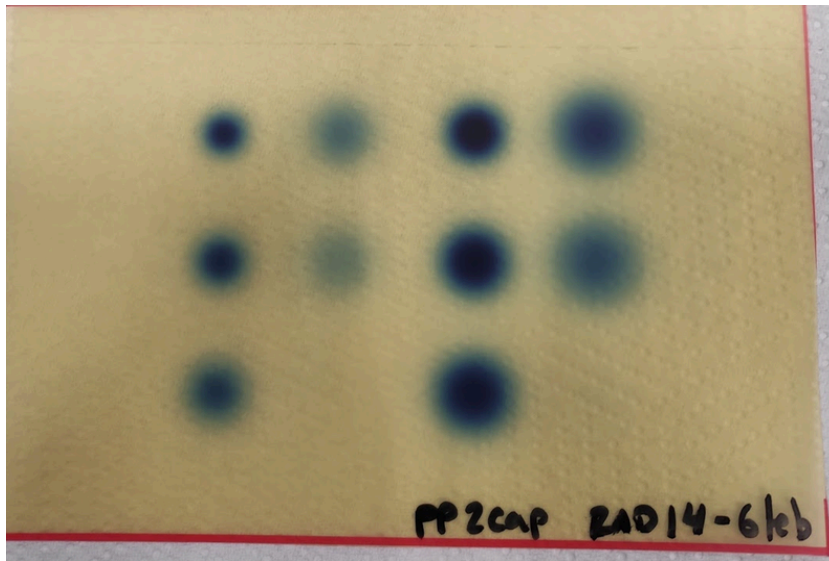


Figura 2.3.2: Fotografía de una película radiocrómica *GafChromic* EBT3 que se utilizó en el experimento realizado por el grupo (véase 3).

1.1.4 Introducción a la radiobiología

La radiobiología estudia los efectos de la radiación sobre los tejidos atendiendo a los procesos biológicos por los que la radiación daña el ADN y desencadena la muerte celular. Con este fin se realizan tanto estudios *in vitro* como *in vivo*.

Los experimentos *in vitro* son sobre células aisladas y los *in vivo*, sobre organismos completos, ya que ambos permiten estudiar los procesos a nivel microscópico y macroscópico respectivamente. Un proceso microscópico es, por ejemplo, el mecanismo molecular por el que la radiación rompe la molécula de ADN. Por otro lado, un proceso macroscópico podría ser la respuesta inmunitaria del sistema a la radiación.

a. *Linear Quadratic Model*

La supervivencia (S) de las células sometidas a radiación se modeliza a través del modelo lineal-cuadrático, o *linear-quadratic model* (LQ) (Ecuación 1.1.4.1), cuya validez se ha comprobado tanto en estudios *in vitro* como en estudios *in vivo* [McMahon 2018].

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.1.4.1)$$

Los parámetros α y β determinan la respuesta a la radiación de una determinada estructura o línea celular y, en concreto, su ratio α/β se relaciona con la radiosensibilidad, siendo el término α la representación del daño cuando se rompe únicamente una de las hebras de la molécula de ADN, *single strand break* (SSB). El término β refleja los daños producidos cuando se rompen las dos hebras de la molécula, *double strand break* (DSB). SSBs son más fácilmente reparados que los DSBs por los mecanismos de reparación celulares. La Ecuación 1.1.4.1 en escala logarítmica tiende a una recta cuando $\frac{\alpha}{\beta} \gg 1$ y a una cuadrática cuando $\alpha/\beta \approx 1$ (Figura 1.1.4.1).

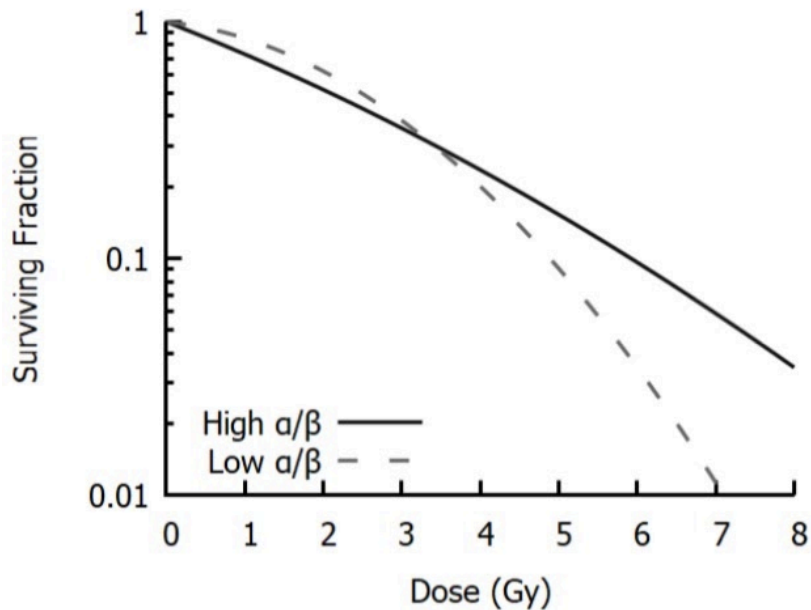


Figura 1.1.4.1: LQ curvas [Fuente: McMahon 2019].

b. Daños directos e indirectos

El daño puede ser también de tipo directo o indirecto. El daño directo se produce cuando el proyectil rompe directamente la molécula de ADN, mientras que el daño indirecto ocurre cuando la radiación genera un radical libre externo que acaba por ocasionar indirectamente daño sobre el ADN mediante reacciones químicas. El nivel de oxigenación de la célula juega un papel importante en la reparación de estos tipos de daños y se conoce como *oxygen enhancement ratio* (OER).

El OER se define como la dosis requerida para causar un mismo nivel de daño (*endpoint*) en condiciones hipóxicas, frente a condiciones de normoxia. Para radiaciones de alto LET, los daños que se producen son en su mayor parte directos, siendo más independientes del nivel de oxigenación, por lo que su valor de OER suele ser más bajo (tendente a uno). Por ese motivo, para tumores radorresistentes se utilizan haces de, por ejemplo, iones de carbono debido a su alto LET.

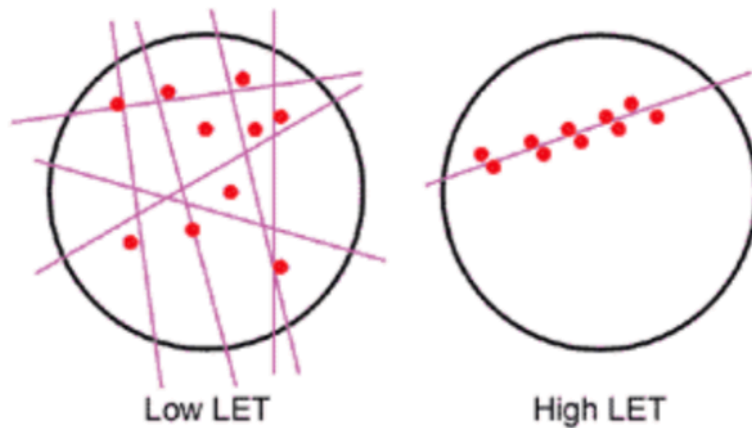


Figura 1.1.4.2: Interacciones de bajo y alto LET [Fuente: Sánchez-Parcerisa 2020].

c. Efectividad radiobiológica

La tasa de supervivencia depende también del tipo de partícula debido a que cada partícula tiene un LET diferente. Para comparar las diferentes partículas existe el parámetro *radiobiological effectiveness* (RBE), definido como la dosis de un determinado tipo de radiación necesaria para causar un determinado efecto radiobiológico (habitualmente, una determinada tasa de supervivencia en un estudio clonogénico *in vitro*), dividida por la dosis necesaria de una radiación de referencia (habitualmente, fotones de ^{60}Co). Para protones se toma típicamente un valor de 1.1 [Paganetti et al. 2002]. El RBE de los iones de carbono es dependiente de la profundidad, aumentando con ella y maximizándose en el pico de Bragg. Para conformar las distribuciones de dosis con iones de carbono se tiene en cuenta su RBE, creando un volumen de dosis biológica homogénea a partir de una distribución de dosis física inhomogénea (Figura 1.1.4.3).

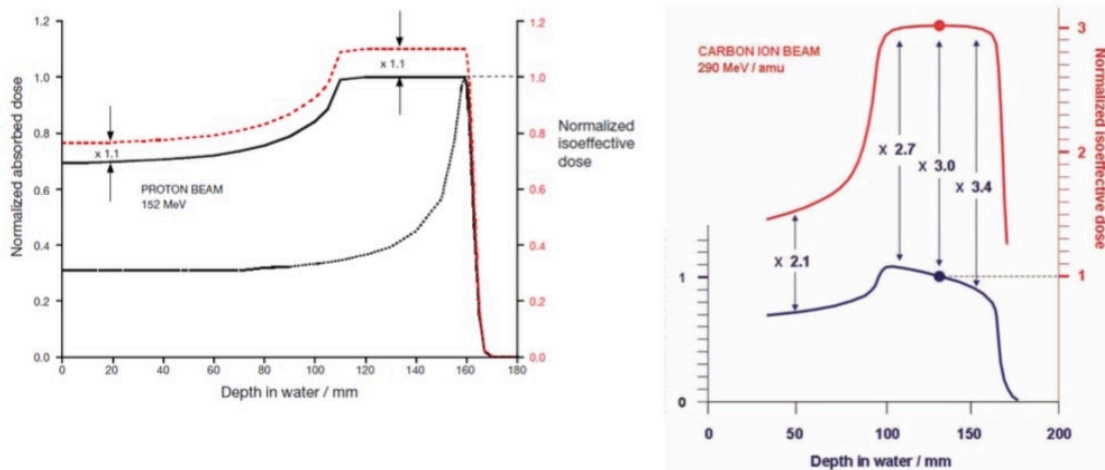


Figura 1.1.4.3: RBE efecto para protones e iones de carbono [IAEA 2008].

1.1.5 Bibliografía

- [ICRU 1982]. *International Commission on Radiation Units and Measurements*. ICRU Report 37, Stopping Powers for Electrons and Positrons.
- [Bethe 1930]. Bethe, H. A. 1930. “Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie”. *Annalen der Physik* 397.3, 325-400.
- [Bethe and Salpeter 1957]. Bethe, H. A., and E. E. Salpeter. 1957. *Quantum Mechanics of One- and Two-Electron Atoms* (New York).
- [Bloch 1933]. Bloch, F. 1933. “Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie”. *Annalen der Physik* 408.3, 285-320.
- [Blomquist et al. 2005]. Blomquist, E, G. Bjelkengren, and B. Glimelius. 2005. “The potential of proton beam radiation therapy in intracranial and ocular tumours”. *Acta Oncologica* 44.8, 862-870.
- [Bortfeld 1997]. Bortfeld, T. 1997. “An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams”. *Medical physics* 24.12, 2024-2033.
- [Bragg and Kleeman 1904]. Bragg W. H, Kleeman R. 1904. “On the ionization curves of radium”. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 48.8, 726-738.
- [Chu 2006]. Chu, W. T. 2006. *Overview of Light Ion Beam Therapy, Dose Reporting in Ion Beam Therapy*, vol. I. AEA-TECDOC-1560 (Berkeley, CA: Lawrence Berkeley National Laboratory).
- [IBA 2015]. IBA White Paper. 2015. “Treating Pediatric tumors with proton therapy. Current practice, opportunities and challenges”.
- [Combs et al. 2010]. Combs, S. E., et al. 2010. “Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) – Integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany”. *Radiotherapy and Oncology* 95.1, 41-44.
- [García-Alejo 2020]. García-Alejo. R. 2020. <https://itaccancer.es/es/noticias/que-es-la-arcoterapia-volumetrica-modulada-v-mat/>. ITacCancer.
- [Gottschalk et al. 1993]. Gottschalk, B., et al. 1993. “Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 74.4, 467-490.
- [Haettner 2006]. Haettner, E.,. 2006. *Experimental study on carbon ion fragmentation in water using GSI therapy beams* (Stockholm: Royal Institute of Technology).
- [Highland 1975]. Highland, V. L. 1975. “Some practical remarks on multiple scattering”. *Nuclear Instruments and Methods* 129.2, 497-499.
- [IAEA 2008]. Relative Biological Effectiveness In Ion Beam Therapy. Technical Report Series 461 (International Atomic Energy Agency: Vienna).
- [Igaki et al. 2004]. Igaki, H., et al. 2004. “Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 60.4, 1120-1126.
- [SI 1977]. International Bureau of Weights, and Measures. The International System of Units 330 (US Department of Commerce, National Bureau of Standards).

- [Gajewski 2020]. Gajewski J. 2020. *Bragg Peak Analysis*.
<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/63405-bragg-peak-analysis>. MATLAB Central File Exchange.
- [Johns et al. 1983]. Johns, H. E., and J. R. Cunningham. 1983. *The physics of radiology* (Springfield, IL: Charles C. Thomas).
- [Lynch et al. 1991]. Lynch, G. R., and O. I. Dahl. 1991. “Approximations to multiple Coulomb scattering”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 58.1, 6-10.
- [Locke 2001]. Locke, J., et al. 2001. “Radiotherapy for epithelial skin cancer”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 51.3, 748-755.
- [McMahon 2018]. McMahon, S. J. 2018. “The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges”. *Physics in Medicine & Biology* 64.1, 01TR01 (24 pp.).
- [Moliere 1947]. Moliere, G. 1947. “Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I. Einzelstreuung am abgeschirmten Coulomb-Feld”. *Zeitschrift für Naturforschung A* 2.3, 133-145.
- [Moliere 1948]. Moliere, G. 1948. “Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II Mehrfach und Vielfachstreuung”. *Zeitschrift für Naturforschung A* 3.2, 78-97.
- [Paganetti et al. 2002]. Paganetti, H., et al. 2002. “Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 53.2, 407-421.
- [Paganetti 2012]. Paganetti, H., ed. 2012. *Proton therapy physics* (Milton: Chapman and Hall/CRC).
- [Podgorsak 2005]. Podgorsak, E. B. 2005. *Radiation oncology physics* (Vienna: International Atomic Energy Agency).
- [Sánchez-Parcerisa 2012]. Sánchez-Parcerisa, D. 2012. *Experimental and computational investigation of water-to-air stopping power ratio for ion chamber dosimetry in carbon ion radiotherapy*. Ph.D. Diss. Universität Heidelberg.
- [Sánchez-Parcerisa 2020]. Sánchez-Parcerisa, D. 2020. “Seminario de protonterapia”. Física Nuclear Aplicada II. Master Interuniversitario en Física Nuclear (Madrid).
- [Slater et al. 2004]. Slater, J. D., et al. 2004. “Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59.2, 348-352.
- [Thomas 1994]. Thomas, E. W. 1994. “Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles”. *Health Physics* 66, 352-352.
- [Weber et al. 2006]. Weber, D. C., et al. 2006. “Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview”. *Radiation Oncology* 1.1, 22.

1.2 Protonterapia

1.2.1 Introducción e historia de la protonterapia

La protonterapia es un método de radioterapia externa que utiliza protones acelerados para eliminar tumores malignos. Las propiedades dosimétricas de los protones, debido a su pico de Bragg (véase 1.1.2), aportan frente a otras partículas una serie de ventajas que se aprovechan para conformar los planes de tratamiento. En esta sección 1.2 se ha hecho un estudio bibliográfico de las características de las instalaciones de protonterapia y de las técnicas que se utilizan. A continuación se muestran los hitos históricos más relevantes de la protonterapia:

- Los protones aparecen como una alternativa a la radioterapia con fotones cuando Wilson, en 1946, resalta sus características beneficiosas: estrechez del pico de Bragg, profundidad y minimización del daño al tejido sano. A continuación se recorre cronológicamente la historia de la protonterapia [Paganetti 2012, 2-6].
- Tras la propuesta de Wilson, en el *Lawrence Berkeley Laboratory* (LBI), Berkeley, California, se publicaron los primeros resultados en aplicaciones a la medicina. Tobias, Anger y Lawrence llevaron a cabo estudios biológicos en ratones utilizando haces de protones, deuterones y helio. No fue hasta 1954 cuando se empezaron a aplicar los haces de protones a pacientes, irradiando sobre la meseta de la curva de Bragg. El primer paciente al que se le aplicó un tratamiento en el pico de Bragg fue en 1960.
- En 1957, en Uppsala, Suecia, fue utilizado un ciclotrón de 185 MeV para tratar a un primer paciente en el *Gustav Werner Institute* (GVI). En 1968 se utilizaron haces en radio-cirugía para tratar lesiones intracraneales. En el GVI fue por primera vez utilizada la modulación de rango.
- En 1959, en el Ciclotrón de la Universidad de Harvard (HCL) comenzaron los estudios preclínicos en protonterapia. El ciclotrón que tenían era de 160 MeV, lo que permitió alcanzar en profundidad la mayoría de los puntos del cuerpo humano (16 cm). A partir de 1961 empezaron los tratamientos en pacientes; entre ellos, a *targets* intracraneales, siendo la pituitaria uno de ellos. En 1973, el departamento de radiación oncológica comenzó un programa de protonterapia en el que fueron tratados sarcomas en la base del cráneo, carcinomas en la cabeza y cuello, además de conseguir identificar los primeros melanomas uveales. Las investigaciones continuaron y durante la década de los 70 se empezaron a tratar melanomas y próstatas.
- En Rusia, las primeras investigaciones en protonterapia se llevaron a cabo en tres centros distintos: el *Joint Institute for Nuclear Research* (JINR), en Dubna; el *Institute of Theoretical and Experimental Physics* (ITEP), en Moscú; y una colaboración entre el *Petersburg Nuclear Physics Institute* (PNPI) y el *Central Research Institute of Roentgenology and Radiology* (CRIRR), ambos en San Petesburgo. En 1967, comenzaron los tratamientos de radioterapia en Dubna, mientras que en el CRIR no comenzarían hasta 1975 los primeros tratamientos. Estos usaban la meseta de la curva de Bragg para lesiones intracraneales, utilizando un haz de 1 GeV. El ITEP, en los 70, poseía un sincrotrón de 7.2 GeV que extraía protones de 200 MeV; estos fueron aplicados en la meseta de la curva de Bragg en tratamientos de cáncer de mama y próstata, pero con el fin de desarrollar distribuciones de profundidad-dosis.

- A finales de los 80 y principio de los 90, la protonterapia se expandió mundialmente. Entre los diferentes países que abrieron centros de esta terapia, se encontraban Suiza, Reino Unido, Francia y Sudáfrica.
- En 1990, en *Loma Linda University Medical Center (LLUMC)*, California, se abrió el primer hospital que ofrecía la protonterapia como una alternativa radioterapéutica.
- En España, a finales del año 2019 las empresas Quirón y Hospital Clínico de Navarra abrieron los primeros centros de protonterapia, habiendo ambas comenzado el tratamiento de pacientes en la actualidad.

1.2.2 Aceleradores

Las instalaciones de protonterapia cuentan con aceleradores para llevar los protones a las energías de tratamiento. Los aceleradores utilizan campos magnéticos y eléctricos para acelerar las partículas aprovechándose de la ley de Lorentz. Se utilizan dos tipos: ciclotrones y sincrotrones.

a. Ciclotrón

El primer ciclotrón fue construido en 1930 por E. O Lawrence y fue utilizado en investigación básica de física nuclear. Hoy en día se utilizan también con fines médicos en las tres disciplinas principales de la radiofísica. En radioterapia se utilizan para producir haces de protones y neutrones y, en medicina nuclear e imagen médica, se utilizan para obtener radioisótopos. El ciclotrón funciona de la siguiente manera: las partículas se confinan dentro de dos semicilindros vaciados mediante un campo magnético uniforme (1T) en una trayectoria espiral. Entre los semicilindros hay una diferencia de potencial –o *gap*–, con una radiofrecuencia de entre 10 y 30 MHz, que va acelerando las partículas [Podgorsak 2005 134-135].

Los ciclotrones utilizados en protonterapia son ciclotrones isócronos, que extraen los protones a una energía fija de 230 a 250 MeV. Los haces son continuos [Paganetti 2012, 65-67]. En el centro del aparato está colocada la fuente de protones, que es gas hidrógeno (posteriormente se ioniza). Los protones, ya acelerados, se extraen del ciclotrón y se canalizan hasta la sala de tratamiento mediante un sistema de transporte. La instalación de protonterapia del hospital Quirón de Madrid cuenta con un acelerador ciclotrón isócrono.

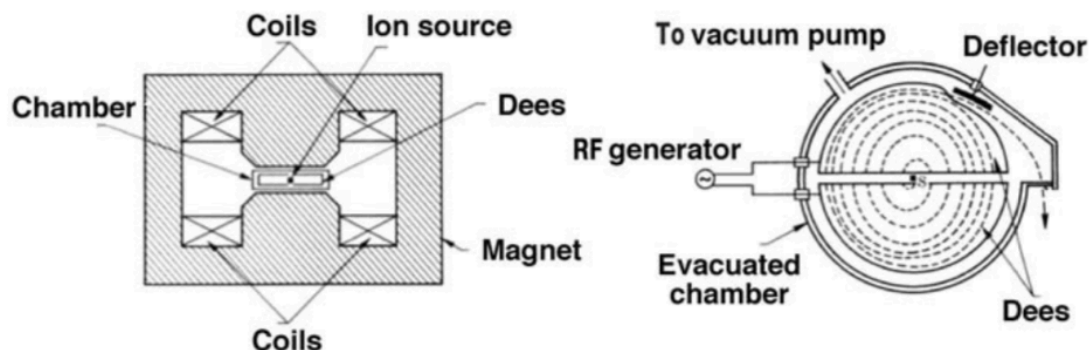


Figura 1.2.2.1: Acelerador ciclotrón [Fuente: Podgorsak 2005].

b. Sincrotrón

El acelerador sincrotrón se derivó de los aceleradores ciclotrones. El primer sincrotrón en una instalación de protonterapia fue el de *Loma Linda Medical Center* (California). Se utilizan en radioterapia para llevar los protones e iones pesados a las energías de tratamiento. El funcionamiento de los sincrotrones puede describirse de la manera siguiente: las partículas se aceleran en fases de curvas que utilizan campos magnéticos para ir incrementando la velocidad de las partículas. Entre cada una de las fases, el haz se focaliza mediante cuadrupolos.

Los sincrotrones utilizados en protonterapia tienen un diámetro de 6 a 8 metros, ocupando más espacio que los ciclotrones. Los protones se almacenan en el propio anillo a energías de entre 2 y 7 MeV. Los sincrotrones permiten acelerar y extraer los protones hasta la energía de tratamiento, que es de entre 70 y 250 MeV [Paganetti 2012, 82-84]. Esta característica los hace muy convenientes para técnicas de dosimetría activas (véase 1.2.4). Los haces que se extraen son pulsados. Al igual que en las instalaciones con ciclotrones, los protones se canalizan hasta la sala de tratamiento mediante una línea de transporte. La instalación de protonterapia del hospital Clínico de Navarra cuenta con un acelerador sincrotrón.

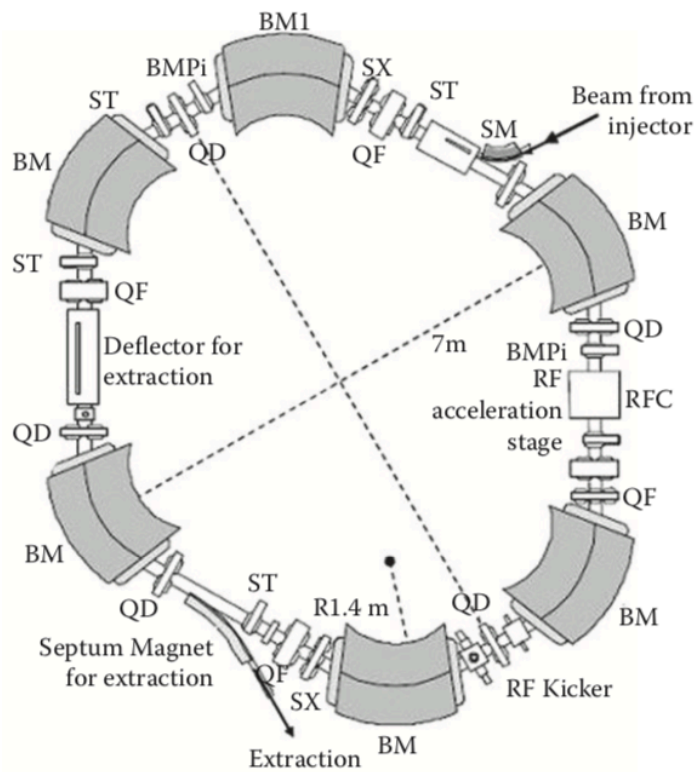


Figura 1.2.2.2: Sincrotrón de Hitachi [Fuente: Paganetti 2012].

1.2.3 Línea de transmisión, *gantry* y sala de tratamiento

El sistema de protonterapia, desde el acelerador hasta la sala de tratamiento, está formado por diferentes componentes que en conjunto permiten depositar la dosis necesaria para el tratamiento en cuestión. Para centros con ciclotrones, en primer lugar, se utilizan degradadores que reducen la energía de los protones hasta la energía del tratamiento. La línea de transmisión que conecta con el *gantry* es un tubo de vacío que cuenta con colimadores, rendijas e imanes, que mantienen el haz centrado y focalizado, manejando así una distribución espacial más precisa. Las técnicas que modulan el haz, *scattering* pasivo y *scanning* activo están situadas en la ventana y, a continuación de estas, hay unas ruedas giratorias que permiten generar la SOB (véase 1.2.4). La ventana está montada sobre un portal mecánico –o *gantry*– que al rotar genera la distribución isocéntrica. El isocentro de un haz de radiación es un punto a lo largo de su dirección de propagación, en el que la dispersión espacial disminuye, cerrándose la abertura del haz. Es un punto de interés porque, si se sitúa en este punto el *target*, la irradiación estará mucho más focalizada que en cualquier otro punto del recorrido del haz. Ya por último, el haz incide sobre el paciente, que se encuentra inmovilizado en una camilla, la que, a su vez, está alineada de forma que el haz incida sobre el tumor [Pagannetti 2012, 223-228].

1.2.4 Técnicas de modulación del haz

Las técnicas de modulación de haz consisten en generar una distribución de dosis tridimensional que cumpla los requisitos clínicos: daño sobre el tumor y daño mínimo sobre los tejidos sanos colindantes. Para cumplir dicha tarea, estas técnicas modifican el esparcimiento lateral y el esparcimiento en profundidad.

El esparcimiento lateral típico de un haz de protones es del orden de 1 cm debido al *scattering* múltiple coulombiano (véase 1.1.1.2). Este rango es normalmente menor que el tamaño de los tumores, por ello, el haz se modifica hasta que se cubre todo el volumen tumoral, que puede ser de pocos centímetros (tratamientos oculares) o de 30 y 40 centímetros (sarcoma) [Pagannetti 2012, 63-65].

El esparcimiento en profundidad depende de la energía de los protones (véase 1.1.1.1). El haz se modula, aumentando o disminuyendo su energía, aprovechando la distribución de dosis en profundidad y, en concreto el pico de Bragg, ya que el de los protones, al ser estrecho, minimiza el daño sobre el tejido sano. Para instalaciones con ciclotrones los protones se extraen a una energía fija superior a la energía de tratamiento, por lo que inicialmente el haz se hace pasar por un degradador que lo lleva al orden de la energía de tratamiento. Si el acelerador es un sincrotrón, los protones se pueden extraer a una energía ajustada [Pagannetti 2012, 63].

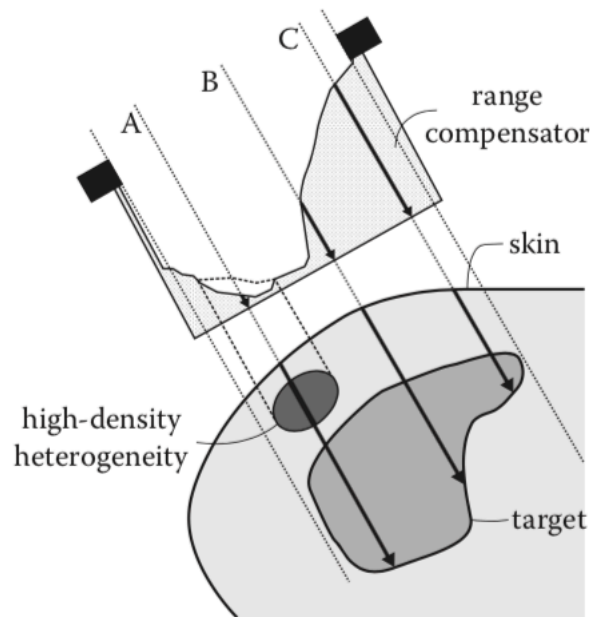


Figura 1.2.4.1: Compensador de rango de *scattering* pasivo [Fuente: Paganetti 2012 145].

Las técnicas de modulación de haz que se utilizan en instalaciones de protonterapia, tanto para modificar el esparcimiento lateral como el esparcimiento en profundidad son:

a. *Scattering* pasivo

Se utilizan compensadores y colimadores en un punto concreto del camino entre la salida del haz y el paciente, consiguiendo que el haz se abra y se reduzca su energía. Los compensadores son materiales con un número atómico Z alto, que provoca que los protones, al atravesarlo, tengan una alta probabilidad de interactuar, siendo dispersados de su trayectoria inicial. Se utilizan tanto para abrir el haz e irradiar sobre más volumen tumoral, como para controlar la posición del pico de Bragg. Esta técnica presenta el inconveniente de que se generan partículas secundarias como neutrones, que pueden ser perjudiciales para el paciente [Paganetti 2012, 125-126].

b. *Scanning* activo

El *scanning* activo o *pencil beam* consiste en conformar las distribuciones de dosis manipulando el haz mediante técnicas mecánicas y magnéticas. El haz va barriendo cada elemento de volumen del objetivo y depositando la dosis planificada. Esta técnica es más precisa y moderna, y es la implementada en la totalidad de los centros abiertos en los últimos años [Paganetti 2012, 158-159].

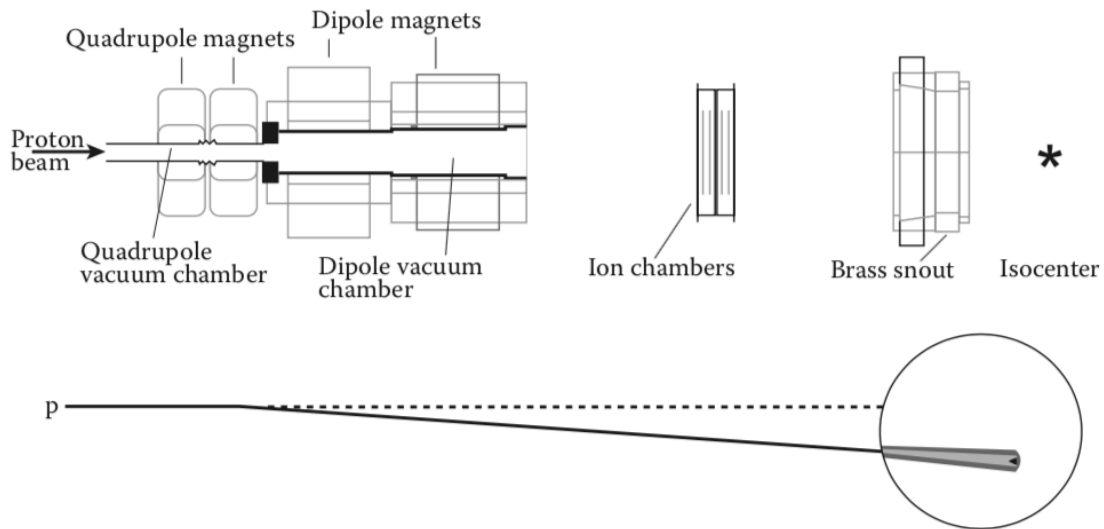


Figura 1.2.4.2: Sistema de *pencil beam scanning* de IBA [Fuente: Paganetti 2012, 145].

Otra técnica muy expandida en protonterapia es la modulación de la distribución de dosis a lo largo de un intervalo del recorrido para irradiarlo homogéneamente. Se consigue que se deposite la misma energía en todos los puntos, obteniendo una región plana. Esta zona se denomina *Spread-out Bragg Peak* (SOBP) [Gottschalk 2004]. Se lleva a cabo combinando diferentes picos de Bragg de diferentes energías. El número de picos que se añaden varía dependiendo de la distribución que se requiera para el tratamiento, pero siempre con un orden decreciente de energías [Paganetti 2012, 130-131].

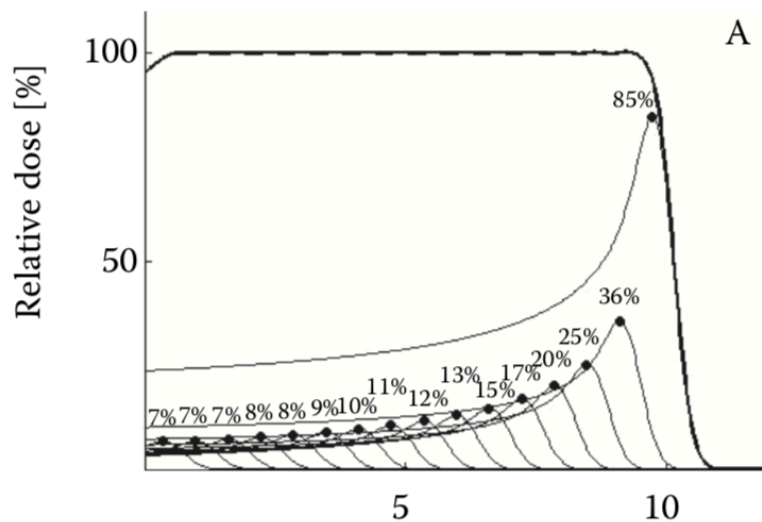


Figura 1.2.4.3: *Spread Out Bragg Peak* [Fuente: Paganetti 2012, 131].

Para generar el SOBP en las instalaciones de protonterapia se utiliza una rueda rotatoria moduladora con segmentos angulares de diferentes anchuras y grosores por los que se hace pasar el haz. Cada uno de estos aparatos están diseñados para energías concretas [Paganetti 2012, 391].

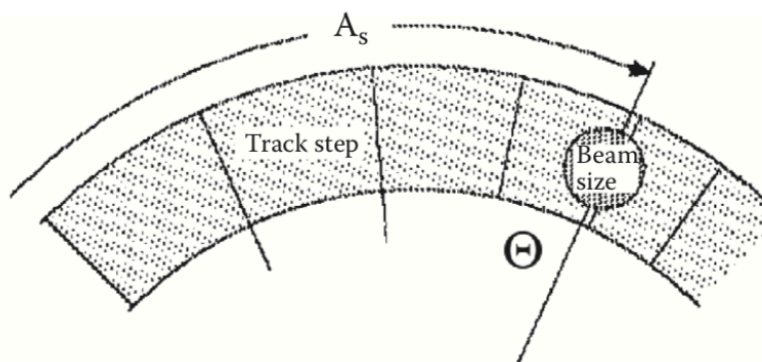


Figura 1.2.4.4: Modulador de SOBP [Fuente: Paganetti 2012, 391].

1.2.5 Planificación de tratamientos de protonterapia

Un plan de tratamiento radioterapéutico es una estrategia de distribución de dosis sobre una región afectada por tumores malignos. Un oncólogo radioterapeuta lo prescribe y un físico o técnico dosimetrista delimita el volumen del tumor y los órganos en riesgo. Los planes se hacen a partir de las examinaciones clínicas al paciente y de imágenes ofrecidas por técnicas de imagen como *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Image* (MRI) y *Positron Emission Tomography* (PET). La dosis máxima prescrita para cada una de las zonas que van a ser irradiadas las dictaminan los protocolos clínicos de cada centro [Sanchez-Parcerisa 2012, 23]. Las regiones sobre las que se distribuye la dosis son:

- *Gross Tumor Volume* (GTV). Es la zona tumoral maligna. Se incluyen también nodos linfáticos y metástasis.
- *Organs at Risk* (OAR). Son los órganos colindantes sanos. Puede ser que no se irradien en absoluto y en el caso de que sí, tienen una dosis máxima prescrita.
- *Clinical Target Volume* (CTV). Contiene el GTV y, a juicio del oncólogo, las áreas colindantes con alta probabilidad de haber células malignas.
- *Internal Target Volume* (ITV). Incluye el CTV con los márgenes de error que producen las incertidumbres internas del paciente, que son movimientos fisiológicos y variaciones del tumor en tamaño, posición y forma (véase 1.2.6).
- *Planning Target Volume* (PTV). Rodea al CTV y contempla las incertidumbres externas como el posicionamiento del paciente y las incertidumbres de configuración del sistema de radiación (véase 1.2.6).

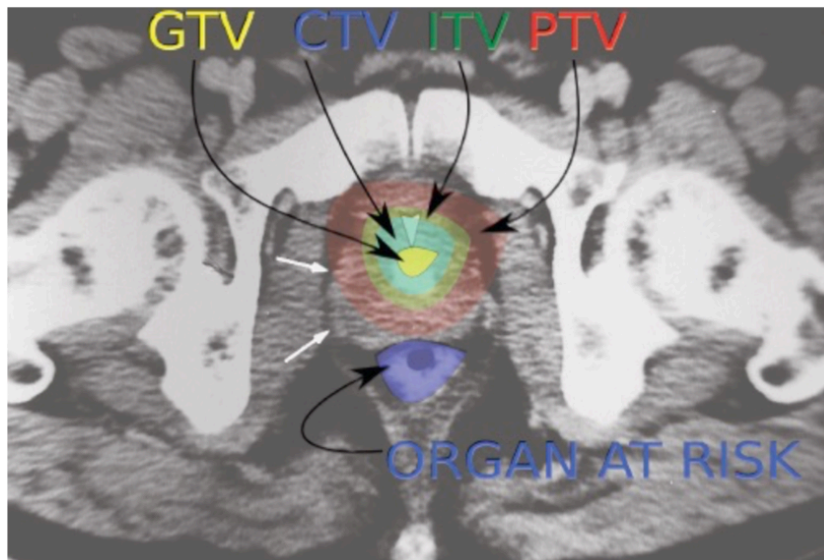


Figura 1.2.5.1: Plan de tratamiento para cáncer prostático [Fuente: Sánchez-Parcerisa 2020].

Las distribuciones de dosis prescritas en el plan de tratamiento tienen en cuenta el RBE de cada órgano. Los histogramas dosis-volumen relacionan para cada órgano el factor RBE·dosis y el porcentaje de volumen afectado. En la Figura 1.2.5.2 se muestra un histograma de dosis-volumen: el 100 % del volumen GTV es irradiado a la dosis prescrita, mientras que los OARS pueden ser irradiados bajo una relación RBE·dosis-volumen máxima. Ciertos OARs son irradiados en todo su volumen, pero por debajo de un RBE·dosis límite.

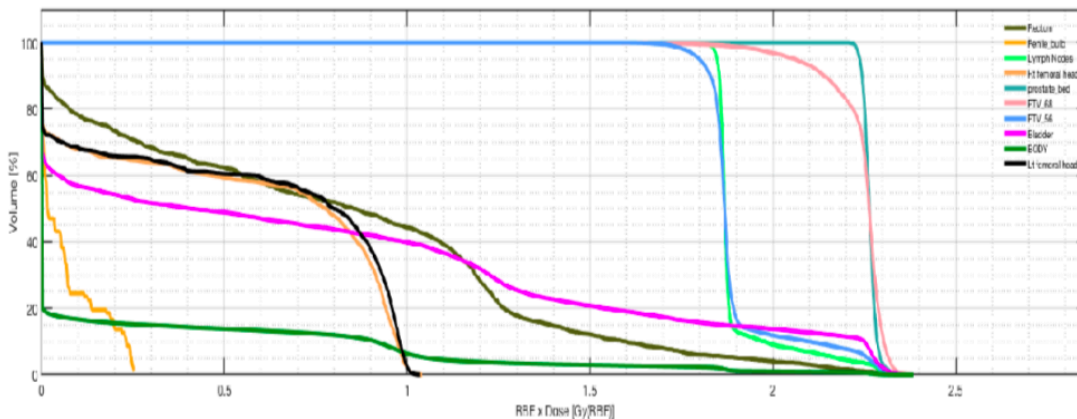


Figura 1.2.5.2: Histograma dosis-volumen para una simulación en MatRad para una irradiación con protones.

Las dos técnicas de optimización que se utilizan en protonterapia para conformar las distribuciones de dosis prescritas en el plan de tratamiento son las siguientes:

a. Single Field Uniform Dose (SFUD)

Los planes de tratamiento que se implementan con esta técnica tienen una deposición de dosis homogénea (10 % de la dosis prescrita) sobre la región irradiada. Estos tratamientos distribuyen la dosis homogéneamente, bien con un único haz, *single field optimization* (SFO), o bien optimizando haces individuales cuasi uniformes que, en su conjunto, producen la distribución de dosis homogénea, también conocida como *multiple field optimization* (MFO). SFO en

comparación con MFO consigue distribuciones más robustas frente a incertidumbres; sin embargo, MFO esquivaba mejor el tejido sano (Figura 1.2.5.3). En SFUD se utilizan sistemas activos, pudiendo complementarse con colimadores y compensadores [Paganetti 2012, 349-350]. Esta técnica es análoga a irradiar con *open fields* en terapia con fotones.

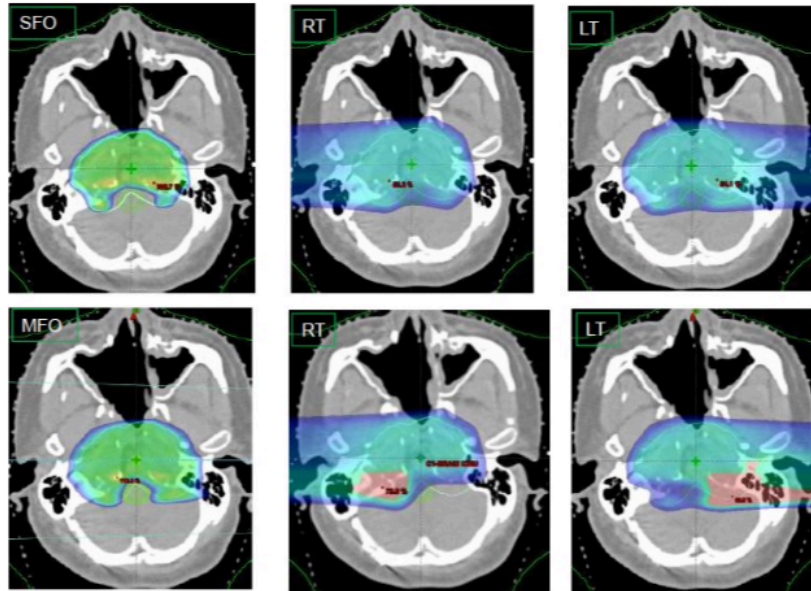


Figura 1.2.5.3: Optimización SFUD con un haz por la izquierda (RT) y otro por la derecha (LT); SFO (superior) y MFO (abajo) [Fuente: Sánchez-Parcerisa 2020].

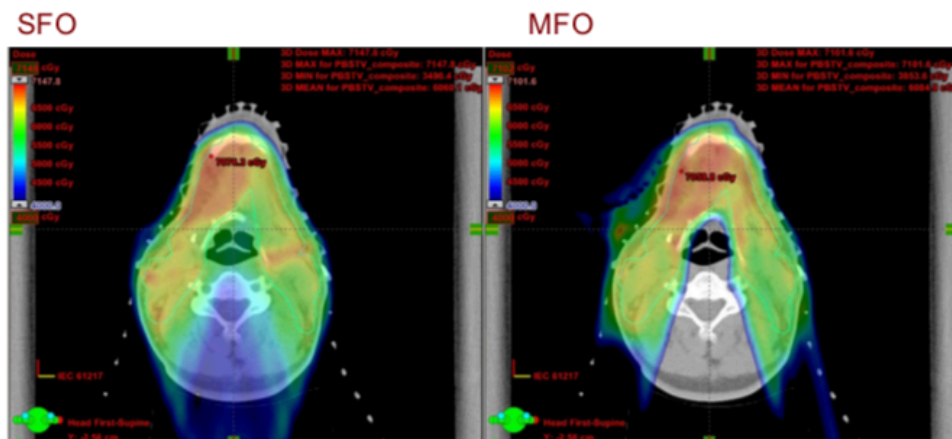


Figura 1.2.5.4: Optimizaciones SFO frente a MFO [Fuente: Sánchez-Parcerisa 2020].

b. Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT)

Es la optimización de distribución de dosis análoga a la IMRT en terapia con fotones. La distribución de dosis de cada uno de los haces no es homogénea, pero su combinación resulta en una distribución homogénea. Esta técnica se emplea cuando la zona a irradiar tiene una forma irregular y altamente compleja. Los haces se modulan durante la irradiación, lo cual es muy útil si durante la irradiación se necesita corregir la distribución de dosis [Paganetti 2012: 351-352].

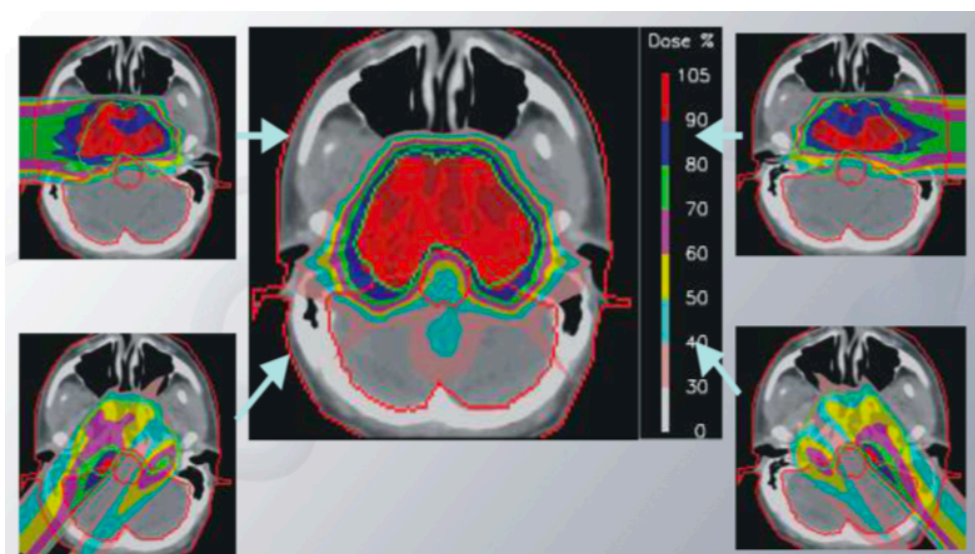


Figura 1.2.5.5: Optimización IMPT con cuatro haces [Fuente: Sánchez-Parcerisa 2020].

La IMPT se utiliza únicamente cuando la SFUD no consigue cubrir toda la geometría del caso clínico. De hecho, normalmente se implementa SFUD dos o tres veces, y a continuación una vez IMPT para atacar las estructuras más intrincadas. No se suele irradiar con campos SFUD y IMPT al mismo tiempo.

1.2.6 Manejo de incertidumbres en protonterapia y verificación de rango

Los tratamientos de protonterapia ofrecen frente a otras técnicas de radioterapia una alta precisión y mayor potencial de conformidad de dosis. Sin embargo, son mucho más sensibles a que el tratamiento sufra alteraciones que lo alejen del tratamiento planeado. De hecho, el pico de Bragg se maneja con mucha cautela ya que tiene una localización muy concreta y precisa.

Existen numerosas fuentes de error en el proceso de un tratamiento con protonterapia (Tabla 1.2.6.1) [Paganetti 2012, 489-521], entre ellas la inherente a la posición del pico de Bragg o la relacionada con el CT. En total, tienen un efecto combinado de una incertidumbre en la posición longitudinal del pico de Bragg superior al 3 % para un campo clínico típico.

Para mitigar estas incertidumbres, se amplía el margen de tratamiento alrededor del tumor (PTV) y atendiendo a las posiciones de los órganos de riesgo. Sin embargo, para una técnica cuyo mayor valor es la alta conformidad de dosis, esto dificulta que la propia técnica alcance su mayor potencial. Para mejorar en este sentido, se ha explorado la posibilidad de aplicar técnicas de verificación de rango *in vivo*, de forma que sea posible disminuir los márgenes de tratamiento, al aumentar la confianza en que los campos irradiados cubren el tumor de forma óptima.

Las principales técnicas de verificación de rango utilizan la radiación secundaria producida por los haces de protones mediante reacciones nucleares y, dependiendo de si utilizan emisores beta o emisores gamma, se dividen en dos:

a. Positron Emission Tomography (PET)

Los PET generan imágenes tridimensionales a partir de la detección de dos gammas de 511 keV producidas en la aniquilación de un electrón con un positrón. Esta técnica se utiliza convencionalmente implantando radioisótopos en el paciente y ofreciendo una imagen funcional, es decir, una imagen de los procesos metabólicos que están teniendo lugar. Estos radioisótopos se desintegran emitiendo positrones que se aniquilan con electrones del medio. Esta técnica es muy útil cuando se irradia con iones de carbono, ya que producen productos de fragmentación que emiten positrones. Estas colas de fragmentación se producen antes del pico de Bragg, por lo que los PET son muy convenientes para verificar la posición del pico de Bragg en tratamientos con iones de carbono.

b. Prompt Gamma

Se basa en la detección de radiaciones gamma emitidas por las desexcitaciones de los núcleos del tejido. Los núcleos originados en las colas de fragmentación están en estados excitados; cuando decaen al estado fundamental, emiten radiación gamma. La radiación gamma, al salir del cuerpo atenuada, atraviesa colimadores y se reconstruye una imagen tridimensional similar a la que se obtiene en PET.

Source of Uncertainty	Uncertainty before Mitigation	Mitigation Strategy	Uncertainty after Mitigation
Inherent range uncertainty (pristine Bragg peak) ^a	±1.3 mm	None	±1–3 mm
Inherent range uncertainty (spread out Bragg peak) ^a	±0.6–1.0 mm	None	±0.6–1.0 mm
Range reproducibility	±1.0 mm	Rigorous QA	±0.5 mm
Compensator	±1.0 mm	Rigorous QA of compensator material	±0.5 mm
Accessories (table top, immobilization jig, etc.)	±1.0 mm	Rigorous QA of all accessories	±0.5 mm
CT	±3.5% of range	Site-specific imaging protocols	±1–2.0% of range
Patient setup	±1.5 mm	Rigorous patient selection criteria	±1.0 mm
Intrafraction patient motion	Variable	Rigorous patient selection criteria	±1.0 mm
Compensator position relative to patient	Variable	Rigorous patient selection criteria	±1.0 mm
Range uncertainty (straggling) due to complex heterogeneities	±1 mm	Rigorous patient selection criteria	±0.5 mm
CT artifacts	Variable	Rigorous patient selection criteria	±1.0 mm
Range computation in water in a TPS	Variable	Rigorous patient selection criteria and image edits	±0.5 mm
Range computation in tissue of known composition and density in a TPS	±0.5 mm	None	±0.5 mm
Multimodality image registration	±1 mm	Better dose computation algorithms	±0.5 mm
Treatment delivery (target coverage uncertainty)	±1–3 mm	Site-specific image registration protocols	±1–2 mm
Treatment delivery (dosimetric uncertainty)	±1–3 mm	Rigorous site-specific delivery technique selection	±1 mm
Treatment delivery (dosimetric uncertainty)	±1–3.0%	Rigorous QA	±1.0%

Tabla 1.2.6.1: Lista de incertidumbres en protonterapia [Fuente: Paganetti 2012, 429].

1.2.7 Algoritmos de cálculo de dosis

En radioterapia se utilizan programas específicos para elaborar los planes de tratamiento, que permiten estimar la distribución tridimensional de dosis sobre la geometría del paciente y determinar el plan de tratamiento más óptimo. Estos programas se basan en diversos algoritmos de cálculo de dosis, bien analíticos o bien basados en técnicas de Monte Carlo, que simulan las interacciones de todas las partículas con el tejido y su deposición de dosis particular. Para protonterapia, el algoritmo analítico más habitual es el de *pencil beam*, que calcula la dosis depositada por un campo de radiación como una combinación de distribuciones de dosis locales por haces estrechos. En este trabajo se ha desarrollado un algoritmo analítico para aplicación sobre muestras bidimensionales (véase 4.2) y se ha utilizado un código de Monte Carlo para *commissioning* (véase 4.1).

a. Algoritmos Analíticos

Un algoritmo analítico (AA) suma las contribuciones locales de haces singulares y estrechos, conformándose así las distribuciones de dosis descritas en los planes de tratamiento. Suponen una buena representación empírica de la dosis depositada y, por ello, están extendidos en radioterapia. Para cada una de las contribuciones se calcula la energía del haz en ese punto, el poder de frenado y la distribución de fluencia, que se obtiene de simulaciones de Monte Carlo. Estos parámetros se definen en función de la geometría a irradiar y de la difusión.

Los AAs calculan el poder de frenado en agua y, o bien suponen que la densidad del tejido es aproximable a la del agua y, en consecuencia, al poder de frenado, o bien se basan en una relación de proporcionalidad entre el poder de frenado del tejido y el del agua. Por otro lado, las distribuciones de fluencia se ajustan a distribuciones gaussianas debido al *scattering* coulombiano múltiple. Hay diferentes aproximaciones, que generalmente se ajustan a dobles gaussianas, cubriendo una de las gaussianas la región central de la deposición y la otra el halo de la deposición [Paganetti, 2012: 382-396].

b. Algoritmos de Monte Carlo

Estos algoritmos se basan en el método de Monte Carlo (MC), que consiste en asignar una probabilidad a un suceso físico utilizando números aleatorios. Hay ciertos fenómenos físicos que ocurren de manera aleatoria, por ejemplo el tipo de dispersión que pueda sufrir una radiación al interactuar con la materia, que sigue una distribución de probabilidad dada por las secciones eficaces del medio, las cuales se obtienen a partir de la Mecánica Cuántica. Por otro lado, las partículas que interactúan con la materia siguen las estadísticas de Poisson y Binomial. Tales distribuciones tienen como condición que el número de sucesos –o número de historias (N)– tienda a infinito. En radioterapia, los métodos de MC simulan un número de historias; es decir, transportan un número N de partículas primarias, interactuando con el medio, asignando a cada una un número aleatorio entre 0 y 1, número que se corresponde a una probabilidad de interacción. Y, si se hace tender N a infinito, se consigue una distribución de probabilidad que se aproxima a la teórica. En radioterapia, el tipo de dispersión que ocurra está directamente relacionado con la energía depositada en el medio, de ahí que se utilice Monte Carlo en dosimetría. Una complicación de estas simulaciones son las partículas secundarias, que surgen de segundas interacciones de los protones y que hacen que el cálculo de la energía depositada se complique. Los programas son capaces de calcular las consecuencias de estas segundas interacciones [Paganetti, 2012: 475]. Existen diversos códigos Monte Carlo con la física necesaria para el transporte de partículas en radioterapia, como es el caso de TOPAS [Perl et al. 2012], Geant4, FLUKA, MCNPX, VMCpro y Shield-H [Paganetti, 2012: 398]. Las simulaciones también se utilizan para recrear escenarios que serían difíciles de llevar a cabo experimentalmente.



Figura 1.2.7.1: Casino de Monte Carlo. El nombre del método computacional de Monte Carlo está inspirado en los juegos de azar de los casinos.

1.2.8 Bibliografía

[Gottschalk 2004]. Gottschalk, B. 2004. *Passive beam spreading in proton radiation therapy*. Draft: <http://huhepl.harvard.edu/~gottschalk> (University of Harvard).

[Paganetti 2012]. Paganetti, H., ed. 2012. *Proton therapy physics* (Milton: Chapman and Hall/CRC).

[Podgorsak 2005]. Podgorsak, E. B. 2005. *Radiation oncology physics* (Vienna: International Atomic Energy Agency).

[Sánchez-Parcerisa 2012]. Sánchez-Parcerisa, D. 2012. *Experimental and computational investigation of water-to-air stopping power ratio for ion chamber dosimetry in carbon ion radiotherapy*. Ph.D. Diss. Universität Heidelberg.

[Sánchez-Parcerisa 2020]. Sánchez-Parcerisa, D. 2020. “Seminario de protonterapia”. Física Nuclear Aplicada II. Master Interuniversitario en Física Nuclear (Madrid).

CAPÍTULO 2

¿QUÉ ES LA TERAPIA FLASH?

2.1 Introducción y primeros resultados *in vivo*

La radioterapia flash (FLASH) es una nueva técnica radioterapéutica que ha resurgido en la última década. El primer indicio del efecto FLASH fue en los años 60 y 70, cuando se observó que la supervivencia de ciertas células sometidas a radiación aumentaba para tasas de dosis altas. En 2014 se encontró que las aplicaciones clínicas podrían ser muy prometedoras. Se halló que al irradiar electrones en tasas de dosis altas, las toxicidades en el tejido sano de ratones se reducía notablemente [Favaudon et al. 2014]. Fue entonces cuando el término “efecto FLASH” fue acuñado. Además de con electrones, el efecto FLASH podría desencadenarse también con fotones [Montay-Gruel et al. 2018] y protones [Diffenderfer et al. 2020].

Las irradiaciones en régimen FLASH (altas tasas de dosis) producen el daño esperado en los tejidos tumorales y ofrecen como ventaja una reducción notable de las toxicidades sobre el tejido sano, en comparación con la radioterapia convencional (CONV). En cánceres como el glioblastoma o los sarcomas y carcinomas de cabeza y cuello, la radioterapia es tratamiento clave, pero el índice de efectos adversos agudos es muy alto [Schwartz and Hayes 2020]. FLASH tiene mucho potencial aplicada en este tipo de cánceres.

Varios equipos de investigación en los últimos años se han sumado a esta línea de investigación: desenmascarar cuáles son los mecanismos a nivel molecular y celular y bajo qué condiciones de dosis y tasa de dosis se consigue provocar el efecto FLASH. Este capítulo es una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos años.



Figura 2.1.1: Evolución temporal de la lesión del primer paciente sometido a FLASH con electrones; día 0 (1a); 3 semanas presentando epitelitis NCI-CTCAE v 5.0 (1b); 5 meses (1c) [Fuente: Bourhis et al. 2019].

Los primeros indicios del efecto FLASH sobre tejido animal fueron en ratones [Field and Beweley 1974 y Hendry et al. 1982], siendo el estudio de Favaudon et al. [2014] el que hizo resurgir la línea de investigación. En este estudio de 2014, los ratones fueron irradiados con fotones a tasas de dosis convencionales (<0.03 Gy/s) y con electrones a tasas de dosis FLASH (>40 Gy/s). Los efectos sobre los tumores humanos xenográficos, singénicos y ortotópicos pulmonares que se implantaron a ratones fueron similares para ambas tasas de dosis (Figura 2.1.2). Sin embargo, para las irradiaciones FLASH, se encontraron beneficios sobre el tejido sano: la fibrosis inducida por la radiación en los pulmones no se produjo, las venas y los bronquios se protegían de la apoptosis y el daño cutáneo se reducía (Figura 2.1.3).

Sobre ratones se ha observado también que las toxicidades cerebrales se reducen al irradiar en regímenes FLASH de 100 Gy/s [Montay-Gruel et al. 2017 y Simmons et al. 2019]. Se hicieron exámenes cognitivos a los ratones y se vio que los que habían sido tratados con FLASH preservaban mejor la memoria espacial.

El efecto FLASH también puede producirse con rayos-X, pues se observó que los daños cerebrales sobre los ratones que fueron irradiados con FLASH se mitigaban [Montay-Gruel et al. 2018]. Por otro lado, se concluyó que los protones también son viables para desencadenar el efecto FLASH al observarse que la fibrosis intestinal inducida en ratones se reducía al irradiar con FLASH [Diffenderfer et al. 2020].

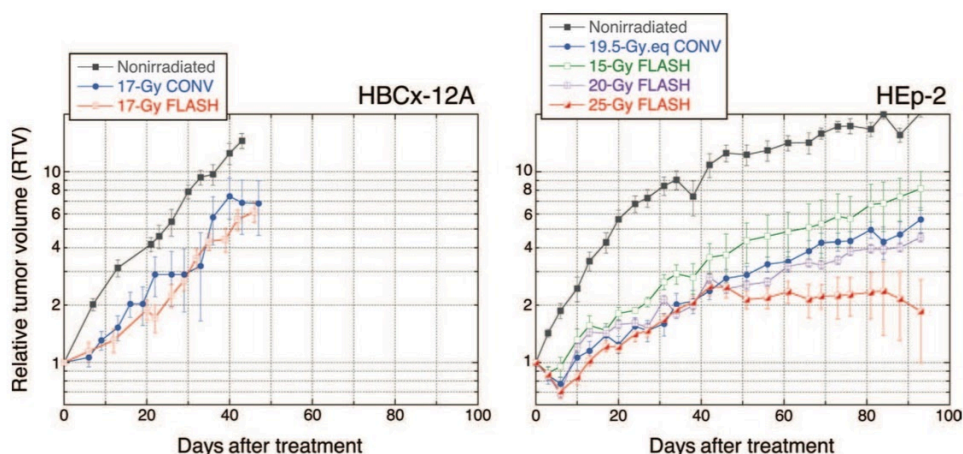


Figura 2.1.2: Evolución temporal del PTV de tumores humanos xenográficos implantados en ratones al ser irradiados con electrones a diferentes dosis en tasas de dosis CONV y FLASH [Fuente: Favaudon et al. 2014].

2. ¿QUÉ ES LA TERAPIA FLASH?

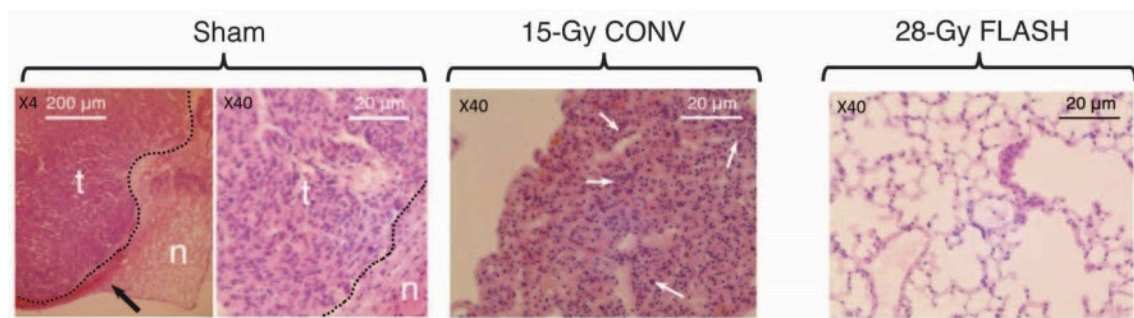


Figura 2.1.3: Análisis histopatológico de los pulmones sin ser irradiados (Sham), donde se observa el tumor (t), el tejido normal (n) y una inflamación (flecha negra); pulmones irradiados con tasas de dosis convencionales (15-Gy CONV), donde hay alveolitis (flecha blanca); pulmones irradiados con tasas FLASH (28-Gy FLASH) [Fuente: Favaudon et al. 2014].

El efecto FLASH se ha observado también en gatos [Vozenin et al. 2019]. Las irradiaciones FLASH se hicieron con electrones sobre células carcinomas escamosos nasales a tasas de dosis superiores a los 100 Gy/s. Se encontró que, en comparación con las irradiaciones CONV, el efecto protector aumentaba un 20 %. Tres de los gatos no experimentaron toxicidades agudas, otros tres presentaron mucositis transitoria suave y todos los gatos sufrieron depilación (Figura 2.1.4). En el mismo estudio se irradió también la piel de minicerdos con FLASH de 300 Gy/s. En comparación con las irradiaciones CONV, las FLASH presentaron las siguientes reducciones de toxicidades: el pelo les volvía a crecer y no aparecía fibronecrosis tardía en la piel.

El primer paciente humano tratado con FLASH lo fue en el *Lausanne University Hospital* (Lausanne, Suiza) y padecía de linfomas cutáneos, teniendo el PTV 3.5 cm de diámetro [Bourhis et al. 2019]. La irradiación fue con electrones y el régimen FLASH se consiguió irradiando 15 Gy en pulsos de 90 ms. El tumor respondió completamente al tratamiento, mientras que el grosor de la epidermis no se redujo, la membrana basal no se rompió y la vascularización fue mínima (Figura 2.1.1). Como curiosidad, el paciente dijo haber observado un FLASH azul, probablemente debido a la radiación Cherenkov [Cherenkov 1937].



Figura 2.1.4: Evolución temporal del carcinoma escamoso de un gato tratado con FLASH: antes del tratamiento; 7 meses después; 14 meses después [Fuente: Vozenin et al. 2019].

2.2 Biología del efecto FLASH

El efecto FLASH se manifiesta como una mayor radiorresistencia de las células sanas al ser irradiadas en tiempos cortos de altas tasas de dosis [Fouillade et al. 2020]. Este fenómeno fue observado inicialmente cuando se irradiaron a diferentes tasas de dosis células de mamíferos [Town 1967 y Berry et al. 1969]. En los estudios de esta época se observó también que la supervivencia, tanto de células sanas como tumorales, dependía del nivel de oxigenación [Dewey 1969 y Epp et al. 1972]. Se llegó a modelizar a partir de regresiones de irradiaciones la supervivencia en función del nivel de oxigenación, la dosis, la tasa de dosis y el tipo de célula [Weiss et al. 1974]. Los estudios de esta época fueron revisados por Wilson et al. [2012].

La explicación que se atribuye al efecto FLASH es que al depositar la dosis en exposiciones intensas y cortas, los mecanismos reparadores de las células serían capaces de regenerar en mayor o menor medida los daños dependiendo del nivel de oxigenación [Durante et al. 2018] y del tipo de células, sanas o tumorales [Spitz et al. 2019]. Una explicación plausible sería que el O_2 se consumiría instantáneamente, no se generarían productos hiperóxidos orgánicos y los daños indirectos se minimizarían. Otro aspecto a tener en cuenta es que la reoxigenación dependería del tiempo de barrido por técnicas de *scanning* [Wilson et al. 2012]. Algunos estudios también indican que el efecto FLASH se consigue por encima de un límite de dosis [Adrian et al. 2020, Favadon et al. 2014 y Vozenin et al. 2019].

Las posibles futuras aplicaciones clínicas de FLASH necesitan de estudios *in vivo* e *in vitro* a diferentes niveles de hipoxia. Se necesitan *data* para comprender cuáles son los procesos que están contribuyendo a desencadenar el efecto FLASH, tanto a nivel microscópico –bioquímica celular– como a nivel macroscópico –inmunológicos, por ejemplo–. También podría constituir una contribución importante el uso de estudios computacionales [Pratx and Kapp 2019].

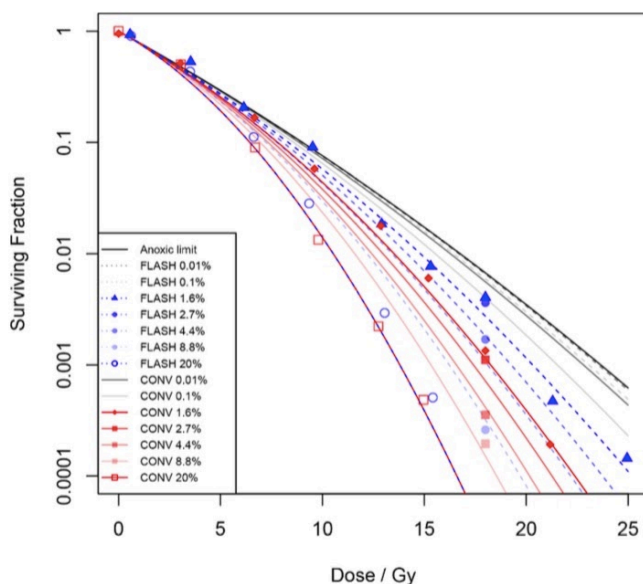


Figura 3.2.1: Tasas de supervivencia de células cancerígenas prostáticas irradiadas con electrones a tasas CONV y FLASH a diferentes niveles de oxigenación [Fuente: Adrian et al. 2020].

2.3 Irradiación con tasas FLASH

Las irradiaciones FLASH se producen con haces que sean capaces de producir tasas de dosis superiores a los 40 Gy/s. En haces de electrones las tasas de dosis FLASH se han conseguido o bien con tiempos del orden del microsegundo repartiendo más de 10 Gy, o bien con exposiciones de menos de 100 ms que repartan entre 1 y 2 Gy [Favaudon et al. 2019]. Las tasas de dosis FLASH con haces de protones todavía están en desarrollo, siendo los aceleradores ciclotrones-isócronos muy convenientes debido a su carácter pulsado [Diffenderfer et al. 2020]. Para alcanzar el régimen FLASH, los sistemas ingenieriles pueden ser de tres maneras:

- Mediante irradiadores customizados. El Oriatron eRT6 (PMB - Alcen, Francia) es un prototipo de acelerador lineal (*linac*) que produce haces de electrones pulsados de 6 MeV [Jaccard et al. 2018] (Figura 2.3.1). Para protones, por ejemplo, se ha desarrollado un sistema que utiliza un acelerador ciclotrón de IBA [Patriarca et al. 2017].
- Modificando los sistemas de irradiación clínicos, tanto de electrones como de protones. La corriente se optimiza, habiendo sistemas que ofrecen corrientes compatibles con FLASH [Diffenderfer et al. 2020] y otros que requieren cambios en placas de circuitos [Schüler et al. 2017]. La fluencia se controla mediante colimadores y difusores de *scattering* [Beyreuther et al. 2019] y reduciendo la distancia ventana-*target* [Lempart et al. 2019]. Las instalaciones de protonterapia que cuentan con aceleradores ciclotrones-isócronos ofrecen haces ya de por sí pulsados [Diffenderfer et al. 2020]. Además, se puede conseguir pulsar el haz a salida mediante microcontroladores [Lempart et al. 2019].
- Utilizando instalaciones de investigación (no-clínicas). Para protones se han utilizado microhaces [Buonanno et al. 2019], y para fotones, instalaciones de radiación sincrotrón [Eling et al. 2019].

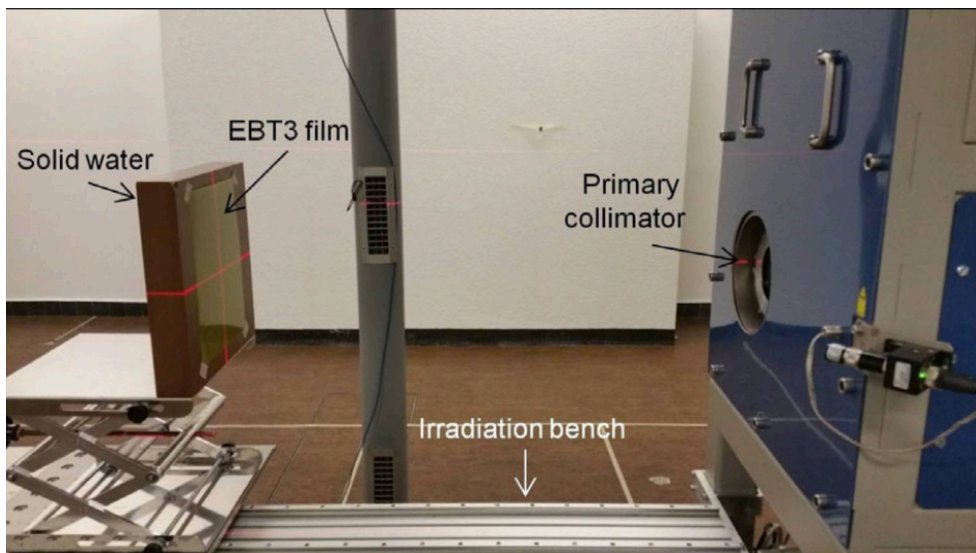


Figura 2.3.1: *Linac Oriatron eRT6* [Fuente: Jaccard et al. 2018].

2.4 Dosimetría para tasas FLASH

Los sistemas dosimétricos tradicionales (calorímetros, cámaras de ionización, películas radiocrómicas) no están, en general, diseñados para ser utilizados en alta tasa de dosis. Por tanto, para la realización de tratamientos y experimentos a tasas FLASH es necesario reevaluar su idoneidad. Es por ello que los estudios dosimétricos para FLASH van acompañados de irradiaciones de referencia CONV. Se han probado con éxito ciertas técnicas de dosimetría pasiva [Jorge et al. 2019]. La cámara de ionización *Advanced Markus* se ha utilizado para hacer medidas de tasas de dosis y fluencia para electrones FLASH [Petersson et al. 2017]. Sin embargo, la eficiencia de la detección de iones se reduce si se aumenta la dosis por exposición, especialmente para dosis por encima de 1 Gy. La eficiencia también se ve afectada por el voltaje de la cámara.

Para medir las distribuciones de dosis-profundidad se han utilizado radiocrómicas. Se ha comprobado que, para electrones, las radiocrómicas *Gafchromic EBT3 films* mantienen su eficiencia para tasas de dosis FLASH de entre $7 \cdot 10^3$ y $8 \cdot 10^3$ Gy/s [Jaccard et al. 2017]. Tienen una incertidumbre del 4 % para dosis de entre 3 y 17 Gy.

Por otro lado, existe una gran incertidumbre sobre la influencia de la microestructura temporal del haz en la manifestación o no del efecto FLASH. Así, la cuestión no parece limitarse solamente a un valor umbral de tasa de dosis, sino que requiere un análisis más complejo. Para ello, se está avanzando en sistemas de dosimetría capaces de medir con precisión el patrón temporal de dosis depositado mediante cámaras de agua con reactivos, cámaras Cherenkov [Favaudon et al. 2019] y detectores centelleadores de CeBr_3 [Sánchez-Tembleque et al. 2019].

2.5 Bibliografía

- [Berry et al. 1969]. Berry, R. J., et al. 1969. “Survival of mammalian cells exposed to X rays at ultra-high dose-rates”. *The British Journal of Radiology* 42.494, 102-107.
- [Bourhis et al. 2019]. Bourhis, J. et al. 2019. “Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 18-22.
- [Buonanno et al. 2019]. Buonanno, M., V. Grilj, and D. J. Brenner. 2019. “Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 51-55.
- [Čerenkov 1937]. Čerenkov, P. A. 1937. “Visible radiation produced by electrons moving in a medium with velocities exceeding that of light”. *Physical Review* 52.4, 378.
- [Dewey 1969]. Dewey, D. L. 1969. “An oxygen-dependent X-ray dose-rate effect in *Serratia marcescens*”. *Radiation Research* 38.3, 467-474
- [Diffenderfer et al. 2020]. Diffenderfer, E. S., et al. 2020. “Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 106.2, 440-448.
- [Durante et al. 2018]. Durante, M., E. Bräuer-Krisch, and M. Hill. 2018. “Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy”. *The British Journal of Radiology* 91.1082, 20170628.
- [Eling et al. 2019]. Eling, L. et al. 2019. “Ultra high dose rate Synchrotron Microbeam Radiation Therapy. Preclinical evidence in view of a clinical transfer”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 56-61.
- [Epp et al. 1972]. Epp, E. R., et al. 1972. “The radiosensitivity of cultured mammalian cells exposed to single high intensity pulses of electrons in various concentrations of oxygen”. *Radiation Research* 52.2, 324-332.
- [Favaudon et al. 2014]. Favaudon, V., et al. 2014. “Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice”. *Science translational medicine* 6.245, 245ra93.
- [Favaudon et al. 2019]. Favaudon, V., et al. 2019. “Time-resolved dosimetry of pulsed electron beams in very high dose-rate, FLASH irradiation for radiotherapy preclinical studies”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 944, 162537.
- [Field and Beweley 1974]. Field, S. B., and D. K. Bewley. 1974. “Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin”. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine* 26.3, 259-267.
- [Fouillade et al. 2020]. Fouillade, C., et al. 2020. “FLASH irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence”. *Clinical Cancer Research* 26.6, 1497-1506.
- [Hendry et al. 1982]. Hendry, J. H., et al. 1982. “The constant low oxygen concentration in all the target cells for mouse tail radionecrosis”. *Radiation research* 92.1, 172-181.

[Jaccard et al. 2017]. Jaccard, M., et al. 2017. “High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films”. *Medical physics* 44.2, 725-735.

[Jaccard et al. 2018]. Jaccard, M., et al. 2018. “High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Commissioning of the Oriatron eRT6 prototype linear accelerator for preclinical use”. *Medical physics* 45.2, 863-874.

[Jorge et al. 2019]. Jorge, P. G., et al. 2019. “Dosimetric and preparation procedures for irradiating biological models with pulsed electron beam at ultra-high dose-rate”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 34-39.

[Lempart et al. 2019]. Lempart, M., et al. “Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 40-45.

[Montay-Gruel et al. 2017]. Montay-Gruel, P., et al. 2017. “Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s”. *Radiotherapy and Oncology* 124.3, 365-369.

[Montay-Gruel et al. 2018]. Montay-Gruel, P., et al. 2018. “X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice”. *Radiotherapy and Oncology* 129.3, 582-588.

[Patriarca et al. 2018]. Patriarca, A., et al. 2018. “Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 102.3, 619-626.

[Pettersson et al. 2017]. Pettersson, K., et al. 2017. “High dose-per-pulse electron beam dosimetry—A model to correct for the ion recombination in the Advanced Markus ionization chamber”. *Medical Physics* 44.3, 1157-1167.

[Pratx and Kapp 2019]. Pratx, G., and D. S. Kapp. 2019. “A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio”. *Physics in Medicine & Biology* 64.18, 185005.

[Sánchez-Tembleque et al. 2019]. Sánchez-Tembleque, Víctor, et al. 2019. “Simultaneous measurement of the spectral and temporal properties of a LINAC pulse from outside the treatment room”. *Radiation Physics and Chemistry* 158, 1-5.

[Simmons et al. 2019]. Simmons, D. A., et al. 2019. “Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 4-10.

[Schüler et al. 2017]. Schüler, E., et al. 2017. “Experimental platform for ultra-high dose rate FLASH irradiation of small animals using a clinical linear accelerator”. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 97.1, 195-203.

[Schwartz and Hayes 2020]. Schwartz, D. L., and D. N. Hayes. “The Evolving Role of Radiotherapy for Head and Neck Cancer”. *Hematology/Oncology Clinics* 34.1, 91-108.

[Spitz et al. 2019]. Spitz, D. R., et al. 2019. “An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 23-27.

[Town 1967]. Town, C. D. “Effect of high dose rates on survival of mammalian cells”. *Nature* 215.5103, 847-848.

[Vozenin et al. 2019]. Vozenin, M.C., et al. 2019. “The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients”. *Clinical Cancer Research* 25.1, 35-42.

[Weiss et al. 1974]. Weiss, H., et al. 1974. “Oxygen depletion in cells irradiated at ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates”. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine* 26.1, 17-29.

[Wilson et al. 2012]. Wilson, P., et al. 2012. “Revisiting the ultra-high dose rate effect: implications for charged particle radiotherapy using protons and light ions”. *The British Journal of Radiology* 85.1018, 933-939.

CAPÍTULO 3

DESCRIPCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS REALIZADOS POR EL GRUPO

3.1 Objetivos del proyecto

En dos campañas de experimentos celebradas en Noviembre de 2019 y Febrero de 2020, investigadores del Grupo de Física Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia realizaron experimentos de irradiación de muestras celulares con dosis de entre 1-10 Gy a tasas convencionales (~ 5 cGy/s) y FLASH (>40 Gy/s) en el acelerador tándem del Centro de Microanálisis de Materiales (CMAM) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Se utilizó una energía del haz de 3 MeV para asegurar que las células recibieran una dosis suficiente (el rango de los protones de 3 MeV en agua es de 150 μm , mientras que la anchura de la monocapa celular es de 10-15 μm), y que la activación de los elementos de la línea se mantuviera en un nivel mínimo que permitiera a los experimentadores manipular las muestras durante e inmediatamente después de la irradiación.

Tras las irradiaciones, las células se incubaron para determinar daños en el ADN y estudiar diversos marcadores bioquímicos relacionados con el daño por radiación, intentando establecer diferencias entre tasas CONV y FLASH. En concreto, se estudiaron diferencias en supervivencia y daños al ADN (daños por doble ruptura de cadena), utilizando ensayos clonogénicos y análisis de formación de clusters de γH2AX , 30-minutos post-exposición. Además, los efectos retardados, como la senectud celular prematura, se estudiaron mediante la expresión del marcador de hipoxia celular HIF-1 α en las células irradiadas.

Para realizar estos experimentos se diseñaron dos tipos de irradiaciones que, a su vez, se llevaron a cabo a tasas tanto CONV como FLASH:

- Irradiación de monocapa celular sobre un cristal. La diferencia en efectos adversos a largo plazo entre tasa CONV y FLASH puede explicarse por una diferente cantidad de daño inducido al ADN. Para probar esta hipótesis, se irradiaron células de fibroblastos sanas (NF), obtenidas de tejido mamario sano en mujeres sometidas a mamoplastia, además de fibroblastos asociados a tumor (TAF) y células de cáncer de mama de la línea MDA-MB-231. Las células se cultivaron en microcubetas de 8 pozos e irradiadas con distintas dosis, hasta 8 Gy. Tras la irradiación, las células fueron incubadas por 30 minutos y fijadas con formaldehído para determinar su nivel de daño al ADN.
- Irradiación de células para estudios de viabilidad. Las mismas líneas celulares (NF, TAF y MDA-MB-231) se cultivaron en platos de 96 pocillos e irradiadas con dosis de entre 0.5 y 8 Gy a tasas FLASH o CONV. Cada una de ellas fue posteriormente utilizada para un ensayo clonogénico en el que se estudió su crecimiento.

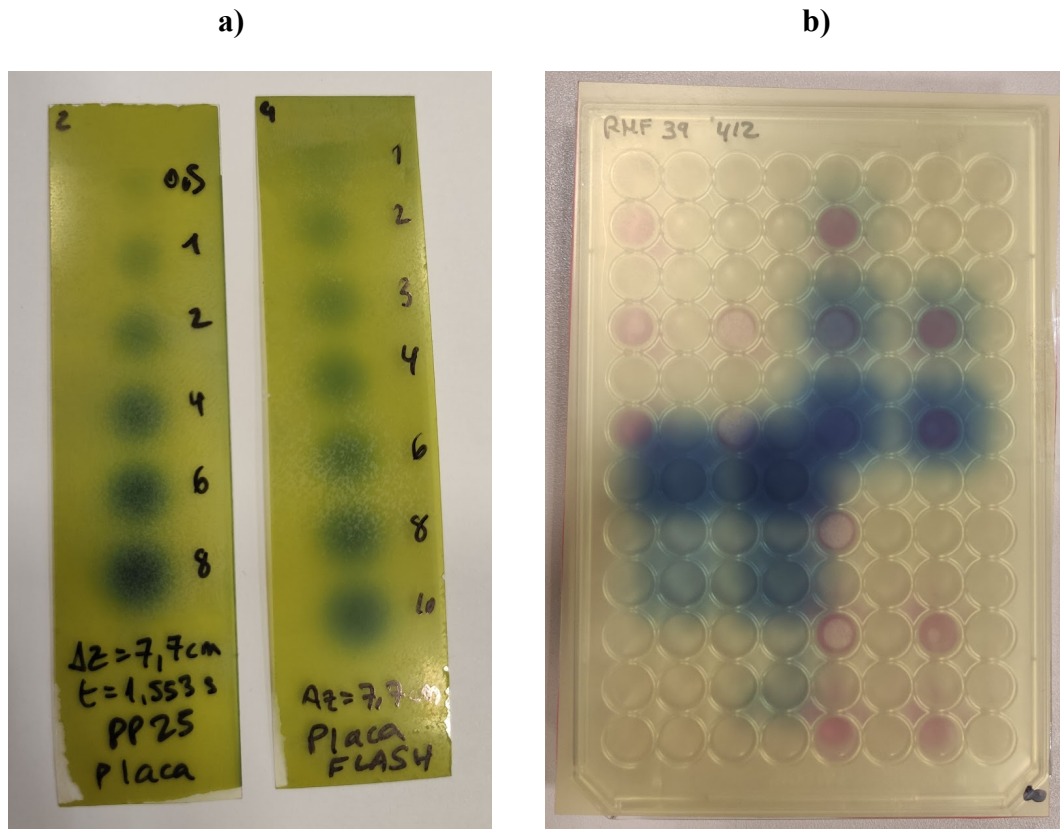


Figura 3.1.1. a) Películas radiocrómicas EBT3 expuestas en distintas condiciones para medir perfiles del haz y dosis depositada; b) película radiocrómica EBT3 (sin capa protectora) irradiada con un plan utilizado en la irradiación de muestras, superpuesta a la placa de 96-pocillos utilizada en el experimento.

La dosimetría del experimento se realizó mediante películas radiocrómicas [Sanz, TFM, 2020]. Según algunos estudios, las películas EBT3 son el tipo de dosímetro más estable en este tipo de irradiaciones [Jaccard et al. 2017 y Jorge et al. 2019].

Las máquinas clínicas de protones, incluso con modificaciones de hardware, no están aún, de forma general, en una posición para poder realizar irradiaciones con protones a tasas FLASH [Van der Water et al. 2019]. Por lo tanto, el microhaz del CMAM era el entorno ideal para este tipo de experimentos.

3.2 Montaje experimental

Los experimentos se llevaron a cabo en el Centro de Microanálisis de Materiales (CMAM), un centro perteneciente a la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) dedicado a técnicas de análisis con haces de iones o *ion beam analysis* (IBA). En este centro se investiga en colaboración con equipos nacionales e internacionales del entorno académico y tecnológico en múltiples especialidades: ciencias de materiales, microelectrónica, optoelectrónica, magnetismo, nanotecnología, ciencias medioambientales, física nuclear, energía, arqueología y patrimonio cultural. La instalación cuenta con el acelerador tándem Cockcroft-Walton 5MV (Figura 3.2.1), que produce haces de protones de hasta 10 MeV, y con una línea externa de microhaz (Figura 3.2.2). El haz que producen en su conjunto es homogéneo y para corrientes del orden de 1 nA es capaz de irradiar en tasas FLASH (Tabla 3.2.1); las tasas CONV se alcanzan reduciendo la corriente en varios órdenes de magnitud.

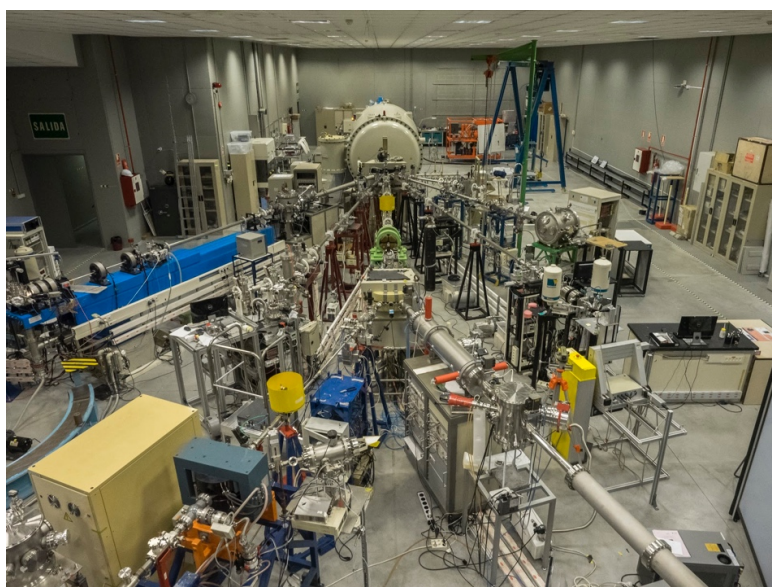


Figura 3.2.1: Acelerador tándem Cockcroft-Walton 5MV y líneas del CMAM

Tras ser acelerado en el tándem, el haz de protones entra en la línea, en vacío, atravesando el imán deflector de selección de línea. En ese punto, el haz tiene un perfil gaussiano y un tamaño de unos pocos mm (FWHM), dependiendo de la configuración de la óptica *upstream* [Enguita et al. 2004].

En la línea de microhaz se encuentran tres elementos principales. En orden de más interno a más externo, unas rendijas o *slits* permiten controlar la intensidad de salida cortando mecánicamente el haz externo. Estas rendijas están controladas por cuatro tornillos micrométricos, enfrentados dos a dos en las direcciones transversales vertical (Y) y horizontal (X). Después de las rendijas, dos cuadrupolos con sus polos N-S rotados 90° forman un sistema de lentes de focalización. En la operación normal del haz, estos cuadrupolos se utilizan para colimar el haz (en las direcciones X e Y) a una corta distancia (unos pocos cm) de la salida del haz. La óptica también puede utilizarse para desenfocar el haz de forma que, al aumentar el tamaño del *spot* a una distancia determinada, se consiga un campo razonablemente homogéneo sobre muestras biológicas. La campaña de irradiaciones duró varios días a lo largo de 2020. La óptica, debido a la disposición cambiante de las rendijas y de los valores de campo magnético aplicado en los cuadrupolos, es variable. A partir de una simulación de Monte Carlo se ha modelizado la óptica desconocida de la línea para una irradiación concreta (véase 4.1).

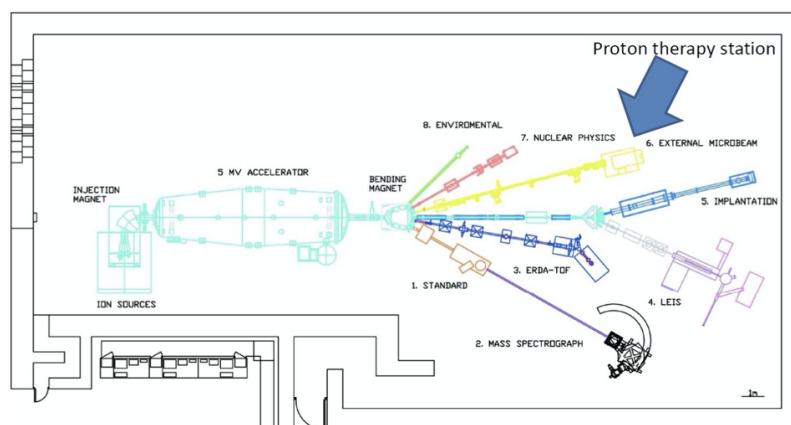


Figura 3.2.2: Plano de la línea de microhaz externo del CMAM.

Tras atravesar los cuadrupolos, y antes de abandonar el vacío, la línea cuenta con un monitor de intensidad formada por una lámina metálica conectada al sistema de control. La lámina mide la corriente integrada creada por el haz; por tanto, necesita frenar completamente el haz para medir su intensidad. Esta es actualmente la única forma de medir la intensidad de la línea, por lo que existe cierta incertidumbre sobre la intensidad instantánea de la dosis en experimentos que requieren irradiaciones largas, al fluctuar la corriente sobre su valor nominal. Tras atravesar estos elementos, el haz sale al exterior por medio de una ventana de kapton de 8 μm .

Beam diameter (mm)	Dose rate in cell layer (Gy/s)
0.5	$6.0 \cdot 10^4$
1	$1.5 \cdot 10^4$
2	$3.7 \cdot 10^3$
4	932

Tabla 3.2.1: Tasas de dosis FLASH por nA para un haz de 3 MeV en los 10 μm primeros del rango.

Como elemento difusor se utilizaron *pepperpots* compuestos por dos capas sucesivas de una lámina de cobre de 60 μm de grosor con agujeros en un 10 % de su superficie, separadas una distancia de 2 mm, montadas sobre un soporte rígido. Esta lámina es suficiente para parar el haz de 3 MeV. El diámetro de los agujeros es de aproximadamente 10 μm . Las dos capas están desalineadas (Figura 3.2.3), y el factor de reducción de intensidad que induce es de 1/25. Entre este factor y el rango dinámico de la corriente que puede obtenerse en la línea de microhaz del CMAM (desde 10 pA a 100 nA, aproximadamente), es posible realizar irradiaciones tanto en régimen FLASH como CONV.

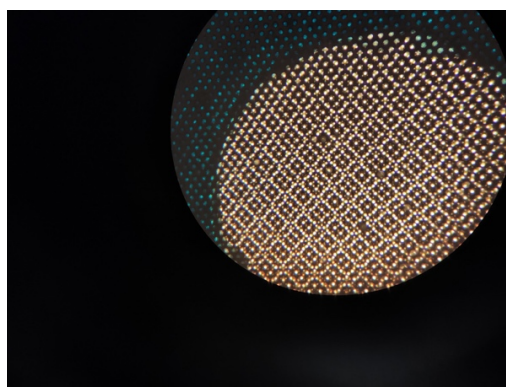


Figura 3.2.3: *Pepperpot* de dos capas.

3.3 Sistema de irradiación

Para automatizar las irradiaciones y poder trabajar con un gran número de muestras, se construyó un sistema de control de irradiación compuesto por los siguientes elementos:

a. Obturador electrónico por control remoto

Para poder controlar la apertura y cierre del haz (continuo) de forma automática, se diseñó y construyó un obturador mecánico específico. Las piezas de dicho obturador se imprimieron en ácido poliláctico (PLA) mediante una impresora 3D. Las partes móviles del obturador (incluida la pantalla que para el haz) se reforzaron con una lámina de aluminio delgada, para evitar su sobrecalentamiento. El sistema de obturación está compuesto por dos rendijas enfrentadas, controladas por una placa Arduino conectada a un ordenador por un puerto USB. El obturador tiene dos modos de funcionamiento: modo tiempo y modo disparo. En modo tiempo, una de las rendijas permanece abierta, mientras que la otra realiza el recorrido de apertura-cierre de forma independiente. En este modo es posible producir pulsos con una duración mínima de 10 ms. El tiempo de apertura y cierre se ha estimado en torno a 1 ms. En modo disparo, las dos rendijas se abren de forma alternativa, produciendo un pulso de forma aproximadamente gaussiana y duración en torno a 1 ms (dependiendo de la óptica del haz) (Figura 3.3.1). En las intensidades utilizadas para las irradiaciones a tasas FLASH, el tiempo de irradiación necesario para depositar 1 Gy en la muestra estaba en torno a 1 ms, por lo que era necesario utilizar el modo disparo. En este modo, para depositar una mayor cantidad de dosis, el obturador realizaba un número finito de disparos consecutivos, separados menos de 200 ms entre sí. En este caso, la dosis depositada puede variarse de forma discreta en un múltiplo entero de la dosis mínima, la depositada por un disparo. Para las irradiaciones en tasas CONV, utilizando el filtro *pepperpot*, el tiempo de irradiación necesario para depositar 1 Gy en la muestra era del orden de 100 ms, por lo que el obturador se utilizaba en modo tiempo, variando su tiempo de apertura de forma continua y permitiendo valores arbitrarios de la dosis depositada.

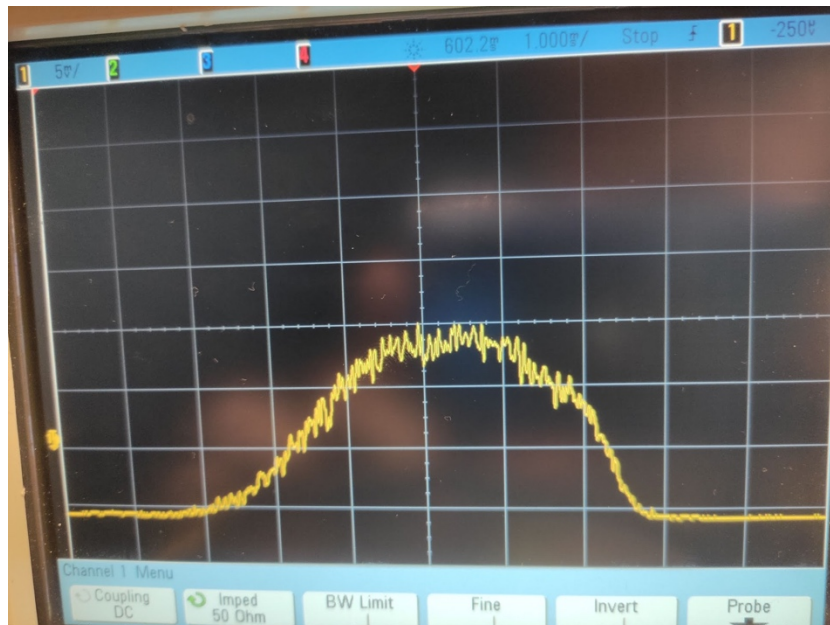


Figura 3.3.1: Ejemplo de pulso creado por el sistema haz-obturador en modo rendija, medido con un plástico centelleador conectado a un fotomultiplicador de silicio y registrado por un osciloscopio.

b. *Stage* robótica de tres ejes

Dado que el haz es fijo y horizontal y, en la línea de microhaz, no es posible deflectorlo de forma selectiva, fue necesario construir un sistema electromecánico para mover las muestras en los tres ejes cartesianos, tanto en el eje Z (paralelo al haz) como en los ejes X e Y (horizontal y vertical, respectivamente). Para ello se recurrió a un montaje basado en el sistema comercial Velmex XSlide (<https://www.velmex.com/Products/XSlide/XSlide-motorized.html>), con tres actuadores de tornillo y control electrónico de movimiento, capaz de controlar autónomamente cada uno de los ejes con precisión y repetibilidad submilimétricas. El espacio útil de movimiento de este sistema está en torno a $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$. Para acoplar las muestras biológicas a la mesa robótica, se diseñaron e imprimieron en 3D varios módulos específicos de acoplamiento, incluyendo distintos modelos de cubetas y pocillos, sujeción para pequeños animales, etc. (Figura 3.3.2). La controladora de los motores se conectó por un puerto USB al ordenador de control central.

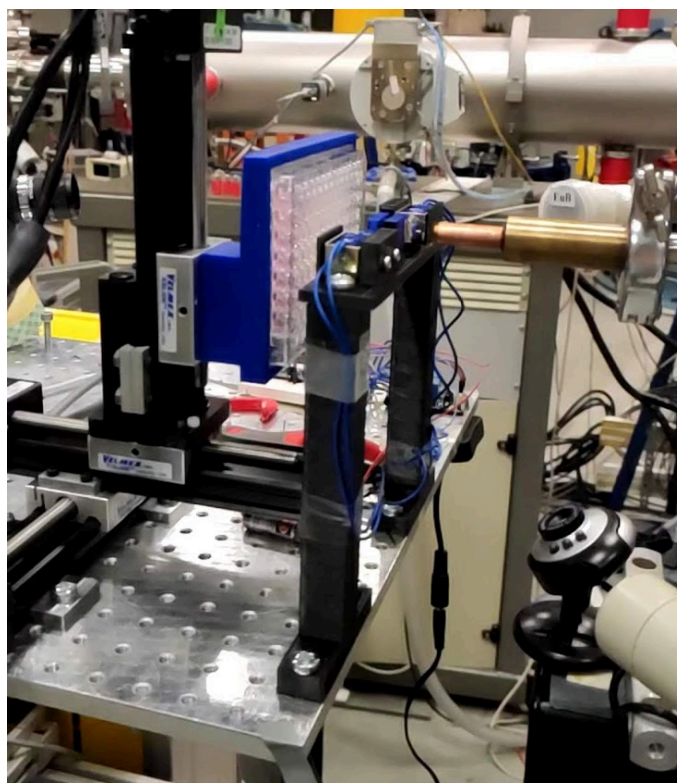


Figure 3.3.2: Vista del sistema de obturación y movimiento de muestras en 3D. En la figura se encuentra conectado al sistema una placa de 96 pocillos mediante su adaptador específico impreso en 3D.

c. Software de control

Para facilitar la integración de ambos sistemas y su utilización en los experimentos, se desarrolló un software de control basado en Matlab, capaz de operar tanto en modo manual (Figura 3.3.3), mediante una interfaz gráfica de usuario para alineación y pruebas, como en modo automático. En este último modo se procedía a cargar una serie de planes (guardados en formato ASCII), los cuales indicaban el número y características de *spots* a irradiar (Figura 3.3.4a). En ambos modos, todos los movimientos, tanto de la *stage* 3D como los movimientos de apertura y cierre del obturador, quedaban almacenados en un log de irradiación (Figura 3.3.4b).

3. DESCRIPCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS REALIZADOS POR EL GRUPO

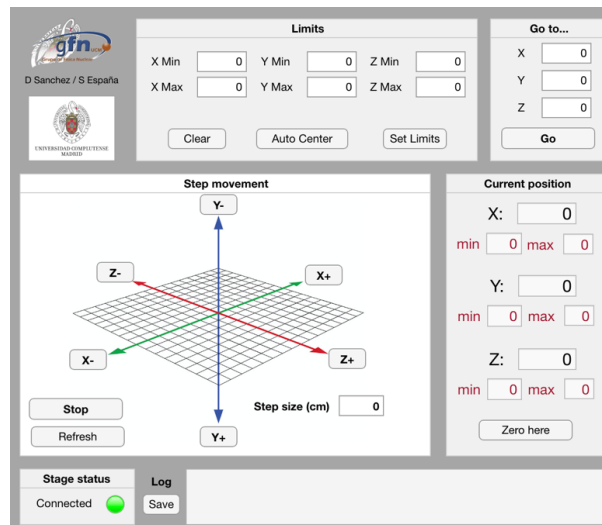


Figure 3.3.3: Imagen de la interfaz gráfica de control de la stage 3D.

a)	b)
<pre># Plan de commissioning para CONV CONV # E (MeV), I (nA), codFiltro, numSpots 3, 0.05, PP2capas, 12 # X (cm), Y (cm), Z(cm), t (s) 3, 2, 0, 15 3, 0, -1.5, 15 3, -2, -3, 15 1, 2, -4.5, 15 1, 0, -6, 15 1, -2, -7.5, 15 -1, 2, 0, 2 -1, 0, -1.5, 2 -1, -2, -3, 2 -3, 2, -4.5, 2 -3, 0, -6, 2 -3, -2, -7.5, 2</pre>	<pre>[18:49:50.614] Starting plan irradiation... Plan name: CONV Placa Plan type: CONV PepperPot code: PP2capas Air depth at stage position Z=0: 4.60 cm Absolut shift from X to (0,0) well: [0.000 0.000 0.000] Current intensity: 0.074 nA (planned for 0.076 nA) [18:49:54.638] Moving to: [-1.200 -2.400 -5.400] [18:49:57.480] Moving to: [-1.200 -2.400 -5.400] [18:49:57.735] Arrived at: [-1.200 -2.400 -5.400] [18:49:58.399] Open shutter for 0.875s [18:49:59.305] Shutter closed. [18:49:59.305] Moving to: [-1.200 -3.000 -5.400] [18:50:00.275] Arrived at: [-1.200 -3.000 -5.400] [18:50:00.937] Open shutter for 0.875s [18:50:01.831] Shutter closed. [18:50:01.831] Moving to: [-0.600 -3.000 -5.400] [18:50:02.775] Arrived at: [-0.600 -3.000 -5.400] [18:50:03.425] Open shutter for 0.875s [18:50:04.339] Shutter closed.</pre>

Figura 3.3.4: a) Fragmento de un plan de irradiación; b) fragmento de un log de irradiación.

3.4 Planificación de tratamientos

Las irradiaciones previstas en los experimentos se realizaron, para los ensayos clonogénicos, en una placa de 96 pocillos (Figura 3.4.2a), y para los experimentos de monocapa celular, sobre una microcubeta de 8 pocillos (Figura 3.4.3a). El objetivo del experimento era cubrir de forma homogénea (y sin influencia cruzada entre pocillos adyacentes) con un determinado nivel de dosis cada uno de los pocillos, tanto para irradiaciones FLASH (con el obturador en modo disparo) como para irradiaciones CONV (con el obturador en modo tiempo).

Fue necesario, por tanto, desarrollar un código de planificación de dosis que, primero, pudiera calcular, a partir de los parámetros del haz, la distribución bidimensional de dosis depositada por el mismo en una lámina delgada de material situada a una distancia Z de la salida del haz. Este módulo de cálculo directo de dosis, basado en una versión simplificada de FoCa [Sánchez-Parcerisa et al. 2014], es el que se describe y valida en la sección 4.2.

En segundo lugar, y una vez validado este módulo, fue necesario automatizar y optimizar el diseño de planes para, dado un soporte (o bien la placa de 96 pocillos o la microcubeta de 8 pocillos) y una dosis objetivo, producir automáticamente un plan compatible con el sistema de irradiación y calcular la dosis esperada sobre la muestra en cada uno de los pocillos.

El sistema permite además superponer diferente número de puntos (*spots*) para cubrir de dosis un área determinada (Figura 3.4.1): un mayor número de *spots* por pocillo permite una distribución de dosis más homogénea, pero requiere un mayor tiempo de irradiación y, además, deposita más dosis en el exterior del pocillo, pudiendo afectar a pocillos adyacentes. Sin embargo, un bajo número de *spots* por pocillo (un solo *spot*, en el caso límite) es más rápido, pero deposita una dosis que, según el tipo de estudio, puede no ser lo suficientemente homogénea.

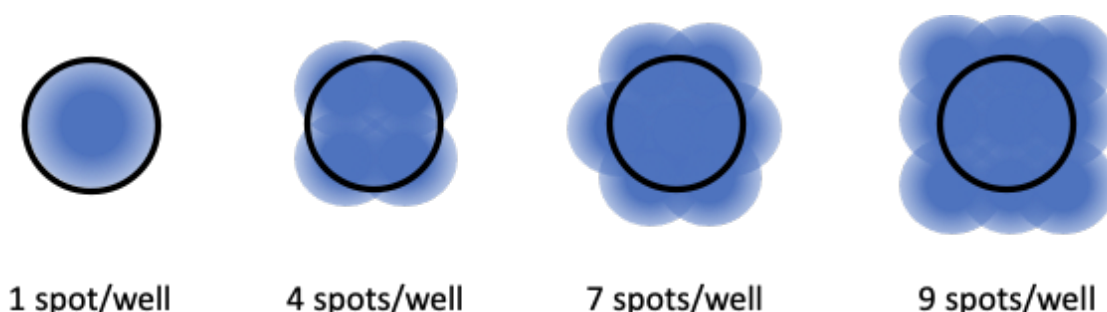


Figura 3.4.1. Descripción esquemática de los cuatro modos de funcionamiento del planificador de tratamientos para pocillos en experimentos biológicos en función del número de puntos utilizados para cubrir cada pocillo.

El sistema de planificación se utilizó para cubrir con diferentes niveles de dosis (tanto en tasa FLASH como CONV) sobre la placa de 96 pocillos, en este caso utilizando 4 puntos por pocillo, y también para planificar la dosis sobre las microcubetas de 8 pocillos, utilizando un único punto por pocillo.

3. DESCRIPCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS REALIZADOS POR EL GRUPO

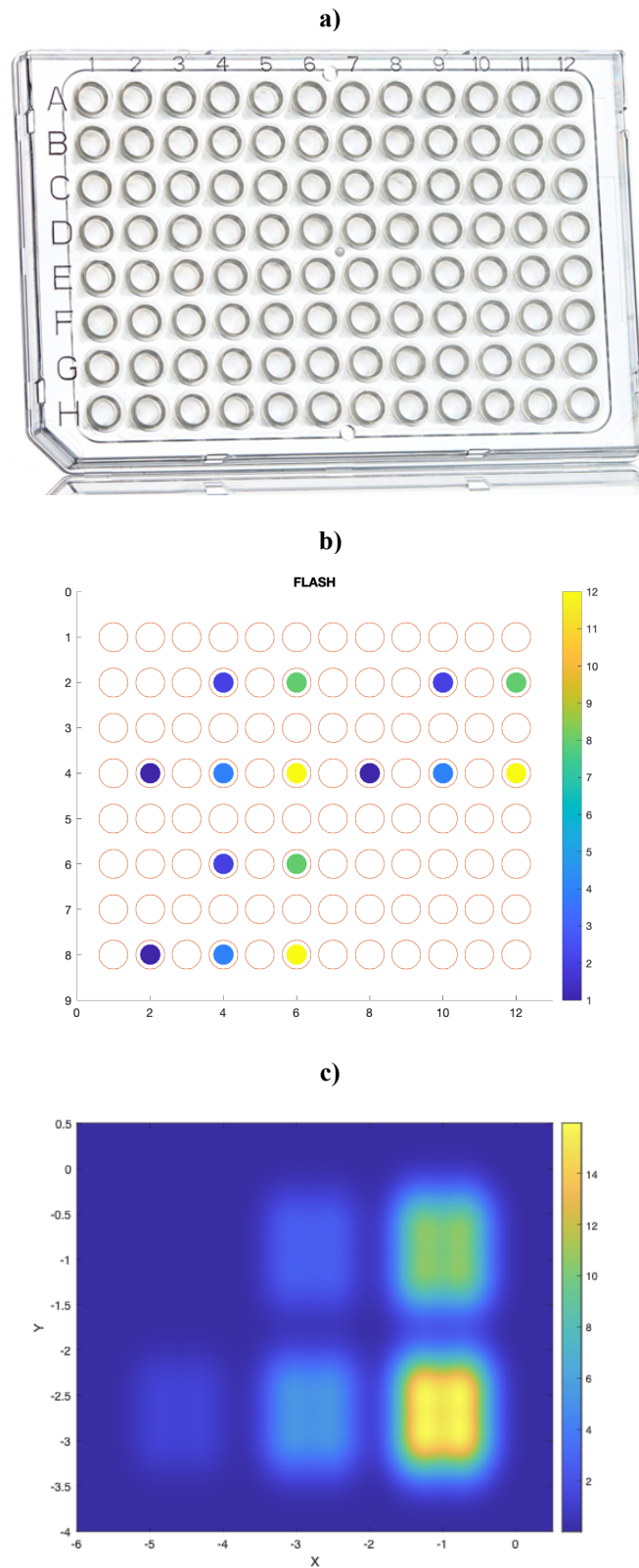
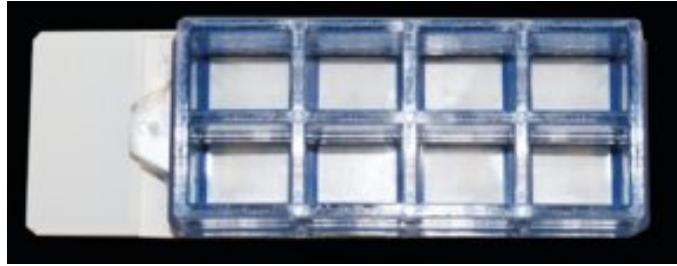
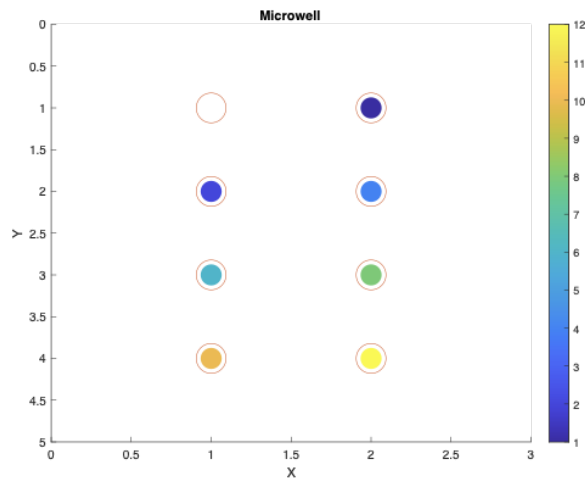


Figura 3.4.2: a) Placa de 96 pocillos; b) representación esquemática del plan sobre una placa de 96 pocillos, diseñado para irradiar 15 de ellos; c) cálculo de dosis sobre 5 pocillos.

a)



b)



c)

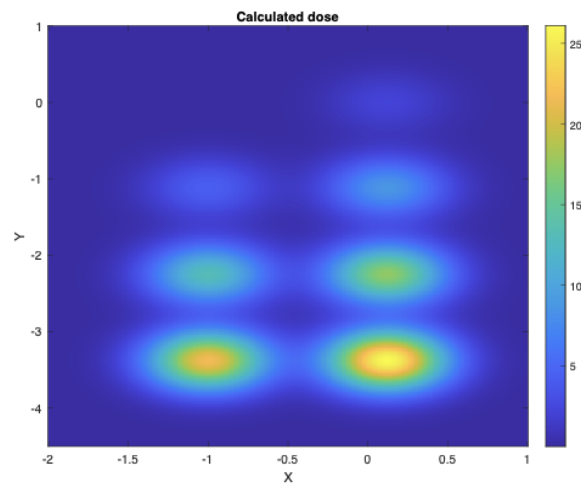


Figure 3.4.3: a) Microcubeta de 8 pocillos; b) representación esquemática del plan sobre una microcubeta de 8 pocillos, diseñado para irradiar 7 de ellos, dejando uno como control; c) cálculo de dosis para el plan indicado.

Antes de poder usar el sistema de planificación, fue necesario realizar una calibración de la fluencia lateral del haz en aire, compuesta por medidas con la película radiocrómica a distintas distancias (en aire) de la ventana de salida del haz. Esto se realizó mediante la carga en el sistema de control automático de un plan especial de calibración y el estudio posterior de la distribución de dosis experimental sobre la película radiocrómica [Sanz, TFM, 2020]. Los detalles completos

del sistema de planificación para muestras biológicas y su integración con el obturador y la mesa robótica 3D se mostrarán en un artículo científico actualmente en preparación, que será enviado previsiblemente a la revista *Physics in Medicine and Biology* [Sánchez-Parcerisa et al. 2020].

3.5 Bibliografía

[Enguita et al. 2004]. Enguita, O., et al. 2004. “The new external microbeam facility at the 5 MV Tandetron accelerator laboratory in Madrid: beam characterisation and first results”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 219, 384-388.

[Jaccard et al. 2017]. Jaccard, M., et al. 2017. “High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films”. *Medical Physics* 44.2, 725-735.

[Jorge et al. 2019]. Jorge, P. G., et al. 2019. “Dosimetric and preparation procedures for irradiating biological models with pulsed electron beam at ultra-high dose-rate”. *Radiotherapy and Oncology* 139, 34-39.

[Sánchez-Parcerisa et al. 2014]. Sánchez-Parcerisa, D., et al. 2014. “FoCa: a modular treatment planning system for proton radiotherapy with research and educational purposes”. *Physics in Medicine & Biology* 59.23, 7341.

[Sánchez-Parcerisa et al. 2020]. Sánchez-Parcerisa D, España S, Molina M., I. Sanz, Ibáñez P, Sánchez-Tembleque V, Onecha VV., C. Gutiérrez-Neira, Udías JM, Fraile LM. 2020. “Integrated positioning and treatment planning system for irradiation of biological samples with low-energy protons”. *Physics in Medicine and Biology*. In preparation.

[Sanz, TFM, 2020]. Sanz, I. 2020. *Radiochromic film dosimetry for monitoring preclinical FLASH protontherapy experiments*. Trabajo Fin de Máster en Física Biomédica. Universidad Complutense de Madrid.

[Van de Water et al. 2019]. Van de Water, S., et al. 2019. “Towards FLASH proton therapy: the impact of treatment planning and machine characteristics on achievable dose rates”. *Acta oncologica* 58.1, 1463-1469.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1 Modelización de la línea externa del microhaz del CMAM

4.1.1 Introducción

La línea del microhaz externo del CMAM ha sido utilizada en el marco del proyecto PRONTO y otros para experimentos de protonterapia (Figura 3.2.2), en particular, las irradiaciones FLASH descritas en la sección 3.4. Para ello, resulta muy útil contar con un modelo de la óptica de la línea capaz de reproducir el espacio de fases a la salida de la misma y su evolución una vez abandona el vacío de la línea. El objetivo de esta sección es describir un procedimiento sistemático para reproducir las condiciones de un haz determinado (para una energía y configuración óptica estables, como las que se utilizan en un experimento de irradiación de muestras biológicas) utilizando la geometría del código Monte Carlo TOPAS [Perl et al. 2012].

Para realizar un *commissioning* del haz, se realizaron medidas del tamaño y forma del *spot* con películas radiocrómicas colocadas perpendicularmente a la dirección de propagación del haz y en posiciones situadas entre 0 y 15 cm desde la salida del haz. Para su análisis, se han ajustado los *spots* medidos a un modelo de gaussiana sencilla (sin halo) y se han derivado, para cada distancia z , los valores del *spread*, σ_x y σ_y . El algoritmo de modelización consiste en la variación de los parámetros desconocidos del haz para reproducir la variación lateral de fluencia en la zona de interés $\sigma_x(z)$ y $\sigma_y(z)$, observadas experimentalmente.

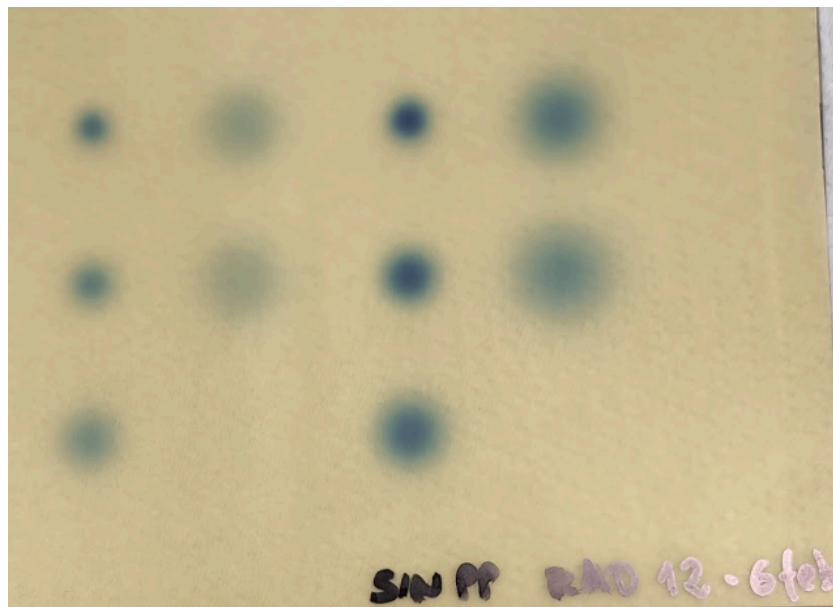


Figura 4.1.1.1: Irradiación número 12 sin *pepper-pot* del 6 de febrero de 2020 para un haz de 3 MeV. A la izquierda, 5 irradiaciones a distintas profundidades para tasas de dosis CONV; a la derecha, 5 irradiaciones a la misma profundidad para tasas de dosis FLASH.

Para reproducir los datos experimentales, se ha partido de un haz gaussiano a la entrada de la línea del microhaz, y se han variado los siguientes parámetros:

- *Spreads* iniciales del haz, σ_{x0} y σ_{y0} (SX0, SY0).
- Campo magnético de los cuadrupolos: los cuadrupolos funcionan como lentes ópticas y se desconocen los campos magnéticos con los que operan para cada irradiación (véase 4.1.2.3). Los parámetros que se han optimizado en la simulación han sido los gradientes de los campos magnéticos para cada cuadrupolo (MG1, MG2).

En una primera aproximación, se ha tomado el haz inicial como un haz gaussiano sin trincar, es decir, se ignora el efecto diferencial de las rendijas, sustituyéndose por una variación en el *spread* inicial. Esto es razonable debido a que la geometría del haz viene determinada sobre todo por el efecto de la lente magnética.

Mediante simulaciones en TOPAS (T), análisis de datos en Matlab y un estudio exhaustivo de residuos, se han determinado qué parámetros reproducen las distribuciones experimentales y, por tanto, la óptica del haz de protones del CMAM en el momento en el que fueron tomados dichos datos experimentales.

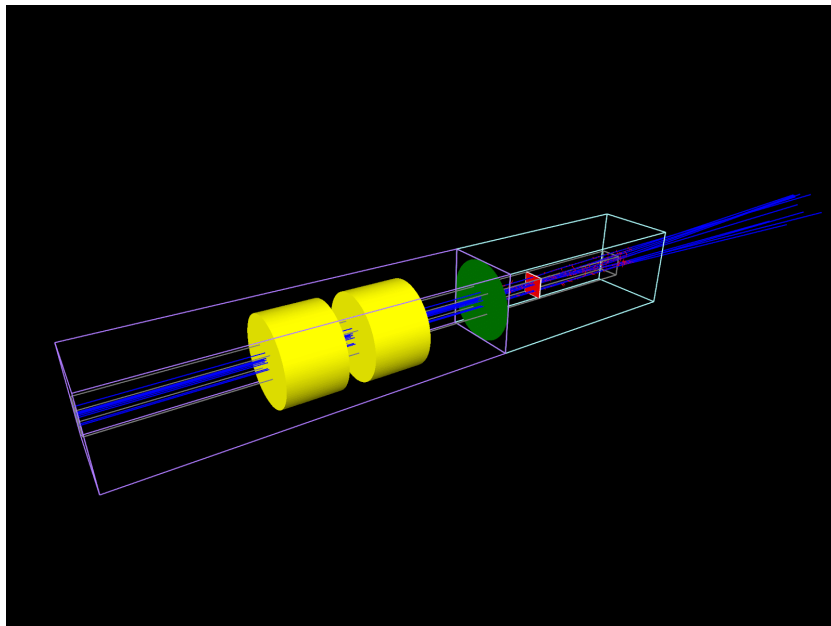


Figura 4.1.1.2: Simulación en TOPAS de la línea externa del microhaz del CMAM; protones (azul); cuadrupolos (amarillo); ventana de Kapton (verde); radiocrómica EBT3 (rojo). (Github/.../ Graph_RC.txt).

4.1.2 Métodos

a. Simulación en TOPAS

Se ha definido la geometría interna de la línea de microhaz y el espacio en aire dónde se han tomado las medidas. Se ha programado un *scorer* que almacena las deposiciones de dosis de los protones y un *script* desde dónde se han ido controlando los parámetros ópticos del haz.

- **Geometría:** Se ha definido desde los *slits*, que es la apertura cuadrada del haz a la cámara de vacío (Figura 4.1.1.2). Los *slits* se han definido con un área de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, un área mayor que la distribución bidimensional gaussiana típica de los haces de protones de pocos MeV, que es del orden del mm. La cámara de vacío abarca desde los *slits* hasta la ventana de Kapton que separa la cámara de vacío y el aire; mide 66.2 cm de largo. El primer cuadrupolo se sitúa a 25.7 cm de los *slits* y a 4.5 cm de este el segundo cuadrupolo. Cada cuadrupolo tiene 10 cm de largo y un radio de 7.5 cm. El área perpendicular a la dirección de propagación a lo largo de toda la geometría se ha fijado a $15 \times 15 \text{ cm}^2$, cubriendo así todo el volumen de los cuadrupolos. La ventana de Kapton tiene 8 μm de grosor. Las radiocrómicas EBT3 se han dispuesto a las distancias a las que fueron colocadas experimentalmente (Github/.../Geometry.txt).
- **Scoring:** El *scoring* se ha hecho sobre las radiocrómicas EBT3, cuya geometría y composición han sido obtenidas de Jaccard et al. [2017]. Sobre ellas se ha recogido la distribución de dosis junto con su desviación estándar para su posterior análisis. Se han simulado con un ancho de 7 μm y un área de $4 \times 4 \text{ cm}^2$, siendo el área cada bin $0.1 \times 0.1 \text{ mm}^2$ (Github/.../Scoring.txt).
- **Control de parámetros:** El haz se ha definido como gaussiano, sin desviación estándar en energía y sin *spread* angular. El número de historias, es decir, el número de protones que se han simulado interaccionando con la geometría definida se ha fijado a 50000, número que proporciona una estadística aceptable (véase 4.1.2b). Los parámetros desconocidos SX0, SY0, MG1, MG2 se han definido en el mismo script (Github/.../Test.txt). Este script es el principal, ya que envuelve a los scripts de geometría y *scoring* y es al que se llama para correr la simulación.

Las simulaciones de TOPAS se han llevado a cabo en el clúster de ordenadores del GFN de la UCM de altas capacidad para técnicas físicas.

b. Medición del *spread* en el plano XY

Los haces avanzan a través de los medios materiales interactuando con las moléculas, depositando dosis y abriéndose en el plano perpendicular a la dirección de propagación. La distribución de dosis bidimensional en cada plano XY (perpendicular a la dirección de propagación), de grosor dZ , es de tipo gaussiana (Ecuaciones 4.1.2.2.1-2) y está determinada por los *spreads*, σ_x y σ_y . El haz se ha centrado en el origen del centro de coordenadas, tendiendo los términos centrales (x_0 e y_0) a cero. El objetivo es que estos análisis coincidan con los análisis experimentales para cada punto del recorrido mediante la optimización de los parámetros iniciales desconocidos (Figura 4.1.1.1).

$$D(x) = e^{-\left(\frac{x-x_0}{2\sigma_x}\right)^2} \quad (4.1.2.1)$$

$$D(y) = e^{-\left(\frac{y-y_0}{2\sigma_y}\right)^2} \quad (4.1.2.2)$$

El algoritmo de análisis gaussiano implementado en Matlab ajusta para una distribución bidimensional de dosis cada eje X e Y a una gaussiana mediante la función *fit* (Github/.../getSigmaGauss.m). Para mitigar las fluctuaciones estadísticas de las interacciones de las radiaciones con la materia los ajustes se han pesado por la desviación estándar en cada bin (std_i) que proporciona TOPAS (Ecuación 4.1.2.3).

$$w_i = \frac{1}{std_i^2} \quad (4.1.2.3)$$

Para comprobar la bondad del algoritmo se ha programado un test que compara el análisis gaussiano pesado y no pesado para diferentes números de historias (N_0) a diferentes distancias lanzadas en TOPAS (Github/.../Tester_Weight.m). Se espera que a mayor número de historias los *spreads* se estabilicen debido a la estadística de Poisson. Se comprueba que los *spreads* obtenidos con el análisis sin pesar convergen para $N_0 \sim 10^7$, mientras que los análisis pesados lo hacen para $N_0 \sim 10^4$ para una radiocrómica posicionada a 6.4 cm de la ventana de Kapton. La posición de la radiocrómica determina el número de historias para las que los *spreads* convergen: a mayor profundidad, mayor número de historias necesarias para alcanzar la mencionada convergencia debido a que los *spreads* aumentan y se necesita una mejor estadística. El haber pesado por los errores ha sido muy determinante en el proceso de optimización de parámetros porque, para un número de historias relativamente bajo, se obtienen valores con una estadística aceptable, siendo muy eficiente la simulación en términos de tiempo de cálculo.

En la Tabla 4.1.2.1 y en la Figura 4.1.2.1 se muestra que los *spreads* sin pesar convergen para $N_0 = 10^7$, mientras que el análisis pesado converge para $N_0 = 10^4$. En la Figura 4.1.2.4, que es para $N_0 = 5 \cdot 10^4$, se observa cómo los análisis sin pesar (rojo) no se ajustan a los puntos de dosis simulados (azul), mientras que en la Figura 4.1.2.3, que es para $N_0 = 10^7$, sí que lo hacen. Sin embargo, en ambas figuras, los análisis pesados (verde) sí que se ajustan a los puntos de dosis simulados.

4. RESULTADOS

N_0	σ_x weighed (mm)	σ_y weighed (mm)	σ_x unweighed (mm)	σ_y unweighed (mm)
10^4	1.310 ± 0.022	1.312 ± 0.023	0.809 ± 0.036	0.749 ± 0.043
$5 \cdot 10^4$	1.319 ± 0.016	1.311 ± 0.015	0.981 ± 0.026	1.016 ± 0.031
10^5	1.319 ± 0.014	1.310 ± 0.014	1.081 ± 0.018	1.124 ± 0.019
$2 \cdot 10^5$	1.320 ± 0.013	1.315 ± 0.013	1.175 ± 0.011	1.207 ± 0.026
10^6	1.318 ± 0.011	1.318 ± 0.011	1.2938 ± 0.0068	1.3032 ± 0.0072
10^7	1.318 ± 0.011	1.318 ± 0.011	1.3152 ± 0.0078	1.3149 ± 0.0078

Tabla 4.1.2.1: *Spreads* pesados y no pesados medidos en radiocrómicas a 6.4 cm de la ventana para simulaciones con diferente N_0 para un haz de 3 MeV con $SX0 = SY0 = 0.5$ mm y $MG1 = MG2 = 0$.

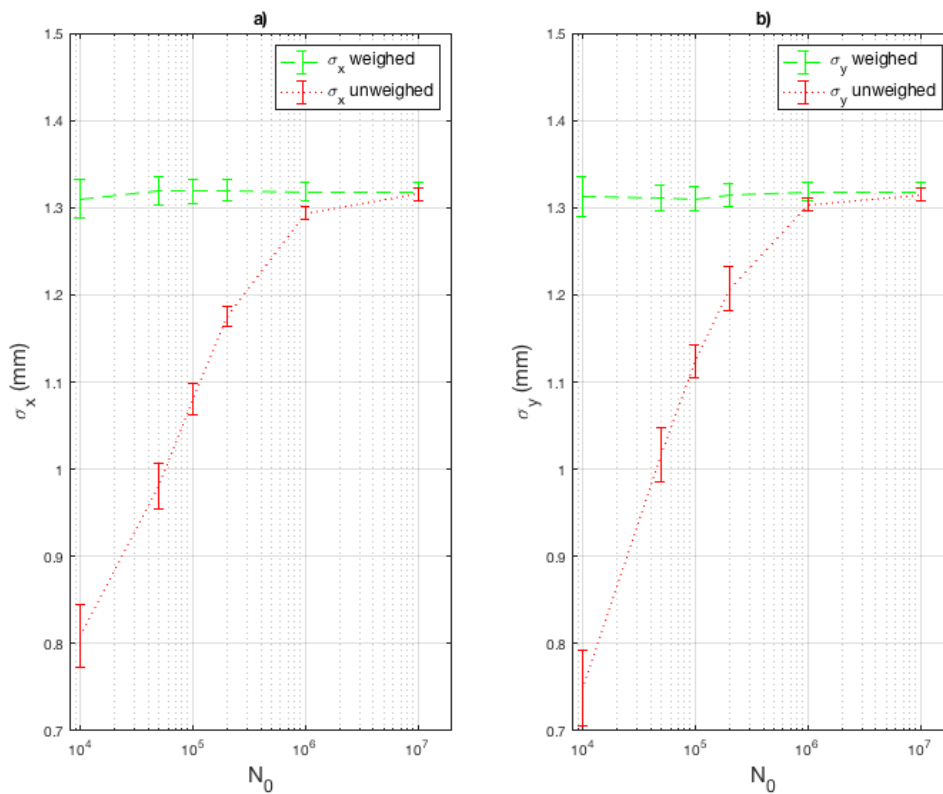


Figura 4.1.2.1: *Spreads* pesados y no pesados medidos en radiocrómicas a 6.4 cm de la ventana para simulaciones con diferente N_0 para un haz de 3 MeV con $SX0 = SY0 = 0.5$ mm y $MG1 = MG2 = 0$.

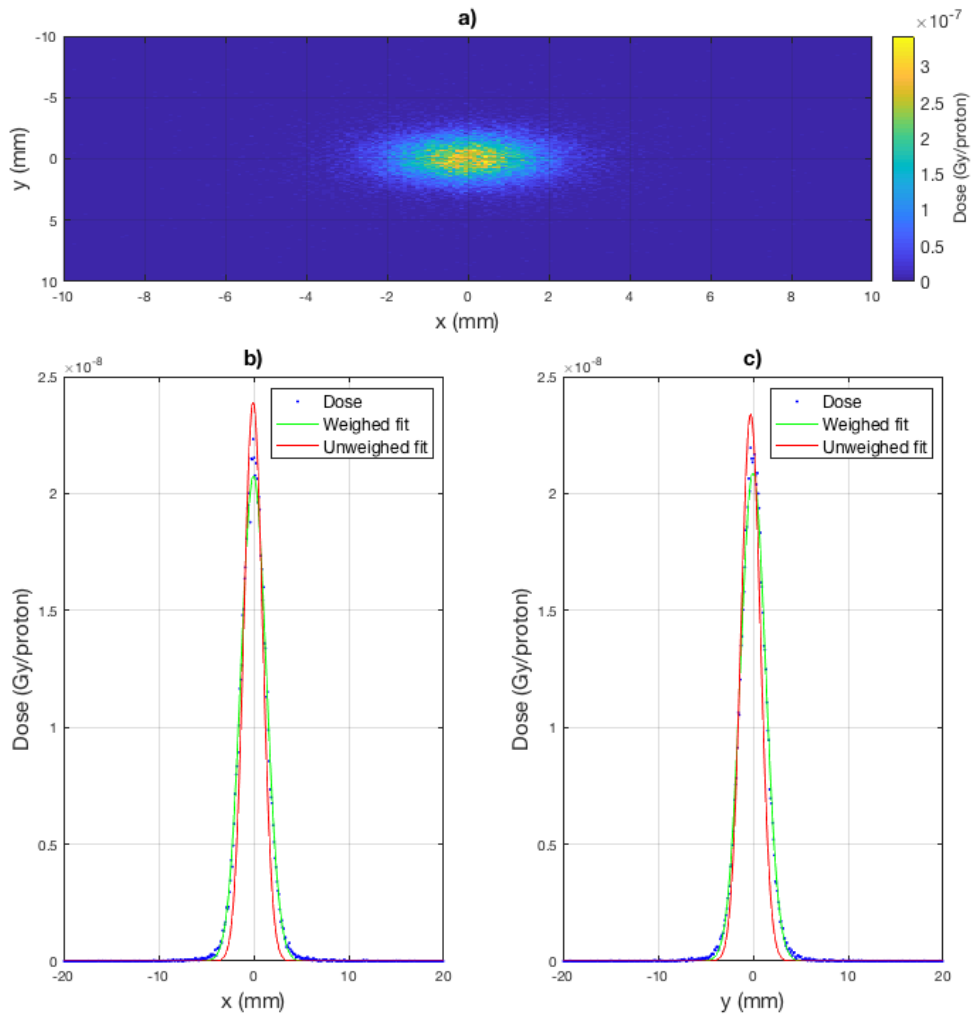


Figura 4.1.2.2: Análisis gaussianos con $N_0 = 5 \cdot 10^4$ en radiocrómicas a 6.4 cm de la ventana para un haz de 3 MeV con $SX0 = SY0 = 0.5$ mm y $MG1 = MG2 = 0$. a) Distribución bidimensional; b) distribución en el eje X; c) distribución en el eje Y.

4. RESULTADOS

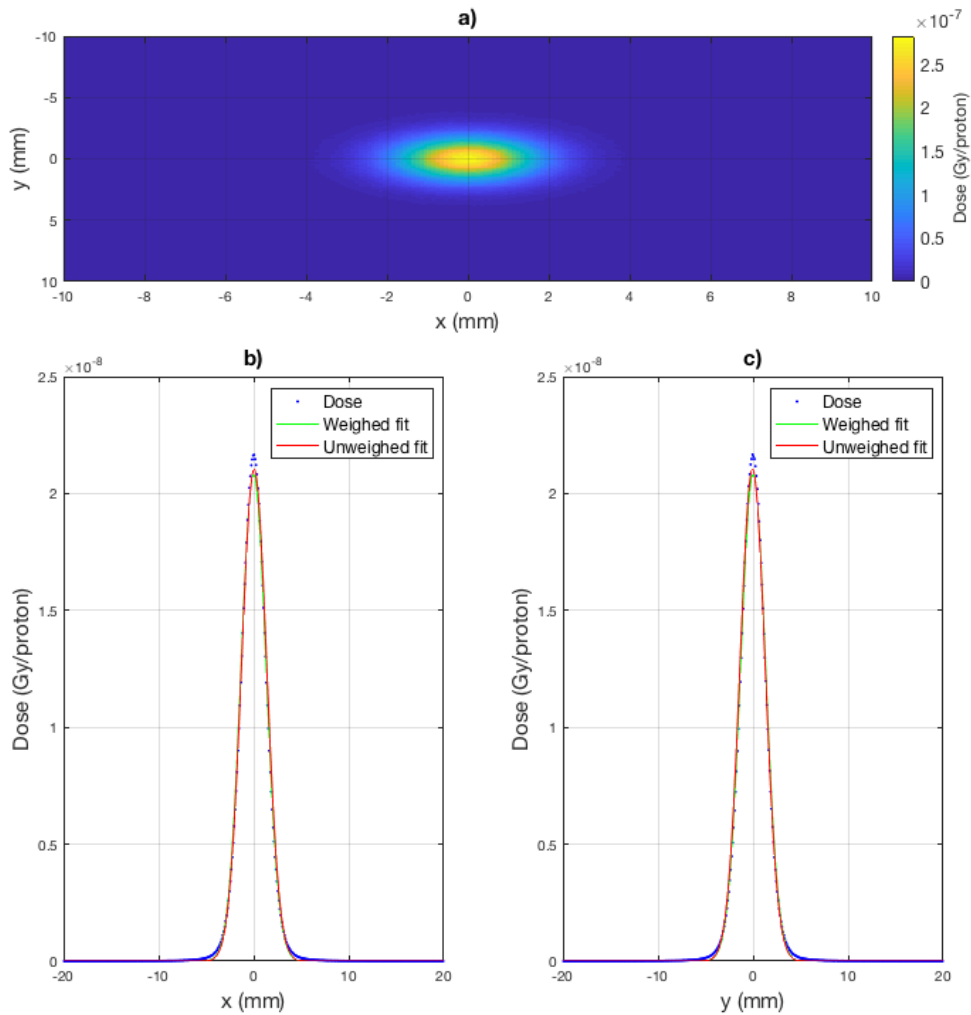


Figura 4.1.2.3: Análisis gaussianos con $N_0 = 10^7$ en radiocrómicas a 6.4 cm de la ventana para un haz de 3 MeV con $SX_0 = SY_0 = 0.5$ mm y $MG_1 = MG_2 = 0$; a) Distribución bidimensional; b) distribución en el eje X; c) distribución en el eje Y.

Se ha contemplado también ajustar las distribuciones a una doble gaussiana. Este tipo de ajustes se implementan en radioterapia, como ya se señaló (véase 1.2.7), ya que permiten diferenciar la región del halo de la distribución y el pico. La gaussiana que cubre el halo tiene un *spread* más amplio y es más plana, mientras que la gaussiana correspondiente al pico tiene un *spread* más estrecho. Sin embargo, debido a que las películas radiocrómicas son menos sensibles a baja dosis, la incertidumbre en la determinación de los parámetros experimentales era demasiado grande, por lo que se ha descartado este enfoque.

c. Cuadrupolos

Los cuadrupolos se utilizan para controlar la dispersión del haz a lo largo de su recorrido, operando como un elemento óptico, focalizando y desfocalizando el haz en ambos ejes X e Y. En el interior de los cuadrupolos, los protones circulan a través de un cilindro de vacío de longitud l y radio a , el cual está rodeado de un imán que consta de cuatro polos magnéticos (Figura 4.1.2.4). Los polos tienen superficies hiperbólicas y dos son norte, y dos, sur. Las componentes del campo magnético son:

$$B_x = \frac{B_0}{a} x \quad (4.1.2.4)$$

$$B_y = \frac{B_0}{a} y \quad (4.1.2.5)$$

Al aplicar un campo magnético positivo, el haz se dilata en el eje X, mientras que se constriñe en el eje Y. Por el contrario, si el campo es negativo, el haz en el eje X se constriñe y se dilata en el Y. En las líneas de transmisión de haces de partículas se utilizan dos cuadrupolos: uno con el campo positivo y el otro con el campo negativo.

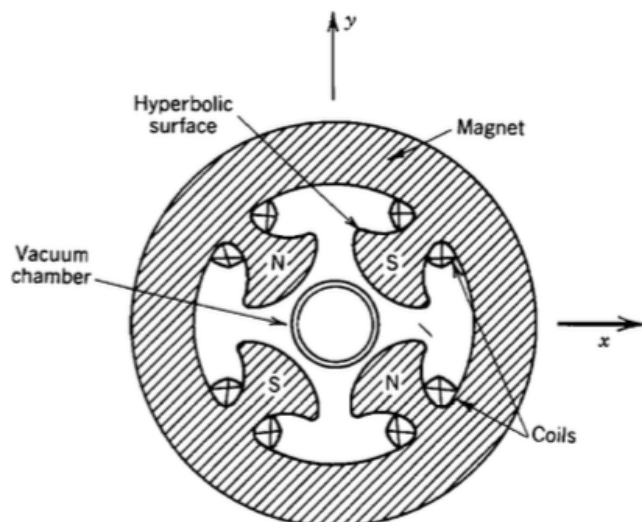


Figura 4.1.2.4: Sección transversal de un cuadrupolo magnético [Fuente: Humphries 2013, 97].

Los cuadrupolos son elementos ópticos, es decir, pueden considerarse como lentes, siendo descritos por un plano principal y una distancia focal [Humphries 2013, 134-136]. La distancia focal de un cuadrupolo (Figura 4.1.2.5) se caracteriza por la longitud del cuadrupolo l y el parámetro k :

$$k = \frac{qB_0}{\gamma m_0 v_z a} \quad (4.1.2.6)$$

donde q y m_0 son la carga y la masa en reposo de las partículas; γ el cociente relativista, que para una partícula de energía cinética T se define como $\gamma = \frac{T+m_0c^2}{m_0c^2}$; y v_z la velocidad en la dirección de propagación de las partículas, que para protones de pocos MeV es $v_z = \sqrt{\frac{2T}{m_0}}$. La línea de microhaz del CMAM cuenta con dos cuadrupolos y un espacio libre entre ambos, por lo que se podría plantear para cada eje un sistema de lentes compuesto por estos tres elementos. El sistema óptico total vendría descrito por la combinación de las matrices de transferencia y habría que

4. RESULTADOS

resolver el tercer elemento de matriz para obtener el campo magnético que se les está aplicando a los cuadrupolos en función de la geometría y de la distancia focal [Humphries 2013, 168-179].

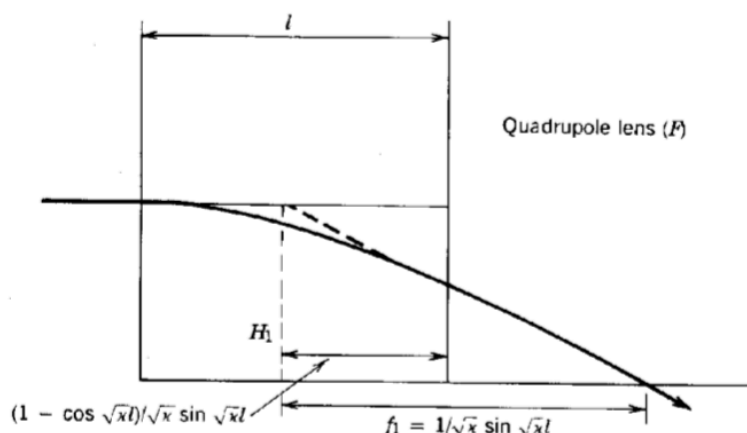


Figura 4.1.2.5: Plano principal y distancia focal para una lente magnética cuadrupolar focalizadora [Fuente: Humphries 2013, 135].

TOPAS simula gradientes de campos magnéticos (MG1 MG2), que se obtienen derivando las ecuaciones de las Ecuaciones 4.1.2.4-5. Para las simulaciones se ha supuesto que el primer cuadrupolo tiene campo positivo y el segundo negativo.

d. Estudio de residuos

Para determinar qué configuración de parámetros SX0, SY0, MG1 y MG2 reproduce los puntos experimentales (Figura 4.1.1.1) se han llevado a cabo estudios de residuos. Las medidas experimentales contienen un total de 5 distribuciones gaussianas (N), cada una a una profundidad en aire. En la Figura 4.1.1.1 se aprecian dos pares de 5 irradiaciones, las de la izquierda a bajas tasas de dosis (CONV) y las otras a altas tasas de dosis (FLASH). En esta sección 4.1 se ha reproducido una combinación de ambos pares de irradiaciones mientras que en la sección 4.2 se han reproducido ambas distribuciones con el algoritmo analítico implementado. Las posibles configuraciones que se han probado han sido muchas. Por ello, se han generado *scripts* de TOPAS con combinaciones de parámetros de valores diferentes (Github/.../genFiles_RC.sh), para así determinar qué combinación de parámetros minimiza el residuo entre los *spreads* experimentales y simulados (Ecuación: 4.1.2.7).

$$Residue = \sqrt{\frac{\sum_i^N \frac{1}{(\Delta\sigma_{i exp}^2 + \Delta\sigma_{i sim}^2)} (\sigma_{i exp}^2 - \sigma_{i sim}^2)}{\sum_i^N \frac{1}{(\Delta\sigma_{i exp}^2 + \Delta\sigma_{i sim}^2)}}} \quad (4.1.2.7)$$

4.1.3 Resultados y discusión

El proceso de optimización ha comenzado con una serie de pruebas con distintas configuraciones de los parámetros desconocidos para ver cómo varían los *spreads* y cuánto pueden llegar a diferir de los *spreads* experimentales. Se ha determinado que el orden de magnitud de los *spreads* iniciales (SX_0 , SY_0) es del milímetro. Por otro lado, los gradientes de los campos magnéticos aplicados sobre ambos cuadrupolos (MG_1 , MG_2) son del orden del tesla/cm. Para los cuadrupolos del CMAM, que tienen un radio de 7.5 cm, estos gradientes magnéticos implican un campo magnético de ~ 1 tesla (Ecuación 4.1.2.4-5). De estas primeras simulaciones se ha decidido fijar la apertura de los *slits* a un valor de 5 cm por eje, que es un valor superior al de SX_0 y SY_0 .

También se ha estudiado el comportamiento óptico del sistema. Se ha observado que la pendiente de los polinomios ópticos (*spread*-profundidad) en los ejes X e Y se controla con los parámetros SX_0 e SY_0 , respectivamente. Mientras, la ordenada en el origen del eje X se controla con MG_2 y la ordenada en el origen del eje Y se controla con el parámetro MG_1 . Esto tiene cierta lógica porque el campo magnético de los cuadrupolos, B_0 , controla la distancia focal del sistema óptico (Ecuación 4.1.2.6), que se traduce en una variación del tamaño de la imagen óptica, es decir, la ordenada en el origen del polinomio óptico.

Se ha determinado que la configuración que minimiza la suma cuadrática de los residuos en los ejes X e Y ha sido: $SX_0 = 0.95$ mm, $SY_0 = 1.95$ mm, $MG_1 = 0.155$ tesla/cm y $MG_2 = -0.270$ tesla/cm (Figura 4.1.3.1). Los residuos han tenido valores de $Residue(x) = 0.096$ mm y $Residue(y) = 0.060$ mm. Por tanto, esta configuración es la que mejor reproduce los datos experimentales correspondientes a las irradiaciones de las muestras celulares, siendo constantes los parámetros del haz durante todo el experimento.

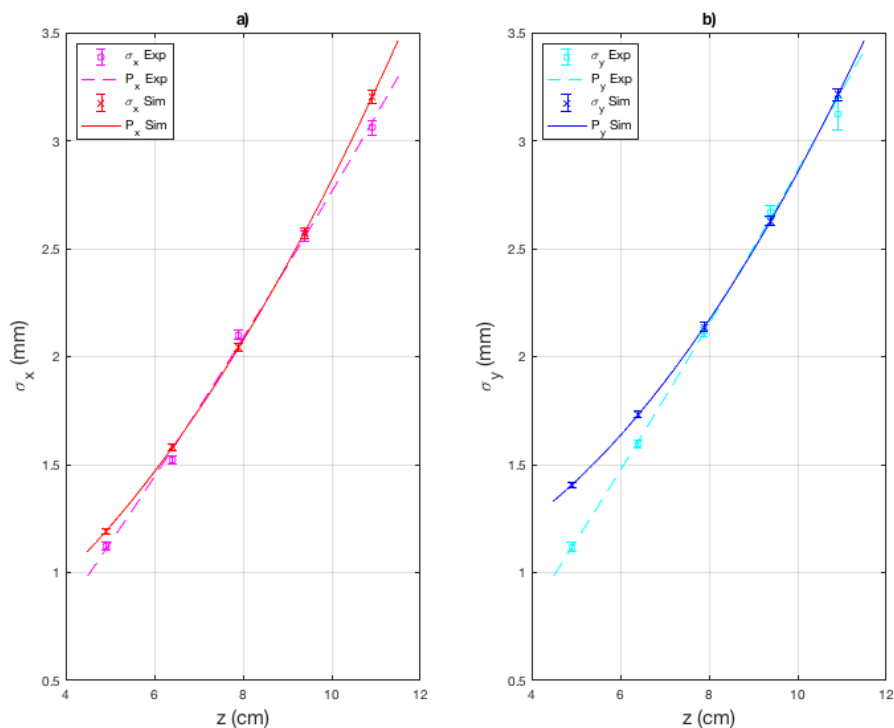


Figura 4.1.3.1: Modelización optimizada de la línea externa del CMAM. a) Comparativa de los *spreads* simulados y experimentales en el eje X; b) comparativa de los *spreads* simulados y experimentales en el eje Y.

4. RESULTADOS

El proceso de optimización de los residuos ha tenido como meta la obtención de residuos con valores por debajo de 0.1 mm, que es el tamaño longitudinal de los bins en el plano XY de las simulaciones. Las configuraciones de parámetros que se han implementado se adjuntan en la Tabla 4.1.3.1. En unas primeras simulaciones de prueba (Inicial) se ha obtenido una configuración de parámetros que ofrecía unos residuos aceptables, para así obtener un punto de partida.

	SX0 (mm)	SY0 (mm)	MG1 (tesla/cm)	MG2 (tesla/cm)
Inicial	1.0	1.0	0.17	0.26
X1	0.1:0.2:3.0	1.0	0.17	0.05:0.05:0.50
X2	0.3:0.1:2.0	1.0	0.17	0.20:0.01:0.45
Y1	1.0	0.1:0.2:3.0	0.05:0.05:0.50	0.26
Y2	1.0	0.3:0.1:2.7	0.07:0.01:0.29	0.26
Mega	0.80:0.05:1.00	1.90:0.05:2.10	0.140:0.005:0.160	0.250:0.005:0.270
Final	0.95	1.95	0.155	0.270

Tabla 4.1.3.1: Configuraciones de parámetros para la optimización de residuos. Los vectores de valores se han representado con el caracter “:”; por ejemplo, 0.1:0.2:0.5 = [0.1, 0.3, 0.5].

Como ya se adelantó, el *spread* en el eje X y, por tanto, *Residue(x)*, se controla con los parámetros SX0 y MG2, y *Residue(y)* se controla con SY0 y MG1. Partiendo de los parámetros Inicial, se han optimizado los parámetros SX0 y MG2 por un lado y, por otro, SY0 y MG1. Esto ha permitido optimizar cada eje por separado. En la Tabla 4.1.3.1 se muestran las optimizaciones de cada eje, habiéndose realizado para cada uno de ellos un par de optimizaciones (X1, X2, Y1 e Y2) (Figuras 4.1.3.3-4). Gracias a estas simulaciones se ha observado que hay unas regiones en la que los residuos se minimizan; de las primeras iteraciones se ha diferenciado la región mínima y en la segunda se ha aumentado la precisión de los valores de los parámetros (Github/.../Residue_figure_3MeV.m). De los parámetros obtenidos en estas simulaciones se ha hecho una simulación que varía todos los parámetros (Mega), y la configuración mínima ha sido la que se ha dado como válida (Final).

Air Gap (cm)	σ_x exp (mm)	σ_x sim (mm)	σ_y exp (mm)	σ_y sim (mm)
4.9	1.121 ± 0.017	1.110 ± 0.012	1.119 ± 0.021	1.326 ± 0.011
6.4	1.521 ± 0.018	1.500 ± 0.015	1.596 ± 0.020	1.652 ± 0.015
7.9	2.100 ± 0.021	1.991 ± 0.020	2.115 ± 0.021	2.057 ± 0.019
9.4	2.558 ± 0.022	2.534 ± 0.024	2.669 ± 0.028	2.550 ± 0.023
10.9	3.060 ± 0.033	3.167 ± 0.030	3.123 ± 0.071	3.137 ± 0.028

Tabla 4.1.3.2: *Spreads* experimentales y simulados de la configuración de parámetros Final.

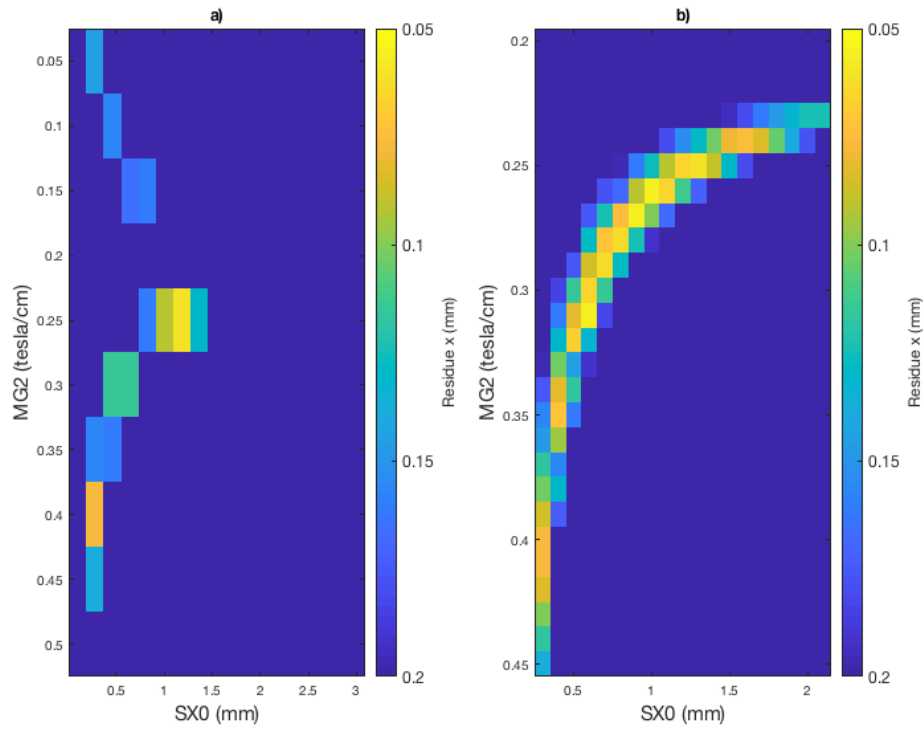


Figura 4.1.3.3: Proceso de optimización de los parámetros SX0 y MG2 a partir de $Residue(x)$. a) Iteración X1; b) iteración X2

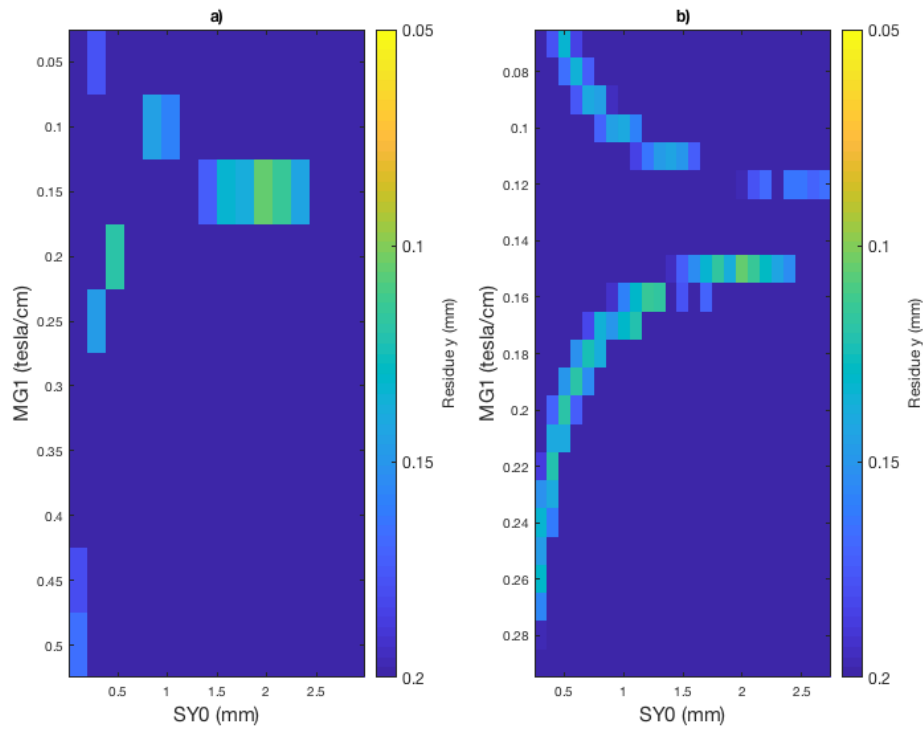


Figura 4.1.3.4: Proceso de optimización de los parámetros SY0 y MG1 a partir de $Residue(y)$. a) Iteración Y1; b) iteración Y2

4.2 Algoritmo analítico de cálculo de dosis

4.2.1 Introducción

Un algoritmo analítico de tipo *pencil beam* (véase 1.2.7) se ha desarrollado para tener una herramienta útil de predicción y para analizar las medidas de los experimentos FLASH tomadas en el CMAM. El programa ofrece la posibilidad de calcular distribuciones de dosis (DDs) bidimensionales a una profundidad z a partir de polinomios ópticos de *spread*-profundidad para distribuciones de fluencia. Con este algoritmo se ha buscado tener un sistema capaz de predecir las DDs de planes de irradiaciones a diferentes parámetros de energía, profundidad, tasa de dosis... El algoritmo obtiene las DDs teniendo en cuenta los siguientes fundamentos físicos:

- La fluencia de un haz de partículas se define como el número de partículas (N) por unidad de área (A) perpendicular a la dirección de propagación, con unidades típicas de partículas/mm². Se ha asumido una distribución gaussiana transversal de la fluencia de las partículas, cuya amplitud varía con la profundidad.

$$\phi = \frac{N}{A} \quad (4.2.1.1)$$

- La energía que se deposita en una unidad de volumen (bin), de área perpendicular a la dirección de propagación A y, de masa m , y unidades típicas de MeV, se define como:

$$E = \frac{S}{\rho} m \phi \quad (4.2.1.2)$$

donde $\frac{S}{\rho}$ es el poder de frenado partido de la densidad del medio en ese bin, que depende de la energía con la que los protones penetran el bin en cuestión. El programa integra numéricamente el poder de frenado de tablas de energía–poder de frenado en aire proporcionadas por Nist Pstar (<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>):

$$E(z) = E_0 - \int_0^z S_{air}(E(z)) dz = E_0 - \sum_{z_i} S_{air}(E(z_i)) \Delta z \quad (4.2.1.3)$$

- La DD por bin el código la implementa interpolando la energía en la tabla de poder de frenado en agua y de la distribución de fluencia (Ecuación 4.2.1.1):

$$D = \frac{S}{\rho} \phi \quad (4.2.1.4)$$

El AA se ha validado comparando los resultados con DDs obtenidas en simulaciones de Monte Carlo implementadas en T y con datos experimentales.

4.2.2 Métodos

a. Implementación

Este algoritmo de cálculo analítico se ha implementado en Matlab. El repositorio se ha albergado en Github, una plataforma de desarrollo colaborativa que permite alojar proyectos online. Se ha utilizado Sourcetree, una interfaz de control de versiones gratis para Windows y Mac. Cada uno de los integrantes del proyecto ha ido subiendo sus aportaciones al repositorio, compilándose todas ellas en el código final del algoritmo de dosis.

El paradigma de programación que se ha utilizado en Matlab ha sido de clases y objetos. Las clases se podrían definir como “moldes” que bajo una serie de *inputs* generan un objeto. Por ejemplo, en el algoritmo analítico de cálculo de dosis, se ha utilizado una clase que genera una distribución de dosis bidimensional gaussiana (objeto). Los códigos implementados funcionan bajo condiciones de clase y objeto.

El algoritmo calcula una distribución de dosis para una energía E_0 y una profundidad z , necesitando como base de datos un polinomio de segundo orden que relacione *spreads* de fluencia con profundidad para una energía inicial E_0 . Las distribuciones se han albergado en objetos usando la estructura de datos CartesianGrid2D.m [Sánchez-Parcerisa et al. 2014].

En primer lugar, el código interpola en el polinomio la profundidad z deseada y obtiene tanto el *spread* en el eje X como en el eje Y (Github/.../getSigma.m). Una vez determinados los *spreads* genera una distribución objeto gaussiana de fluencia introduciendo como parámetros las dimensiones del área bidimensional y el tamaño de cada bin (Github/.../createFluenceProfile.m). De la distribución de fluencia genera un mapa de dosis (Ecuaciones 4.2.1.1-4) (Github/.../getDoseMap.m).

b. Validación

El algoritmo analítico requiere como *input* la óptica correspondiente al haz durante la irradiación, que como ya se mencionó en la sección 4.1 es cambiante. El *input* que utiliza el código son los polinomios ópticos del eje X y del eje Y, que relacionan el *spread* del haz (anchura del haz en aproximación gaussiana simple) a lo largo de la dirección de propagación (eje Z). Para comparar las DDs calculadas mediante el AA y las de referencia, se han normalizado ambas a sus respectivas máximas deposiciones de dosis, se ha diferenciado para cada una la región superior al 5 %, se ha calculado la diferencia relativa entre ambas DDs para cada bin y se ha hecho la media de todas. En radioterapia, se utiliza el criterio gamma (3 %/3mm) como validación, que compara la dosis calculada con la de referencia en un radio típicamente de 3 mm, siendo válido si hay un punto en el que la diferencia de dosis es menor del 3 % [Low et al. 1998]. Se han validado las DDs reportadas por el AA, comparándolas con DDs de referencia obtenidas de simulaciones de Monte Carlo y con DDs medidas experimentalmente en el CMAM:

b.1 Monte Carlo: Se han simulado en TOPAS distribuciones de fluencia para haces de protones de energías varias en aire para la posterior obtención de sus respectivos polinomios ópticos. La geometría definida ha sido la de la línea de microhaz interno del CMAM, pero con los cuadrupolos desactivados. La anchura inicial del haz (sigma gaussiana) a la entrada de la línea (SX0, SY0) se ha fijado para todos los haces a 0.5 mm. Además de las distribuciones de fluencia, se ha simulado también la energía depositada para así ilustrar cómo los protones van perdiendo energía en aire, cómo la van depositando y alcanza su máximo en el pico de Bragg (Figura 4.2.2.1). Los resultados de las distribuciones de fluencia se han importado en Matlab (Github/.../getData.m) para el análisis

4. RESULTADOS

de las secciones transversales. Al igual que en la sección 4.1.2.2, estas distribuciones han sido ajustadas a gaussianas pesadas por la desviación estándar de cada bin (Github/.../getSigmaGauss.m). Los análisis se han hecho hasta el máximo de las distribuciones de energía depositada, ya que la fluencia es constante hasta que cae abruptamente a cero (Github/.../maxIndexEdep.mat). Una vez obtenidas las distribuciones *spread*-profundidad para cada eje y cada energía, se han ajustado a polinomios de segundo orden, polinomios que son utilizados como base de datos en el algoritmo analítico de cálculo de dosis (Apéndice: Tabla A.1 y Figuras A.1-8).

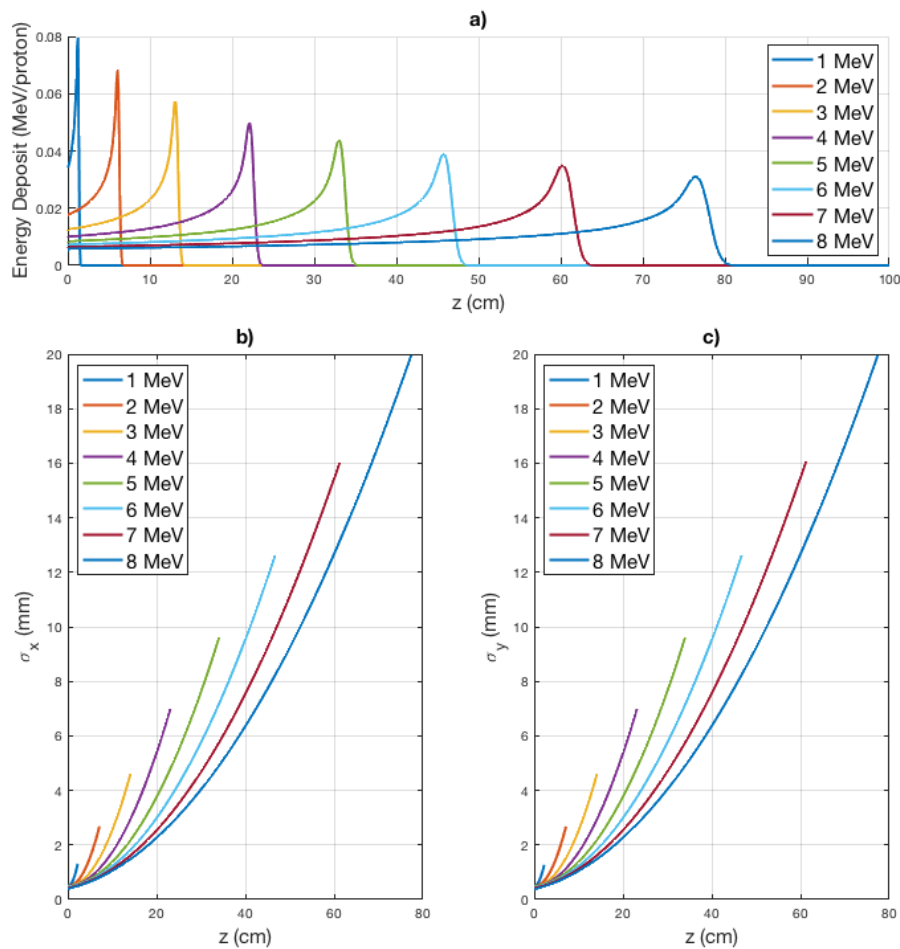


Figura 4.2.2.1: Simulaciones en TOPAS de haces de protones en aire para una óptica definida como $SX0 = SY0 = 0.5$ mm y $MG1 = MG2 = 0$. a) Distribuciones de energía depositada por protón; b) polinomios ópticos en el eje X; c) polinomios ópticos en el eje Y.

b.2 Datos experimentales: Se han reproducido las medidas experimentales CONV y FLASH de la irradiación R12 de 3 MeV (Figura 4.1.1.2), que en la sección 4.1 se ha reproducido con un algoritmo de Monte Carlo. Los polinomios ópticos han sido interpolados de *spreads* medidos a partir de distribuciones de dosis sobre radiocrómicas EBT3 ajustadas a gaussianas simples. Los polinomios que se han validado se adjuntan en la Tabla 4.2.2.1.

i	A (mm/cm²)	B (mm/cm)	C (mm)
X	0.0045 ± 0.0303	0.2586 ± 0.4593	-0.2693 ± 1.6477
Y	0.0041 ± 0.0167	0.2825 ± 0.2434	-0.3685 ± 0.8515

Tabla 4.2.2.1: Polinomios experimentales de una irradiación de 3 MeV para ambos ejes X e Y, dónde $\sigma_i = Az^2 + Bz + C$.

4.2.3 Resultados y discusión

a. Monte Carlo

La primera validación ha sido la comparación de las DDs que calcula el AA con las que proporciona T (distribuciones de referencia) (Github/.../Tester_3-6.m; Tester_8-2.m). Se han simulado dos haces de 3 y 8 MeV con el *nozzle* del CMAM, siendo las DDs calculadas sobre *scorers* de agua de 10 μm de grosor a 6 y 2 cm de profundidad en aire, respectivamente. La óptica introducida en el AA han sido los polinomios descritos en la sección 4.2.2b (cuadrupolos desactivados y *spreads* iniciales iguales a 0.5 mm) (Apéndice: Tabla A.1). Los *scorers* en agua (DD de referencia) han sido simulados con las mismas condiciones ópticas. Las comparativas entre cada bin normalizado al máximo de deposición para las regiones superiores al 5 % se adjuntan en la Tabla 4.2.3.1. Se han hecho diferentes comparaciones gráficas entre las DDs calculadas y las de referencia (Apéndice: Figuras A.9-14). En la Figura 4.2.3.1 se muestran las comparativas de las distribuciones gaussianas para la prueba con el haz de 8 MeV, mientras que en la Figura 4.2.3.2 se ha representado el mapa de diferencia de dosis entre ambas distribuciones. Ha de señalarse que el algoritmo, para calcular la energía que pierde haz en el *scorer* de agua, necesita la energía con la que el haz penetra en el aire, que es menor debido a la pérdida en la ventana de kapton. De la base de datos Nist Pstar (<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>) se han obtenido las pérdidas energéticas para ambos haces: el haz de 3 MeV conserva 2.877 MeV, mientras que el haz de 8 MeV conserva 7.943 MeV.

	Dose difference (%)
3 MeV 6 cm	18.91
8 MeV 2 cm	2.23

Tabla 4.2.3.1: Diferencia en porcentaje por bin entre las DDs de T y las del AA para las regiones superiores al 5 % para diferentes energías y profundidades

4. RESULTADOS

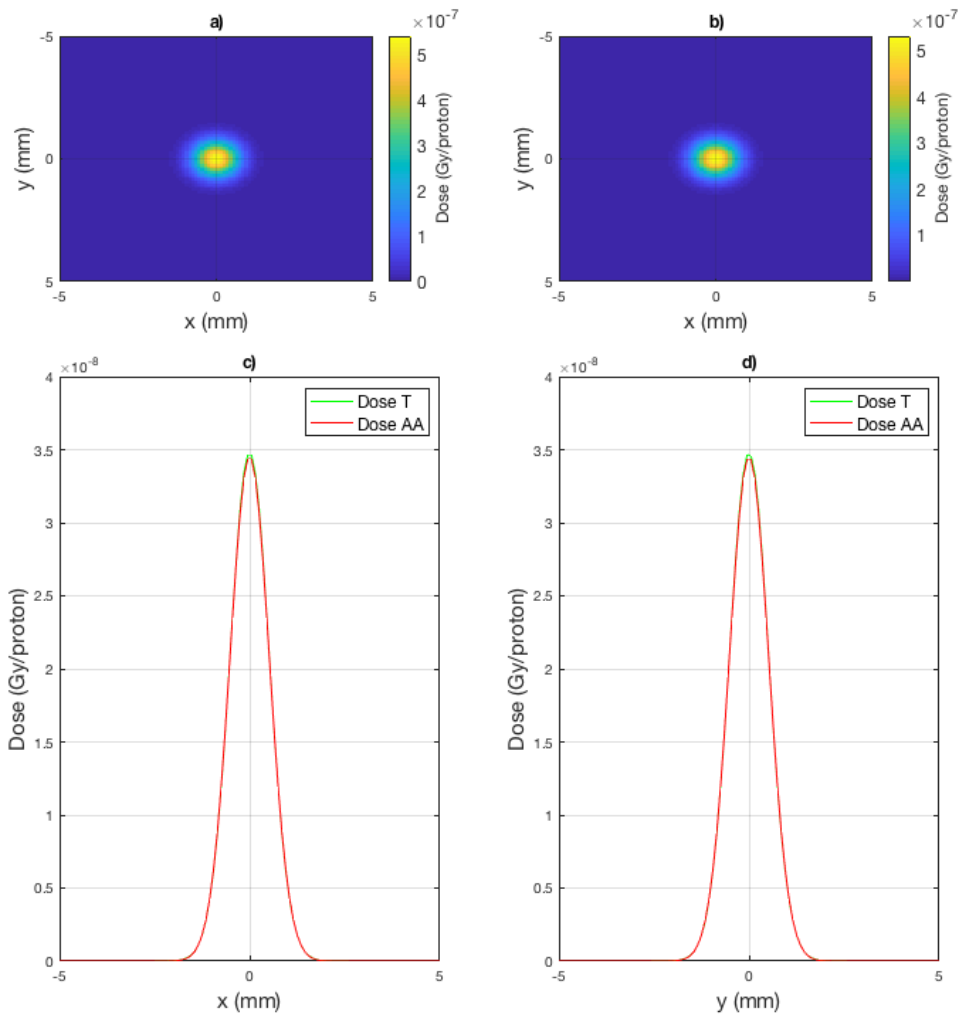


Figura 4.2.3.1: Dosis en *scorers* de agua irradiados con protones de 8 MeV a 2 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional calculada por T; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DD en el eje X; d) DD en el eje Y.

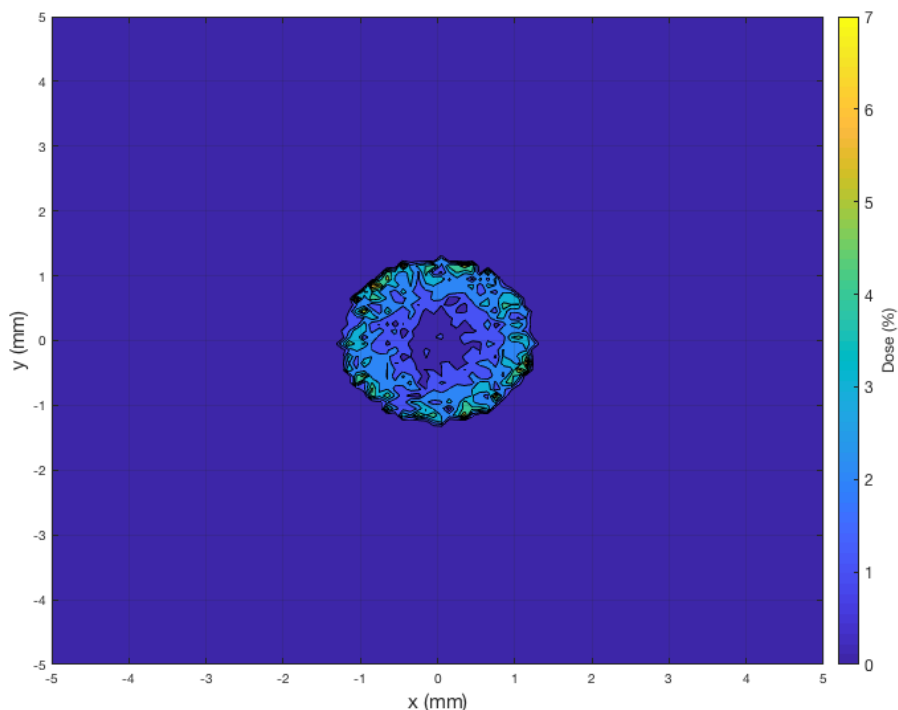


Figura 4.2.3.2: Diferencia de DD en porcentaje entre T y AA sobre un *scorer* de agua irradiado con protones de 8 MeV a 2 cm de profundidad en aire.

Se han comparado los *spreads* calculados por el AA con los medidos de las DDs de referencia que proporciona T (Tabla 4.2.3.2). Para el *scorer* de agua situado a una profundidad de 6 cm irradiado con un haz de 3 MeV (Figura 4.2.3.3) los *spreads* interpolados por el AA distan de los de T menos del 1 % en términos absolutos. Por otro lado, los *spreads* para el *scorer* de agua situado a 2 cm irradiado por un haz de 8 MeV (Figura 4.2.3.4) distan en torno al 8 % para el eje X y un 2 % para el *spread* en el eje Y. El resto de distribuciones de fluencia para energías de 1 hasta 8 MeV, que podrían haber sido validadas de la misma manera, se encuentran en el Apéndice: Figuras A.1-8.

	σ_x T (mm)	σ_x AA (mm)	σ_y T (mm)	σ_y AA (mm)
3 MeV 6 cm	1.215 ± 0.014	1.222 ± 0.017	1.215 ± 0.013	1.2140 ± 0.0086
8 MeV 2 cm	0.5139 ± 0.0013	0.477 ± 0.025	0.5140 ± 0.0013	0.505 ± 0.031

Tabla 4.2.3.2: *Spreads* calculados por Topas y por el AA para diferentes energías y profundidades.

4. RESULTADOS

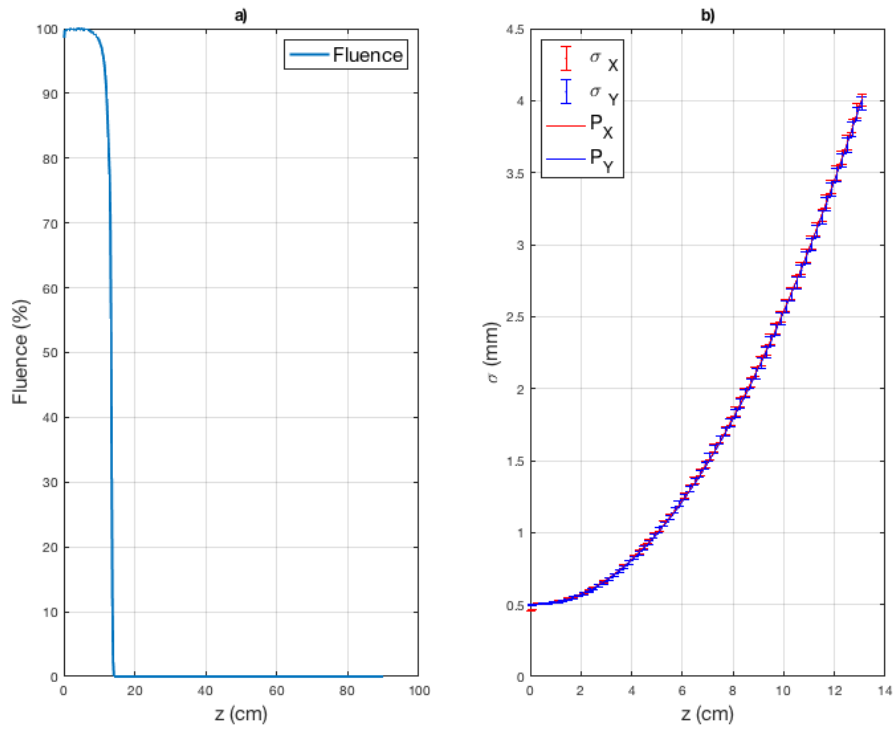


Figura 4.2.3.3. Distribución de fluencia para 3 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo; b) *spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

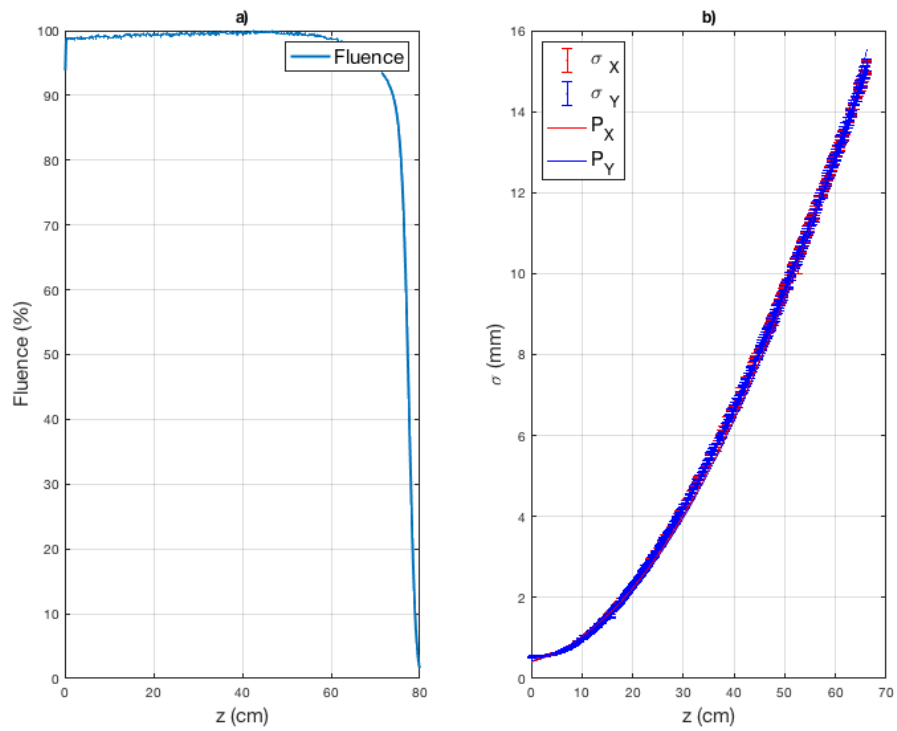


Figura 4.2.3.4 Distribución de fluencia para 8 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo; b) *spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

b. Datos experimentales

En el CMAM se tomaron medidas experimentales de DD sobre radiocrómicas EBT3 para caracterizar la fluencia del haz en aire en profundidad. Se ha utilizado el AA para reproducir las DDs de la irradiación R12 llevada a cabo el 6 de febrero de 2020 (Figura 4.1.1.1) (Github/.../Tester_RC_norm.m). De dichas medidas se han utilizado los polinomios ópticos, interpolados de los *spreads* ajustados a las gaussianas de las DDs sobre las radiocrómicas (Tabla 4.2.2.1). En el momento en el que se ha redactado este TFM la dosimetría relativa al máximo de deposición de dosis se desconoce con exactitud (pendiente de calibración de las películas y del estudio de su eficiencia relativa); además, existen incertidumbres en la determinación del número exacto de protones por disparo: fluctuaciones en la intensidad del haz y tiempo de exposición por disparo. Frente a la falta de estos parámetros mencionados y necesarios para completar la validación en su totalidad, se han normalizado las distribuciones experimentales a su máximo de deposición, pudiéndose validar el algoritmo contra distribuciones relativas de dosis. Los resultados gráficos se muestran en el Apéndice: Figuras 5.2.15-24.

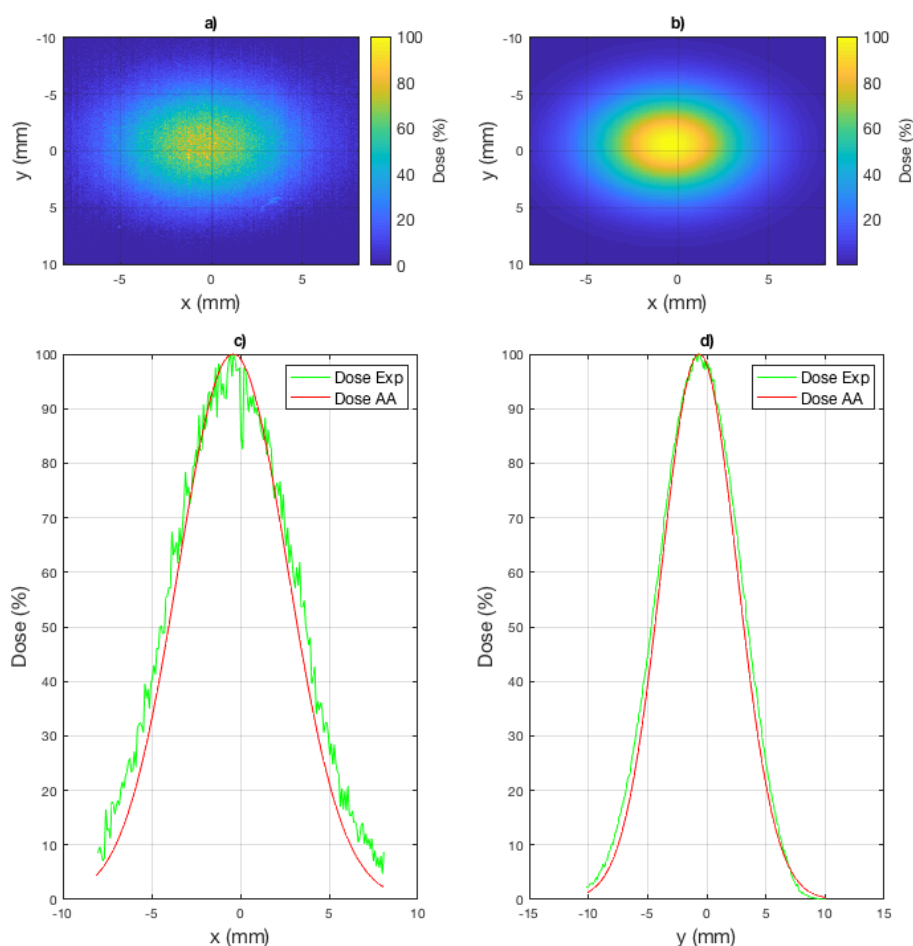


Figura 4.2.3.5: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 10.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

4.3 Análisis de los logs de irradiación

4.3.1 Introducción

En esta sección 4.3 se describe cómo ha sido el proceso de análisis de los logs del software de control de irradiación (véase 3.3.c). En ellos, se almacenan todos los datos y características relevantes de cada plan de irradiación: tipo de plan, tiempo de exposición planeado, número de *spots*... Este sistema automatizado de lectura se ha combinado con el algoritmo analítico (véase 4.2) con el objetivo de reconstruir la distribución de dosis producida por la irradiación. Con esto se consigue detectar automáticamente posibles errores en la irradiación y reconstruir la dosis recibida por las muestras.

El análisis de estos logs ha permitido obtener datos estadísticos relevantes sobre el funcionamiento del sistema, ya que falla principalmente debido a dos fuentes de error. El sistema puede fallar porque el obturador permanece abierto más o menos tiempo que el tiempo planeado, lo que implica que la dosis depositada sobre las células difiere de la planeada. La otra fuente de error reside en el tiempo de movimiento del *stage* a cada uno de los *spots* de irradiación. Debido a que las muestras requieren de ciertas condiciones de humedad y temperatura, que no son factibles durante la irradiación, es importante limitar el tiempo total de duración de la irradiación. Por lo tanto, se necesita predecir el tiempo total de irradiación de cada muestra para determinar si un plan será utilizable (tendrá una duración menor que la máxima) o no.

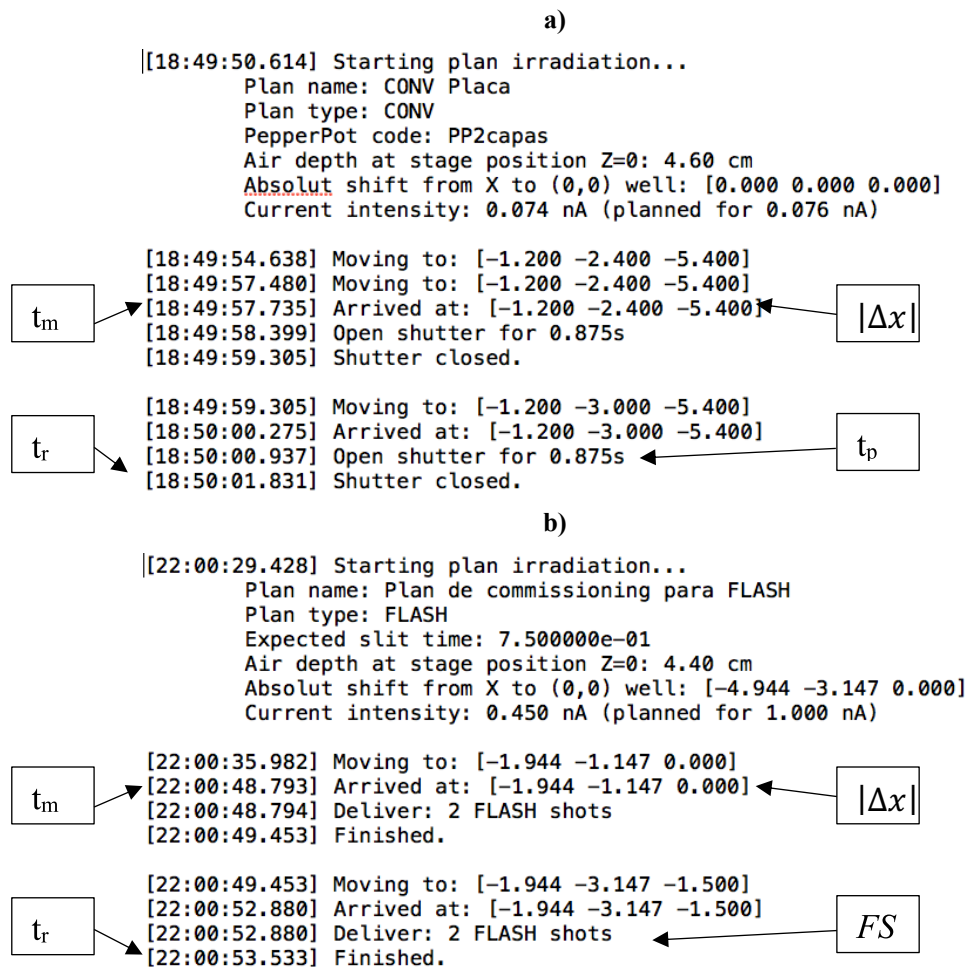


Figura 4.3.1.1: Fragmentos de logs con parámetros relevantes resaltados a) Fragmento del log de irradiación “irrLog_2020_02_06_18_49_50”; b) Fragmento del log de irradiación “irrLog_2020_02_04_22_00_29”.

4.3.2 Análisis de logs

a. Generación de objetos de planes en Matlab

El sistema de lectura de logs implementado en Matlab almacena los datos en clases y objetos (Figura 4.3.2.1). El código desarrollado utiliza fundamentalmente las funciones de Matlab *fileread* y *regexp*, que se complementan y permiten automatizar la lectura de archivos de texto. Los objetos correspondientes a cada log de irradiación tienen las siguientes características:

- Nombre del plan.
- Modo del plan (CONV o FLASH).
- Comentario.
- Profundidad de aire en la posición inicial.
- *Shift* de la posición.
- Tiempo de apertura de rendija (FLASH).
- Intensidad planeada.
- Intensidad real.
- Tiempo total de irradiación.
- Número de *spots*.
- Número de *shots* por *spot* (FLASH).
- Tiempo de exposición por *spot* (CONV).
- Tiempo total de irradiación.
- X, Y, Z (posiciones de cada *spot*).
- *Outliers* de movimiento.
- *Outliers* de tiempo de exposición.

En la Figura 4.3.1.1 se muestran dos fragmentos de logs de irradiación, uno CONV y otro FLASH, a partir de los cuales pueden identificarse todas las características del plan. Cada uno de los párrafos se corresponde a un *spot* de irradiación, de donde se identifica el movimiento del *stage* ($|\Delta x|$), el tiempo que tarda en moverse (t_m), el tiempo de exposición planeado para CONV (t_p), el número de *FLASH shots* (FS) y el tiempo de exposición registrado (t_r). El resto de características se obtienen del encabezamiento. Los algoritmos de análisis implementados en Matlab leen todos estos datos automáticamente y generan los mencionados objetos de logs (Github/.../readPlanLog.m) (Figura 4.3.2.1).

4. RESULTADOS

```

a)
>> Plan = readPlanLog('irrLog_2020_02_06_18_49_50')
Plan =
  struct with fields:
    Comment: [1x0 char]
    name: 'CONV Placa'
    mode: 'CONV'
    codFiltro: 'PP2capas'
    airDepthAtPos0: 4.6000
    absolut_Shift: [0 0 0]
    I: 0.0740
    I_planned: 0.0760
    Total_time: 133.9240
    numSpots: 20
    X: [20x1 double]
    Y: [20x1 double]
    Z: [20x1 double]
    t_s: [20x1 double]
    Movement_Outlier: [0x1 double]
    Shutter_Outlier: [2x1 double]

b)
>> Plan = readPlanLog('irrLog_2020_02_04_22_00_29')
Plan =
  struct with fields:
    Comment: [1x0 char]
    name: 'Plan de commissioning para FLASH'
    mode: 'FLASH'
    tRendija: 0.7500
    codFiltro: [1x0 char]
    airDepthAtPos0: 4.4000
    absolut_Shift: [-4.9440 -3.1470 0]
    I: 0.4500
    I_planned: 1
    Total_time: 85.0950
    numSpots: 12
    X: [12x1 double]
    Y: [12x1 double]
    Z: [12x1 double]
    t_s: [12x1 double]
    Nshots: [12x1 double]
    Movement_Outlier: 7
    Shutter_Outlier: [0x1 double]

```

Figura 4.3.2.1: a) Objeto del log de irradiación CONV “irrLog_2020_02_06_18_49_50”; b) objeto de irradiación FLASH “irrLog_2020_02_04_22_00_29”.

b. Control de calidad automatizado de logs

Con el objetivo de identificar posibles errores durante la irradiación, se ha desarrollado un estudio de control de calidad (QA, o *quality assurance*) a partir de los logs para individualizar los *spots* fallidos (*outliers*) y tener una herramienta útil de *commissioning*. Los posibles fallos pueden deberse a errores en el sistema de movimiento del *stage*, fallos en la apertura del obturador y errores en el procesamiento de la información por parte del sistema computacional. Las consecuencias de las fuentes de error pueden ser, en primer lugar, que el tiempo de exposición sea mayor o menor que el planeado, afectando al plan inicial de irradiación. La otra principal fuente de error es el movimiento de la *stage*, pudiendo retrasarse y afectar a la calidad de vida de las muestras celulares.

Los dos tipos de estudios de calidad se han realizado sobre el tiempo de movimiento de la *stage*, es decir, si ha tardado en llegar al *spot* de irradiación más de lo planeado; por otro lado, se ha estudiado si el obturador ha estado más o menos tiempo abierto del que debería según el plan de irradiación. Para ambos casos se ha implementado un estudio de residuos, sabiendo que tanto el tiempo de movimiento como el tiempo de exposición siguen una tendencia lineal con el módulo de la distancia recorrida y el tiempo de exposición planeado respectivamente.

b.1 QA Movimiento: El tiempo que tarda el *stage* en llegar a la posición de irradiación se ha analizado con el fin de determinar si ha cumplido el tiempo establecido. El tiempo de movimiento es lineal con la distancia recorrida. Es importante llevar a cabo este estudio porque las células tienen un tiempo de vida, y en el caso de que el sistema se retrase demasiado tiempo en alcanzar el *spot* de irradiación, las células podrían morir, volviéndose inservibles (Github/.../getMovementRegresion.m).

Se han agrupado todos los *spots* de todas las irradiaciones y se ha ajustado a una recta el tiempo de movimiento (t_m) con el módulo de la distancia recorrida ($|\Delta x|$) (Figura 4.3.2.2a). Se ha utilizado la función *isoutlier* de Matlab para discriminar los *spots* de irradiación que se han salido de dicha línea de tendencia (Ecuación 4.3.2.1) y, así, tener un ajuste con mayor bondad. Las líneas de tendencia para las irradiaciones son independientes del tipo de irradiación, da igual que sean CONV o FLASH.

$$T_m(s) = 1.00|\Delta x| + 0.56 \quad (4.3.2.1)$$

Es oportuno señalar que la ordenada en el origen del ajuste se corresponde con el tiempo de retraso originado por el procesamiento de la información del ordenador.

$$Residue^2(s) = (t_m(|\Delta x_i|) - T_m(|\Delta x_i|))^2 \quad (4.3.2.2)$$

Los *outliers* se han discriminado como el doble de la desviación estándar de los residuos al cuadrado (Ecuación 4.3.2.3 y Figura 4.3.2.2b). En cuanto a la problemática relacionada con el tiempo de vida de las células, el que los *outliers* estén por debajo de la recta no tendría por qué ser un inconveniente; sin embargo, podrían revelar un posicionamiento incorrecto, por lo que sigue siendo importante marcarlos como *outliers* y estudiarlos con detalle.

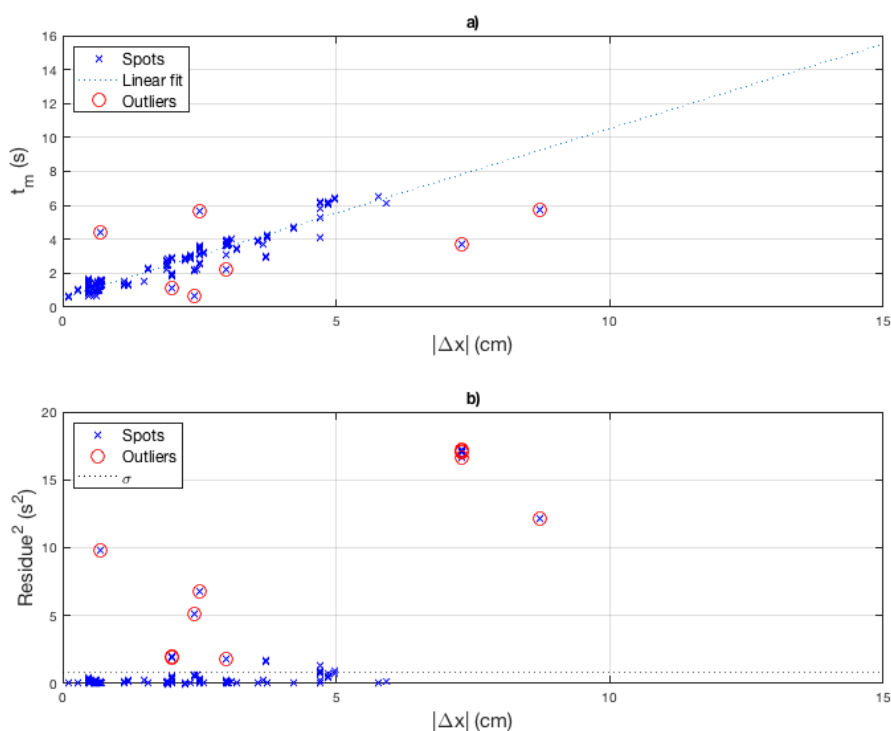


Figura 4.3.2.2: Estudio de calidad del movimiento del *stage*. a) Duración de los cambios de posición del *stage*; b) Estudio de residuos.

4. RESULTADOS

b.2 QA Tiempo de exposición: Los planes de irradiación CONV contienen el tiempo de irradiación planeado (t_p), que es el tiempo que el obturador debe permanecer abierto. Los logs, además, guardan el tiempo registrado de apertura (t_r), que es el tiempo real que se llega a irradiar. Debe señalarse que, al igual que ocurría con t_m , t_r es intrínsecamente mayor que t_p debido al retraso originado por el procesamiento de información computacional (nuevamente se corresponde con la ordenada en el origen del ajuste). Se ha hecho también un ajuste lineal y un estudio de residuos para determinar qué *spots* se han salido de la línea de tendencia (Ecuación 4.3.2.4) (Github/.../getConvTimeRegresion.m).

$$T_r^{CONV}(s) = 0.993t_p + 0.045 \quad (4.3.2.4)$$

$$Residue^2(s) = \left(t_r(t_{pi}) - T_r(t_{pi})\right)^2 \quad (4.3.2.5)$$

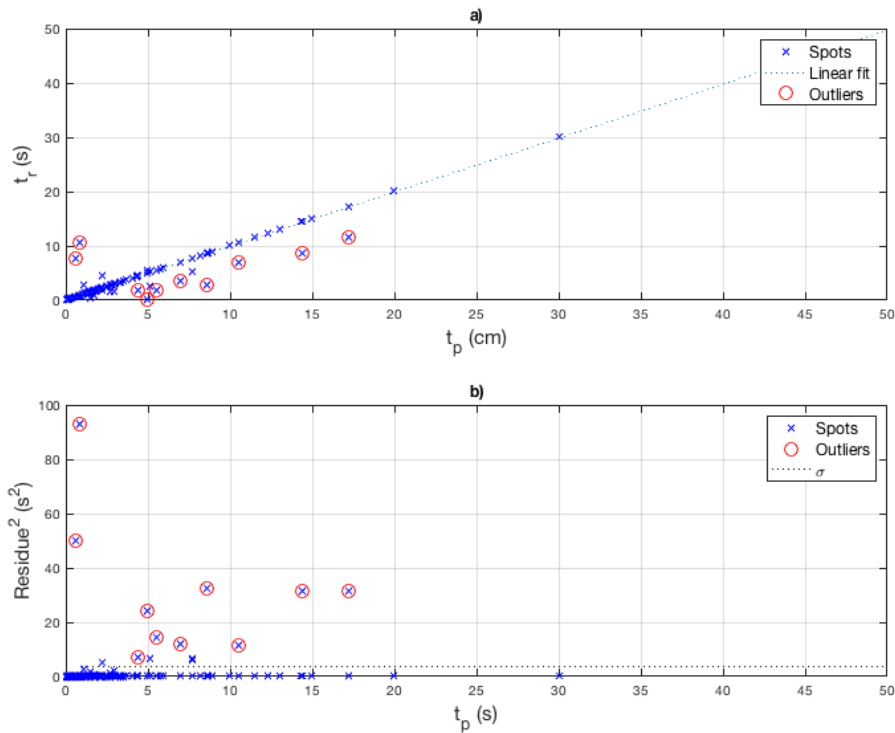


Figura 4.3.2.3: Estudio de calidad del tiempo de apertura del obturador para irradiaciones CONV. a) Tiempo frente a tiempo registrado; b) estudio de residuos.

En el momento en el que se ha redactado este TFM, el tiempo de apertura del obturador para irradiaciones FLASH se desconoce con precisión (está en proceso un estudio para medirlo con un plástico centelleador). Por esta razón, no se ha podido llevar a cabo un estudio de residuos y *outliers*. En un futuro se podría implementar de una manera sencilla, una vez conocido el tiempo de apertura del obturador. De todas maneras, sí se guarda el t_r , pudiéndose obtener una relación con el número de *FLASH shots* (FS) (Github/.../getFlashRegresion.m), y derivándose de aquí un tiempo total de 0.326 s por *shot* empleado en abrir y cerrar la rendija, más un tiempo de 10 ms de *overheads* de comunicación.

$$T_r^{FLASH}(s) = 0.326FS + 0.010 \quad (4.3.2.6)$$

4.3.3 Reconstrucción de dosis

Se ha programado un algoritmo que lee los objetos generados a partir de los logs (véase 4.3.2a), y mediante el algoritmo analítico (véase 4.2) se ha reconstruido la DD bidimensional. Esta herramienta, como ya se adelantó, permite reconstruir las DDs y así saber cuál ha sido la distribución real de dosis depositada y compararla con la planeada. Este algoritmo de reconstrucción todavía está sujeto a modificaciones debido a que no se ha completado la dosimetría del proyecto, desconociéndose con precisión, en el momento en el que se redacta este TFM, parámetros como por ejemplo el tiempo de exposición del obturador para irradiaciones FLASH o la eficiencia de las radiocrómicas, razón por la cual las reconstrucciones se han normalizado. Se han calculado DDs normalizadas para irradiaciones de los días 4 y 6 de febrero del 2020, ya que de esos días se ha hecho un estudio dosimétrico de las radiocrómicas y se conocen los polinomios ópticos (Tabla 4.3.3.1).

	i	A (mm/cm²)	B (mm/cm)	C (mm)
04/02/2020	X	0.0076 ± 0.0072	0.21 ± 0.12	-0.25 ± 0.46
	Y	0.0023 ± 0.0098	0.30 ± 0.16	-0.56 ± 1.71
06/02/2020	X	0.005 ± 0.030	0.26 ± 0.46	-0.27 ± 1.65
	Y	0.004 ± 0.017	0.28 ± 0.24	-0.37 ± 0.85

Tabla 4.3.3.1: Polinomios ópticos interpolados de medidas de irradiaciones experimentales en ambos ejes X e Y donde $\sigma_i = Az^2 + Bz + C$.

En la Figura 4.3.3.1 se muestran las DDs bidimensionales experimentales y reconstruidas de una irradiación de calibración a tasa de dosis CONV llevada a cabo el 4 de febrero. Se puede apreciar cada uno de los supuestos pocillos, irradiados cada uno con 9 *spots* (véase 3.4) (Figura 3.4.1). Cada uno de los pocillos tiene una intensidad de dosis diferente porque se han irradiado durante diferentes tiempos y a diferentes profundidades en aire. En la Figura 4.3.3.1 se aprecia una marca roja tanto en la radiocrómica como en la reconstrucción; esta marca se corresponde a un *spot* cuyo tiempo de irradiación fue incorrectamente grabado por el sistema de control, dando lugar a una infrairradiación. Un ejemplo del funcionamiento del sistema de detección de errores se muestra en la Figura 4.3.3.2 para una irradiación CONV del 6 de febrero. Esta irradiación sufrió un error de apertura del obturador: en dos *spots* programados para permanecer abiertos 7.003 s el obturador falló, abriéndose ~4 s (Figura 4.3.3.2e). El sistema ha detectado este error y ha marcado los *spots* fallidos (*Shutter_Outlier*) (Figura 4.3.3.2f). Este error ha supuesto que la DD registrada sobre el pocillo problemático en la radiocrómica (Figura 4.3.3.2a) haya diferido de la DD planeada (Figura 4.3.3.2c). Se ha señalado en color rojo la región fallida, pudiéndose apreciar en la Figura 4.3.3.2d la diferencia entre la DD planeada y la registrada, que se ha reconstruido por el AA (Figura 4.3.3.2b). Es necesario indicar que en la irradiación real sobre la radiocrómica (Figura 4.3.3.2a), en la zona suroeste, se irradió otro plan, superponiéndose con el plan de la irradiación aquí tratado. Se puede concluir que el sistema es capaz de leer los logs, detectar los errores debido al movimiento de la *stage* y de apertura del obturador, y que el AA reconstruye las DDs debidamente, lográndose a obtener las mismas distribuciones que las medidas experimentalmente.

4. RESULTADOS

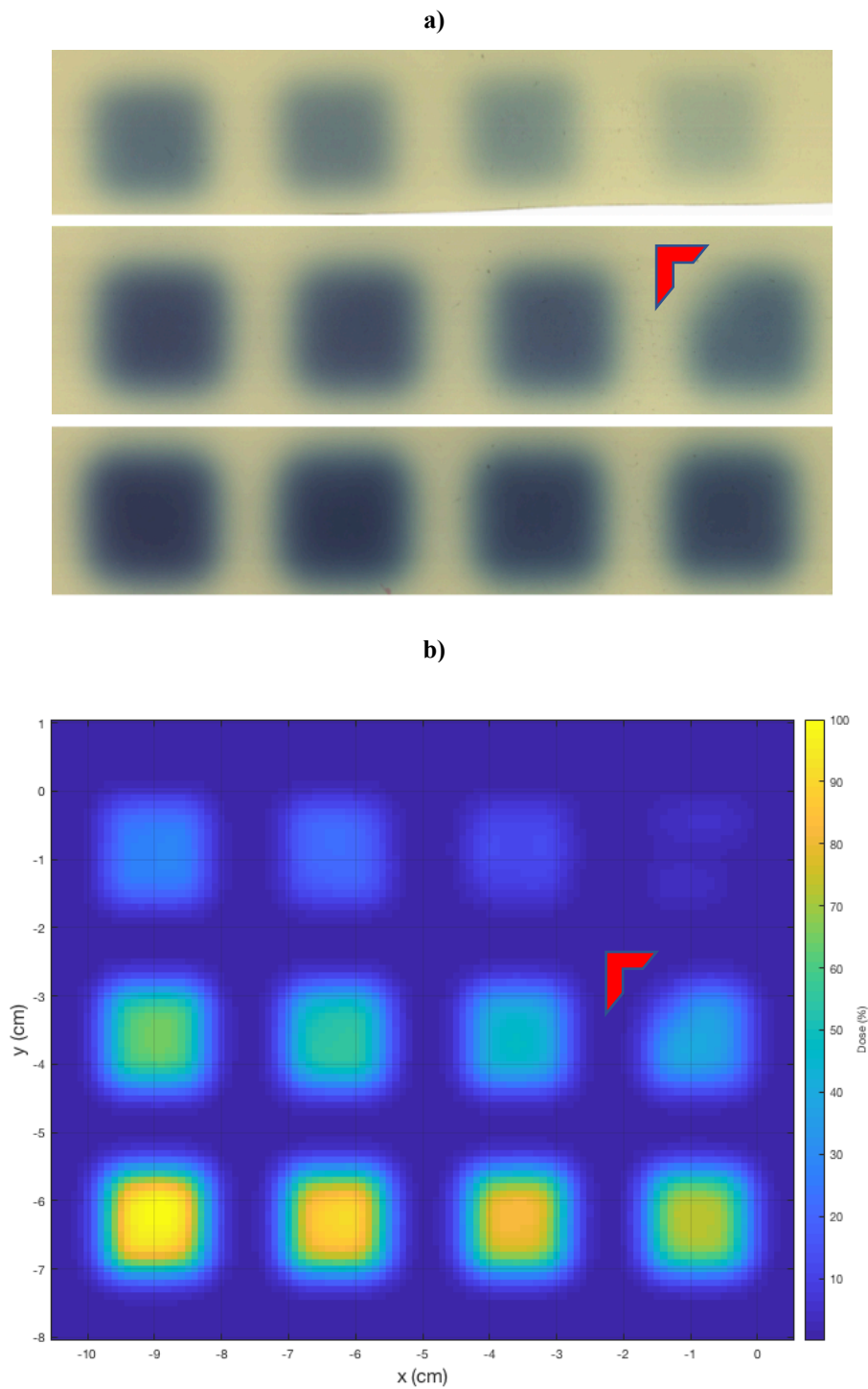


Figura 4.3.3.1: DDs bidimensionales de una irradiación de calibración CONV “irrLog_2020_02_04_11_49_53” del 4 de febrero de 2020. a) DD experimental medida sobre radiocrómica; b) DD reconstruida por el AA a partir del log de irradiación. Se ha señalado (ángulo rojo) una región no irradiada.

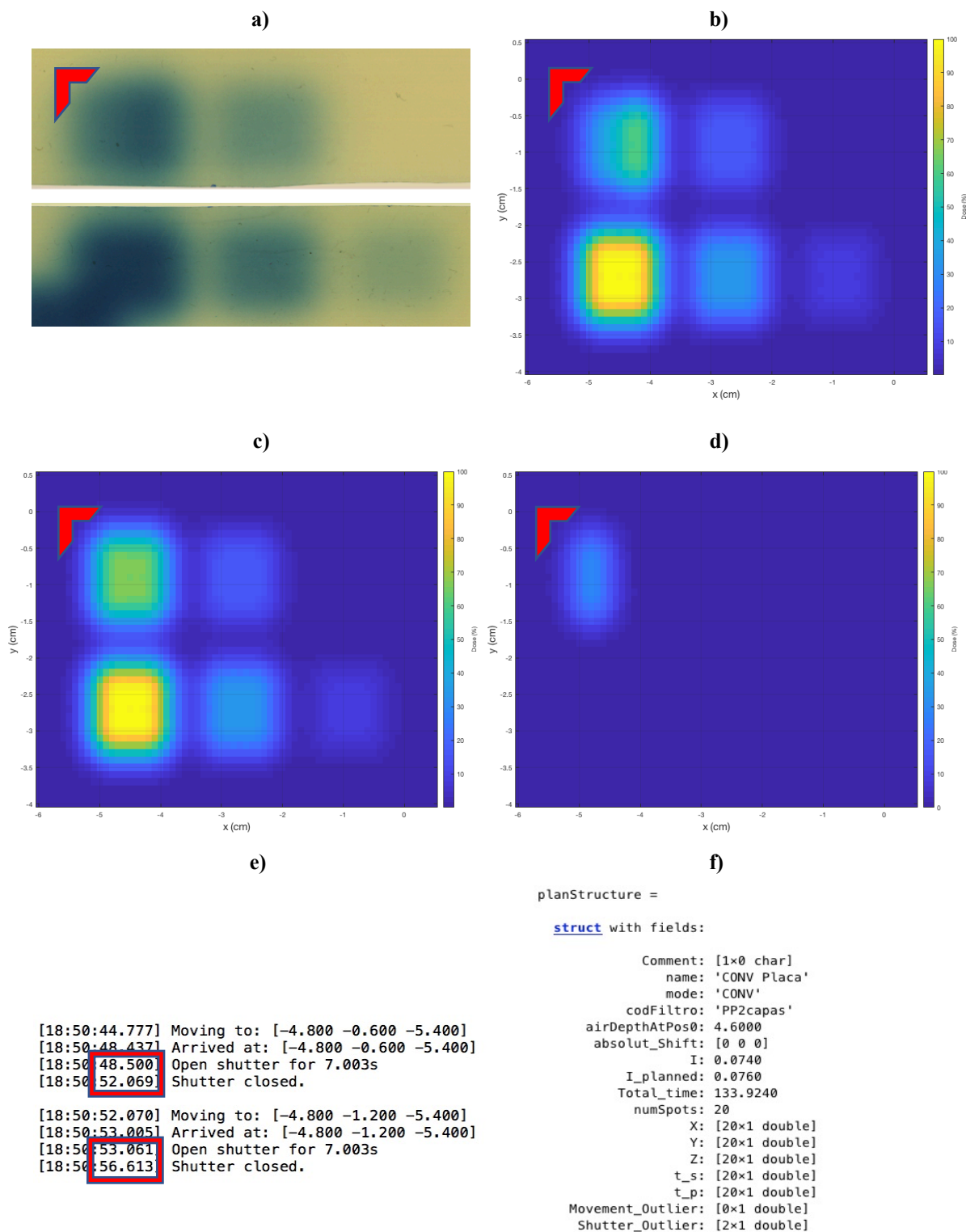


Figura 4.3.3.2: DDs bidimensionales de la irradiación CONV “irrLog_2020_02_06_18_49_50” del 6 de febrero de 2020. a) DD experimental medida sobre radiocrómica; la zona oscura en la esquina inferior izquierda corresponde con una irradiación anterior sobre la película y no es relevante para este estudio b) DD registrada normalizada reconstruida por el AA; c) DD normalizada planeada reconstruida por el AA; d) diferencia de DD entre la registrada y planeada normalizadas; e) fragmento del log de irradiación fallido (cuadrado rojo); f) objeto del log de irradiación. Se ha señalado la región errónea (ángulo rojo).

4.4 Bibliografía

[Humphries 2013]. Humphries, S., ed. 2013. *Principles of charged particle acceleration* (Newburyport: Dover Publications).

[Jaccard et al. 2017]. Jaccard, M., et al. 2017. “High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films”. *Medical Physics* 44.2, 725-735.

[Low et al. 1998]. Low, D. A., et al. 1998. “A technique for the quantitative evaluation of dose distributions”. *Medical Physics* 25.5, 656-661.

[Perl et al. 2012]. Perl, J., et al. 2012. “TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications”. *Medical Physics* 39.11, 6818-6837.

[Sánchez-Parcerisa et al. 2014]. Sánchez-Parcerisa, D., et al. 2014. “FoCa: a modular treatment planning system for proton radiotherapy with research and educational purposes”. *Physics in Medicine & Biology* 59.23, 7341.

CONCLUSIONES

Este trabajo de fin de máster se ha articulado en torno a un proyecto multidisciplinar, pues en él toman parte diferentes ramas de la ciencia, desde la física nuclear, hasta la medicina, la biología y la ingeniería informática. Dentro de la física se han tratado además diferentes especialidades: procesos de física nuclear, que sientan las bases de la radioterapia; electromagnetismo, con el tratamiento de los cuadrupolos; óptica de haces de partículas; y *big data*, con el tratamiento de datos de las simulaciones de Monte Carlo y la automatización de los logs de irradiación.

La protonterapia es una modalidad radioterapéutica, útil para tratar múltiples tipos de tumores, que permite conformar planes de tratamiento únicos, ya que los protones hacen su máximo de deposición de dosis al final de su recorrido. Los pacientes pediátricos se benefician particularmente de la protonterapia porque se encuentran en fase de crecimiento y pueden desarrollar futuras metástasis si son sometidos a radiación. Esta técnica requiere maquinaria a gran escala en comparación con las terapias de electrones y fotones, y necesita una inversión económica potente (como media, un tratamiento de protonterapia cuesta cuarenta mil euros). Todavía debe investigarse qué cánceres tendrían una mejor evolución si fuesen tratados con protones, y deberá hacerse también una estimación de la relación entre inversión y beneficio clínico para sopesar la conveniencia del tratamiento. Recientemente se han abierto en España las primeras instalaciones de protonterapia, y ha sido en este año 2020 cuando se han tratado los primeros pacientes.

La terapia FLASH ha supuesto una revolución en el campo de la investigación en radioterapia. La cantidad de artículos que se han publicado a finales de la década de 2010 ha ido incrementándose a un ritmo muy elevado, y numerosos investigadores procedentes de los campos de la física, la medicina, la biología y la ingeniería se han sumado a esta línea. La cuestión está, en el momento en el que se redacta este trabajo, en desentrañar qué proceso biológico desencadena el efecto flash. Los resultados muestran una relación entre la supervivencia de los tejidos, el nivel de oxigenación de las células, el tipo de las mismas –tumores o no tumores– y el LET del proyectil empleado. Esta cuestión sin resolver es más biológica que física y requiere de estudios *in vitro*. En cuanto al trabajo físico, hay que seguir profundizando en las condiciones de haz bajo las que se desencadena el efecto FLASH (dosis, tasa de dosis, duración de los pulsos...), tal y como ha hecho el grupo al que se adscribe este TFM a través de los experimentos realizados en el CMAM. En un futuro, además, será de gran interés el desarrollo de la combinación del pico de Bragg de los protones, que es lo que los diferencia del resto de partículas, con la terapia FLASH.

Las herramientas de cálculo de dosis para los protones de baja energía del CMAM, desarrolladas en este TFM, tienen el funcionamiento esperado y han mostrado ser útiles para su propósito. De este modo, el método iterativo de Monte Carlo que se ha implementado en TOPAS para obtener los parámetros desconocidos de la línea externa de microhaz del CMAM ha permitido estimar el *spread* inicial del haz y los campos magnéticos bajo los que operan los cuadrupolos focalizadores. Estos parámetros se han obtenido minimizando los residuos entre los *spreads* simulados y experimentales a valores por debajo de 0.1 mm, que es el tamaño del bineado. El procedimiento ha sido complejo debido al gran número de simulaciones que han debido ejecutarse, pero una vez optimizado el algoritmo de análisis, el sistema ha quedado automatizado y podrá emplearse para determinar futuras condiciones ópticas de la línea externa de microhaz del CMAM. Además, el hallazgo de una óptica simulada que reproduce medidas experimentales permitirá hacer futuras simulaciones para cálculos de LET, dosis, energía depositada sobre *scorers* situados a diferentes distancias. Para obtener con mayor precisión los parámetros de la óptica se tendrá que tener en cuenta el efecto *quenching* de las radiocrómicas, que implica imprecisión en las medidas de la

distribución de dosis con el recorrido de las partículas. Por otro lado, se ha concluido que TOPAS es un algoritmo de Monte Carlo eficiente para llevar a cabo este tipo de *comissioning* en el área de la investigación científica (no está diseñado para ser utilizado en casos clínicos reales).

El algoritmo analítico de cálculo de dosis que se ha implementado servirá en futuras campañas de experimentos en el CMAM para planificar los tratamientos y corroborar que las irradiaciones han seguido el tratamiento planeado. Las validaciones que se han hecho con las distribuciones de dosis de referencia obtenidas de simulaciones de Monte Carlo y de medidas experimentales demuestran que el algoritmo, dentro de los márgenes de incertidumbre expuestos en la sección 4.2, es capaz de calcular la pérdida de energía en aire hasta el *scorer* y que, con el pertinente polinomio óptico, el algoritmo es capaz también de reproducir la distribución gaussiana de dosis. En combinación con la automatización de la lectura de los logs de irradiación, se han podido reconstruir distribuciones de dosis de irradiaciones llevadas a cabo en el CMAM. Además, esta combinación ha servido para detectar los errores experimentales producidos por el sistema y discriminar así las regiones de dosis fallidas.

El trabajo se ha llevado a cabo en un momento de nuestra historia que no tiene precedentes: se hizo durante el confinamiento al que dio lugar la pandemia de covid-19. Si algo se espera que la sociedad aprenda de esta emergencia sanitaria es que la ciencia es necesaria y urgente, y que requiere de un apoyo social e institucional incondicional, pues es bien sabido que el proceso de aplicación de un descubrimiento científico es, por lo general, lento. Un claro ejemplo de ello es la terapia FLASH. Potenciar su investigación, mediante la colaboración entre diferentes grupos, y conseguir su aplicación en casos clínicos reales son, sin duda, objetivos de gran trascendencia en la lucha contra el cáncer y en el desarrollo de la ciencia.

APÉNDICE

* Todos los códigos de Matlab y TOPAS referenciados a lo largo del TFM se encuentran albergados en el repositorio remoto de Github <https://github.com/dsparcerisa/plan2D>.

E (MeV)	i	A (mm/cm²)	B (mm/cm)	C (mm)
1	X	0.1723 ± 0.0054	-0.0297 ± 0.0059	0.5037 ± 0.0013
	Y	0.163 ± 0.014	-0.023 ± 0.015	0.5017 ± 0.0032
2	X	0.04575 ± 0.00078	-0.0225 ± 0.0036	0.5070 ± 0.0028
	Y	0.04545 ± 0.00074	-0.0223 ± 0.0034	0.5058 ± 0.0026
3	X	0.02097 ± 0.00026	-0.0053 ± 0.0024	0.4993 ± 0.0033
	Y	0.0210 ± 0.00013	-0.0074 ± 0.0012	0.5007 ± 0.0016
4	X	0.01202 ± 0.00013	0.0040 ± 0.0020	0.4960 ± 0.0038
	Y	0.01200 ± 0.00014	0.0041 ± 0.0021	0.4952 ± 0.0042
5	X	0.00739 ± 0.00011	0.0158 ± 0.0027	0.4824 ± 0.0077
	Y	0.00744 ± 0.00011	0.0156 ± 0.0026	0.4844 ± 0.0074
6	X	0.00503 ± 0.00086	0.0258 ± 0.0029	0.459 ± 0.012
	Y	0.00500 ± 0.00011	0.0270 ± 0.0029	0.454 ± 0.012
7	X	0.003610 ± 0.000066	0.0336 ± 0.0027	0.422 ± 0.015
	Y	0.003617 ± 0.000066	0.0340 ± 0.0027	0.419 ± 0.015
8	X	0.002774 ± 0.000048	0.0383 ± 0.0023	0.386 ± 0.017
	Y	0.002760 ± 0.000046	0.0394 ± 0.0022	0.373 ± 0.016

Tabla A.1: Polinomios ópticos simulados en TOPAS para diferentes energías interpolados a lo largo de todo su recorrido en ambos ejes X e Y dónde $\sigma_i = Az^2 + Bz + C$.

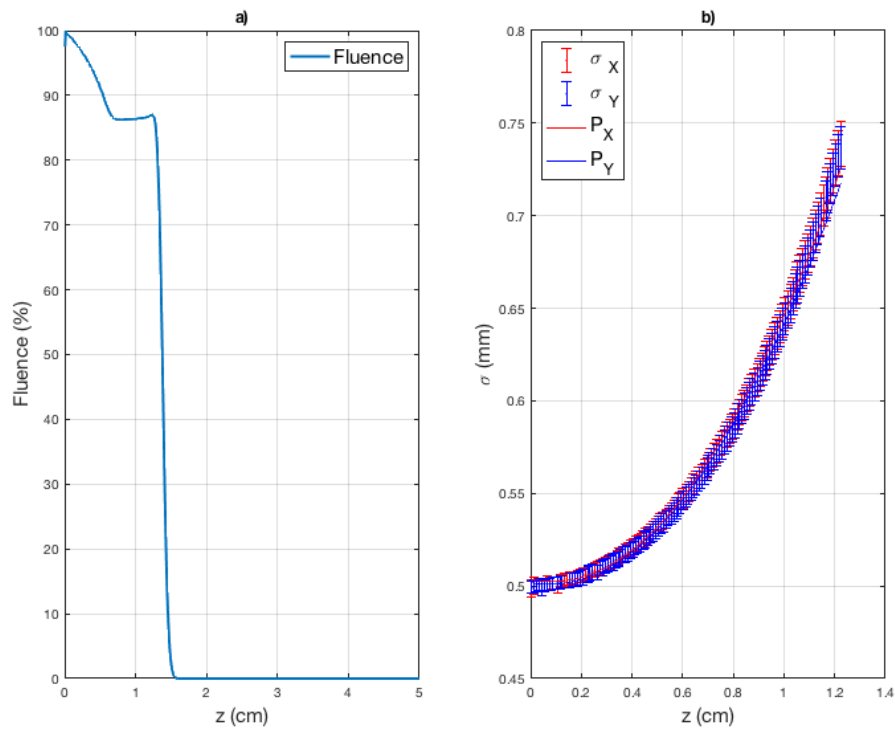


Figura A.1 Distribución de fluencia para 1 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo, con error debido a la imprecisión del bineado. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

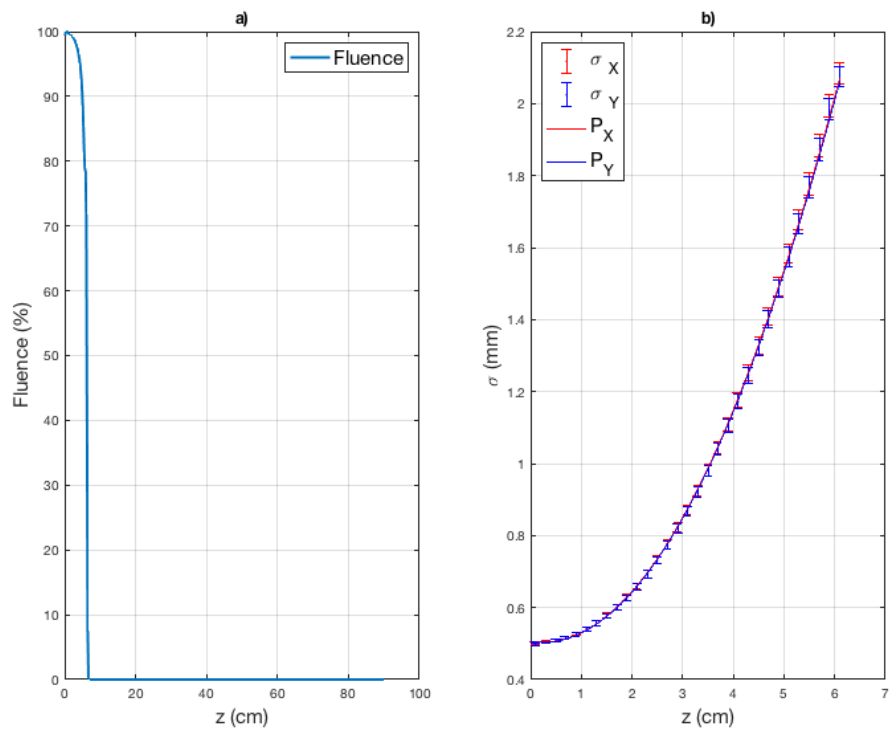


Figura A.2 Distribución de fluencia para 2 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

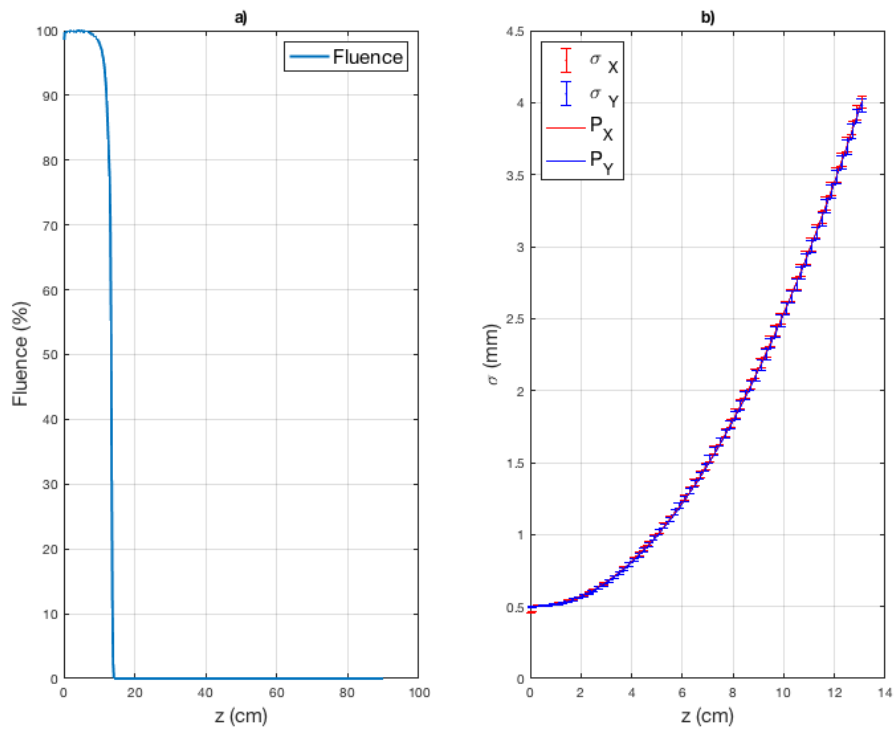


Figura A.3 Distribución de fluencia para 3 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

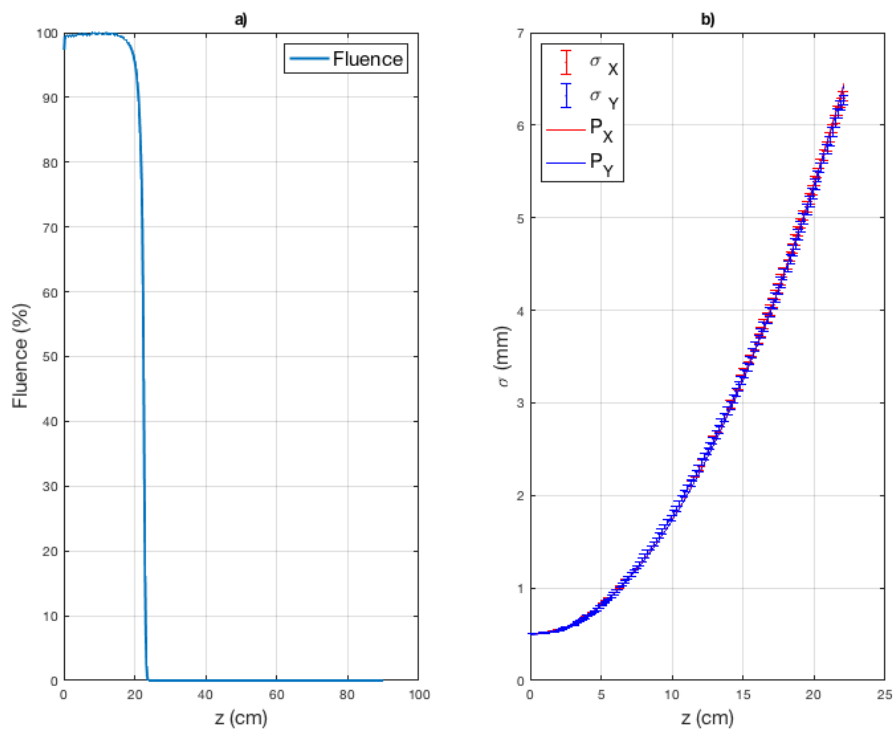


Figura A.4 Distribución de fluencia para 4 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

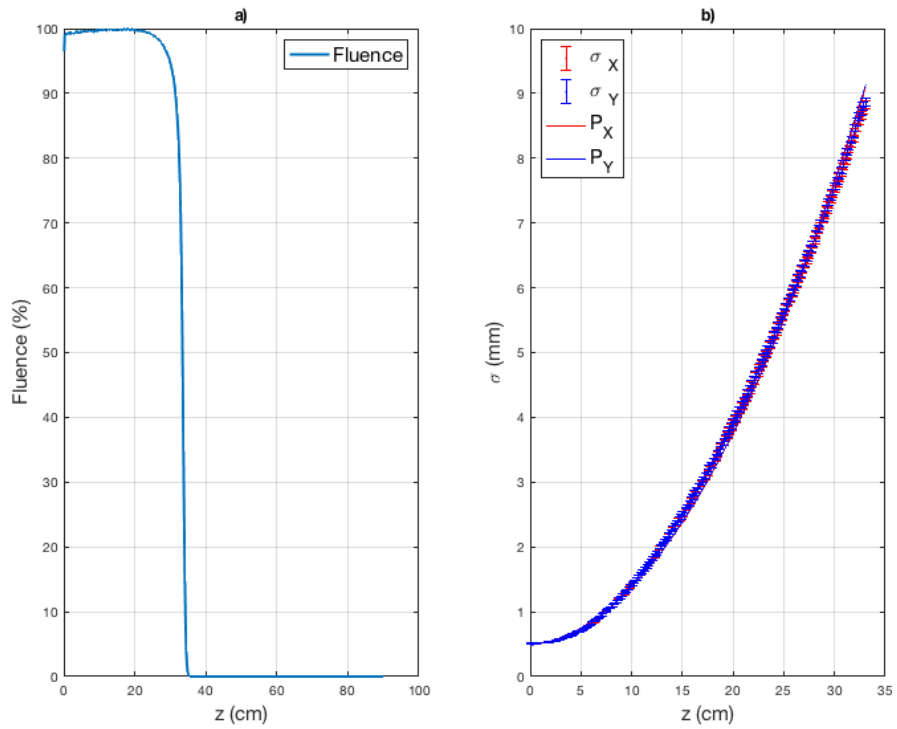


Figura A.5 Distribución de fluencia para 5 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

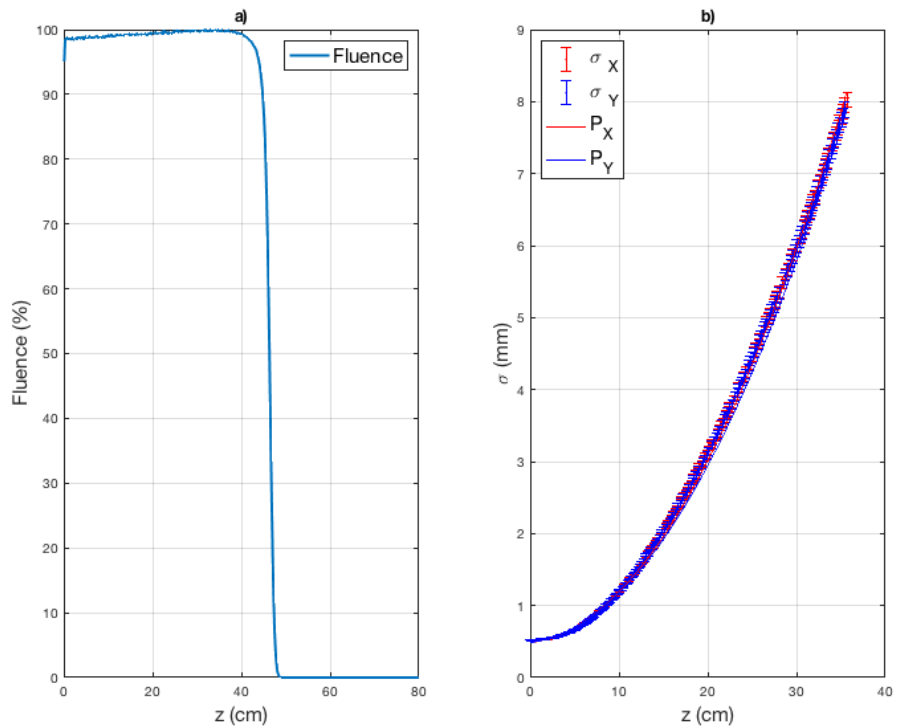


Figura A.6 Distribución de fluencia para 6 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

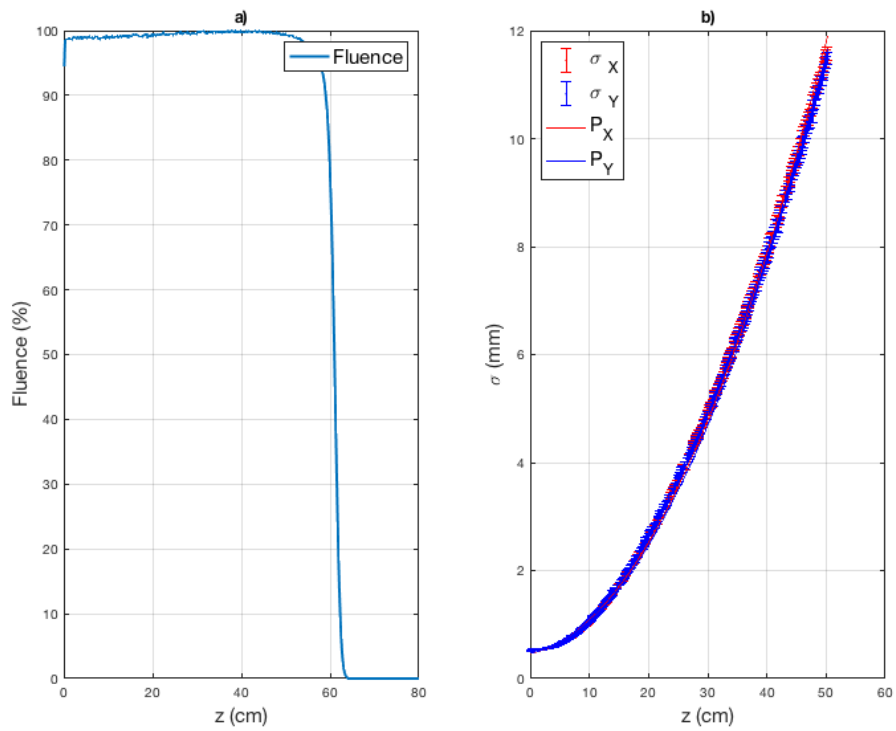


Figura A.7 Distribución de fluencia para 7 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

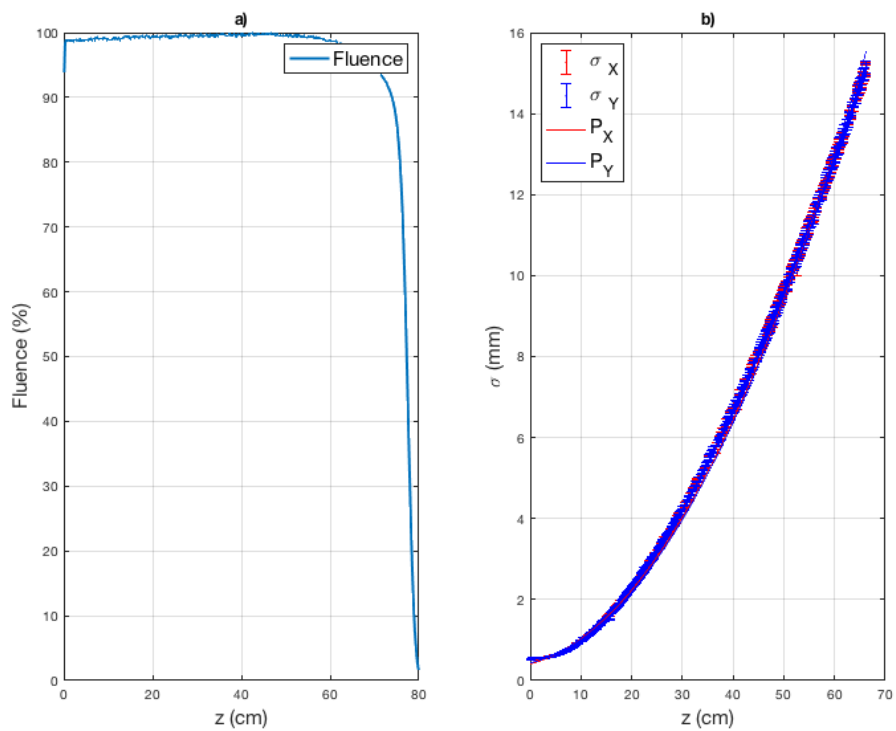


Figura A.8 Distribución de fluencia para 8 MeV. a) Distribución de fluencia a lo largo del rango normalizada al máximo. b) *Spreads* en los ejes X e Y en función del recorrido.

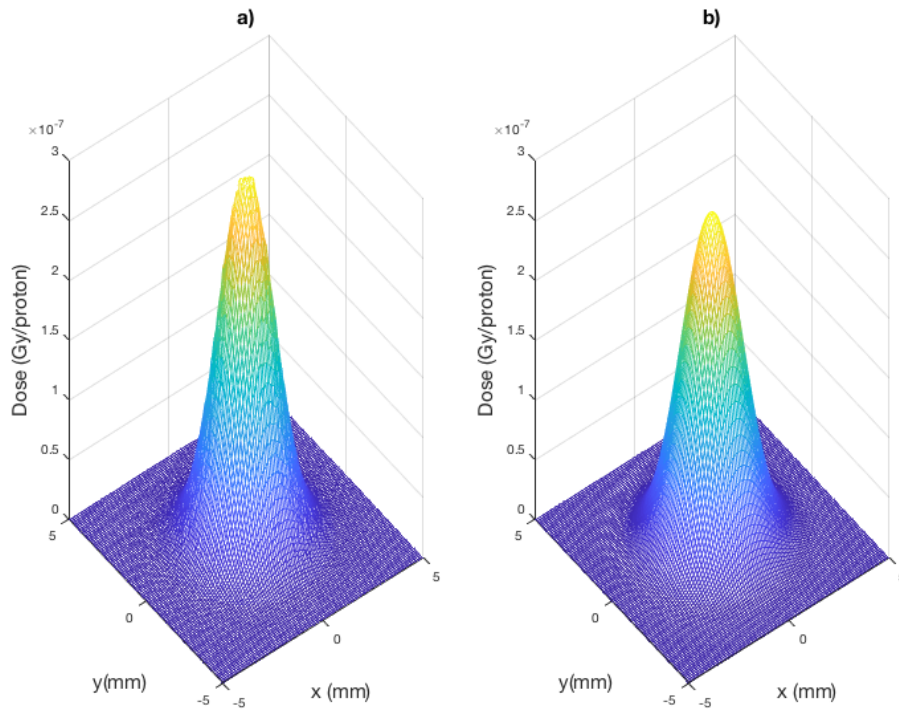


Figura A.9: DDs en *scorers* de agua irradiados con protones de 3 MeV a 6 cm de profundidad en aire. a) DD calculada por T; b) DD calculada por el AA.

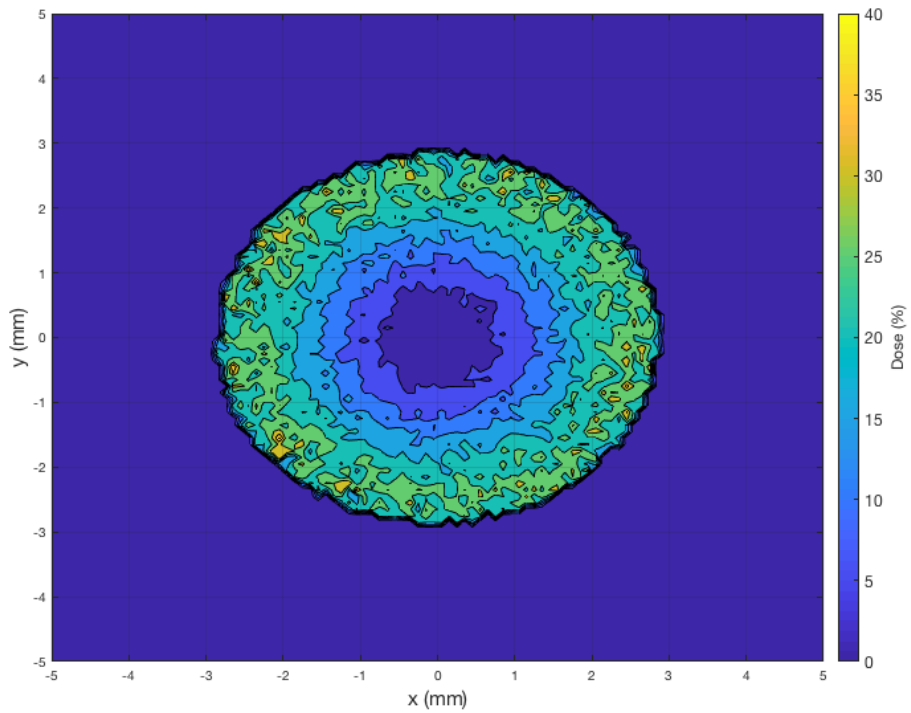


Figura A.10: Diferencia de DD en porcentaje entre T y AA sobre *scorer* de agua irradiado con protones de 3 MeV a 6 cm de profundidad en aire.

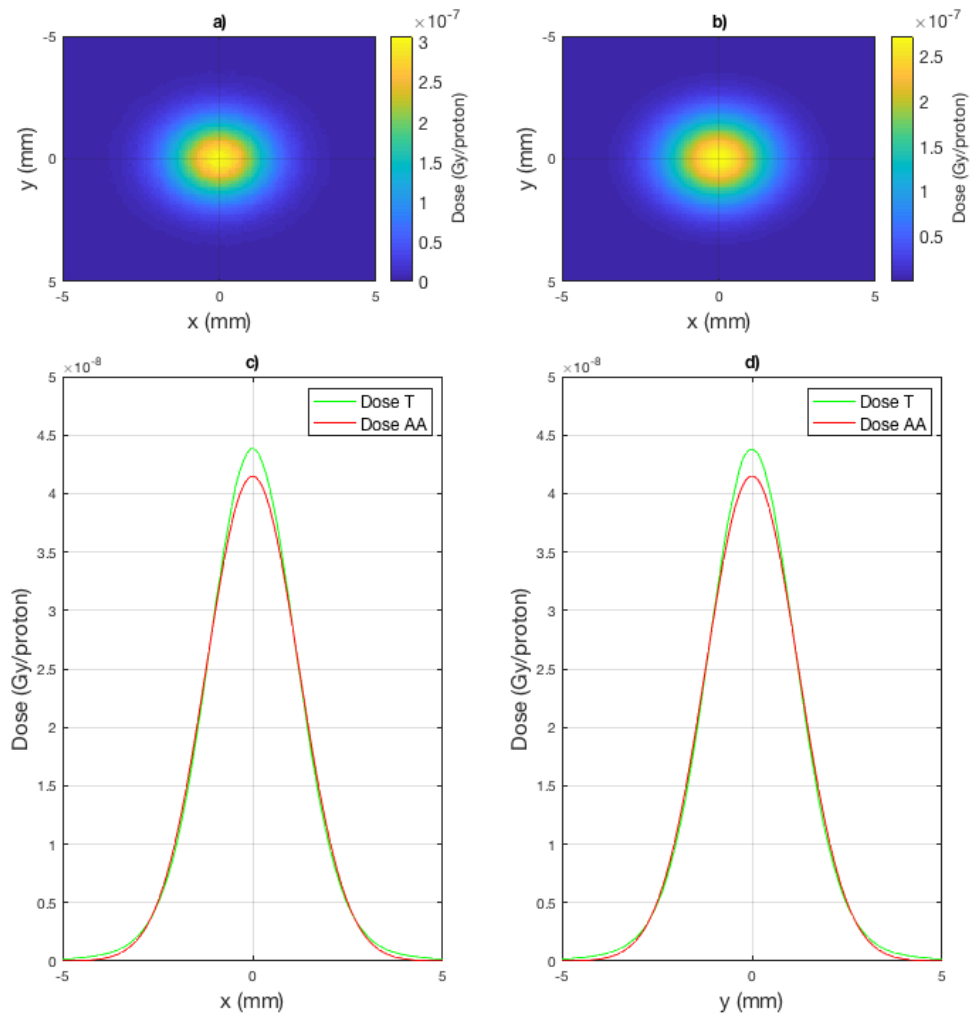


Figura A.11: Dosis en *scorers* de agua irradiadas con protones de 3 MeV a 6 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional calculada por T; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

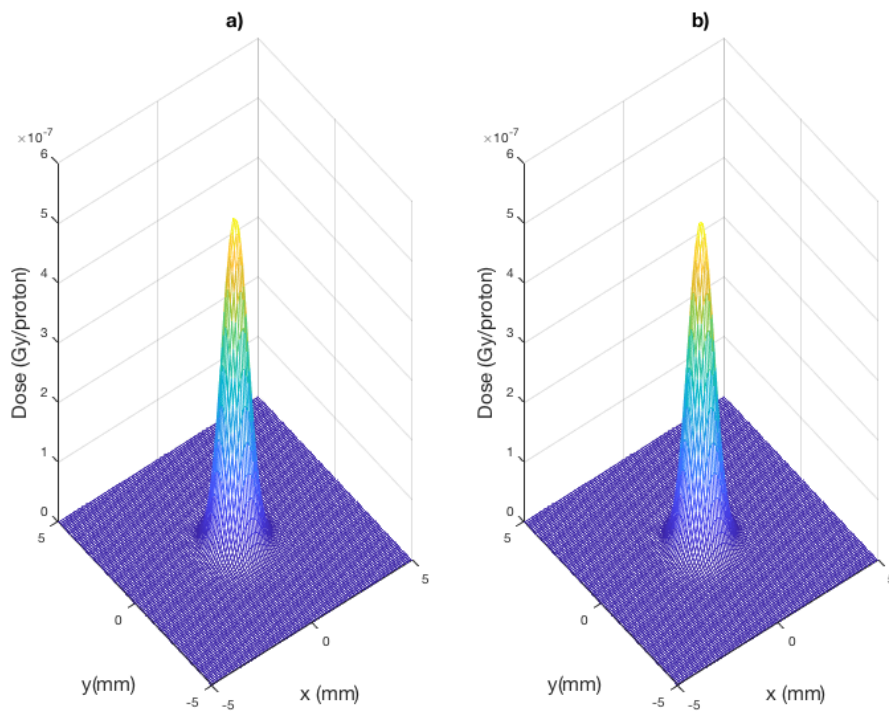


Figura A.12: DDs en *scorers* de agua irradiados con protones de 8 MeV a 2 cm de profundidad en aire. a) DD calculada por T; b) DD calculada por el AA.

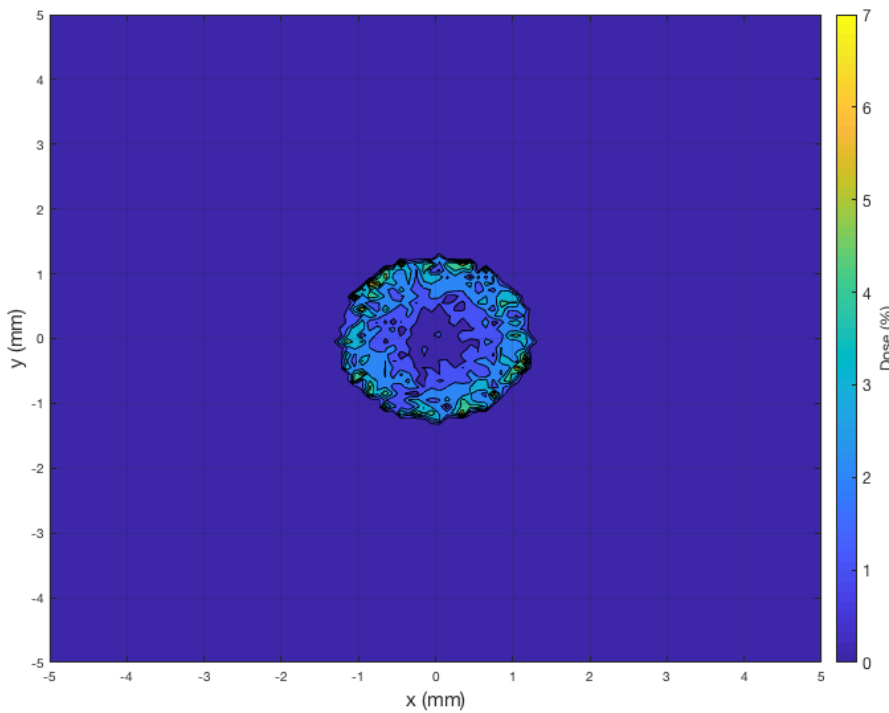


Figura A.13: Diferencia de DD entre T y AA sobre *scorer* de agua irradiado con protones de 8 MeV a 2 cm de profundidad en aire.

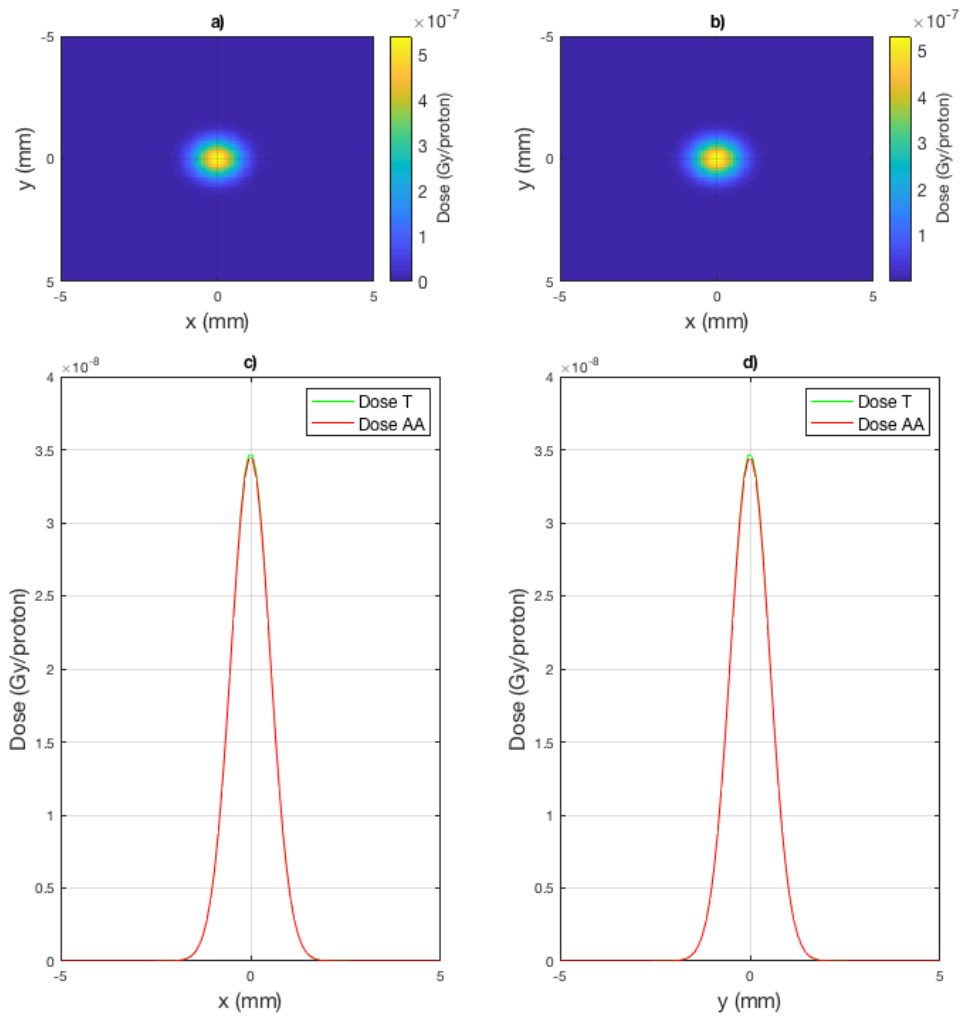


Figura A.14: Dosis en *scorers* de agua irradiadas con protones de 8 MeV a 2 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional calculada por T; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

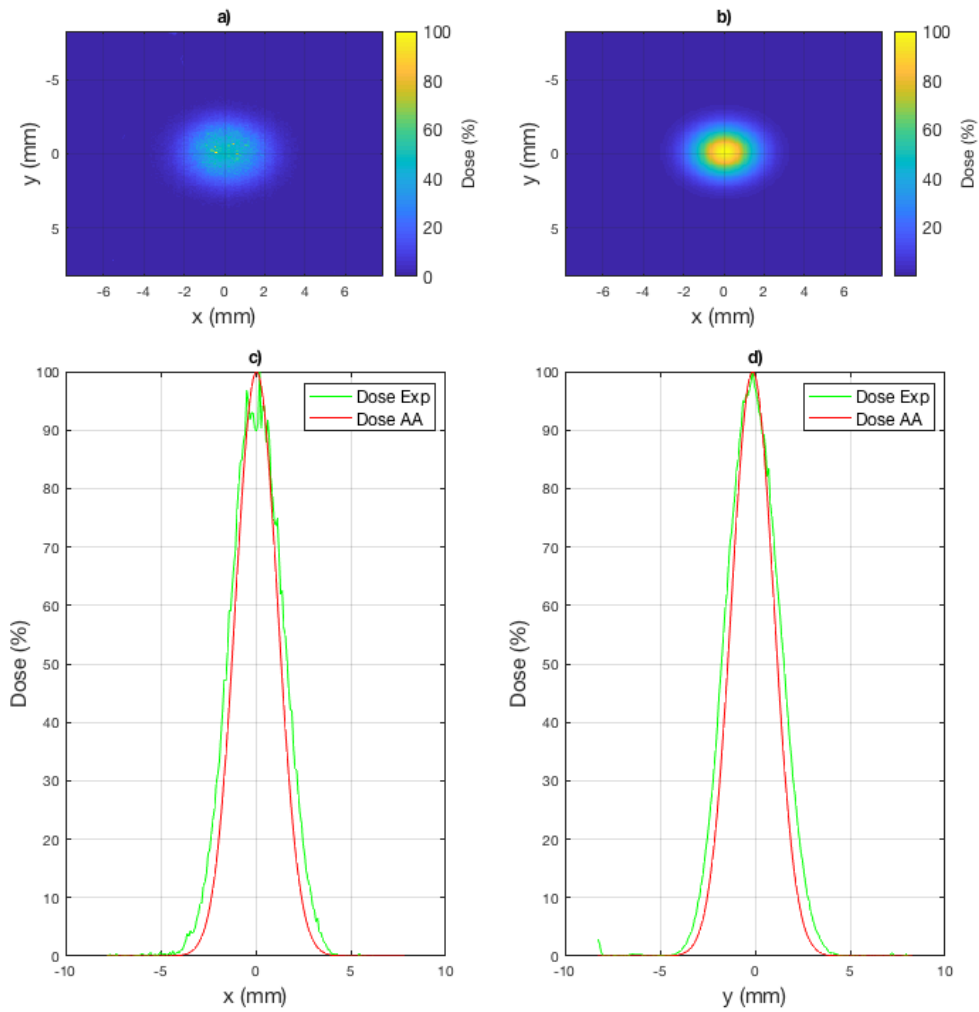


Figura A.15: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómica EBT3 irradiada con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 4.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

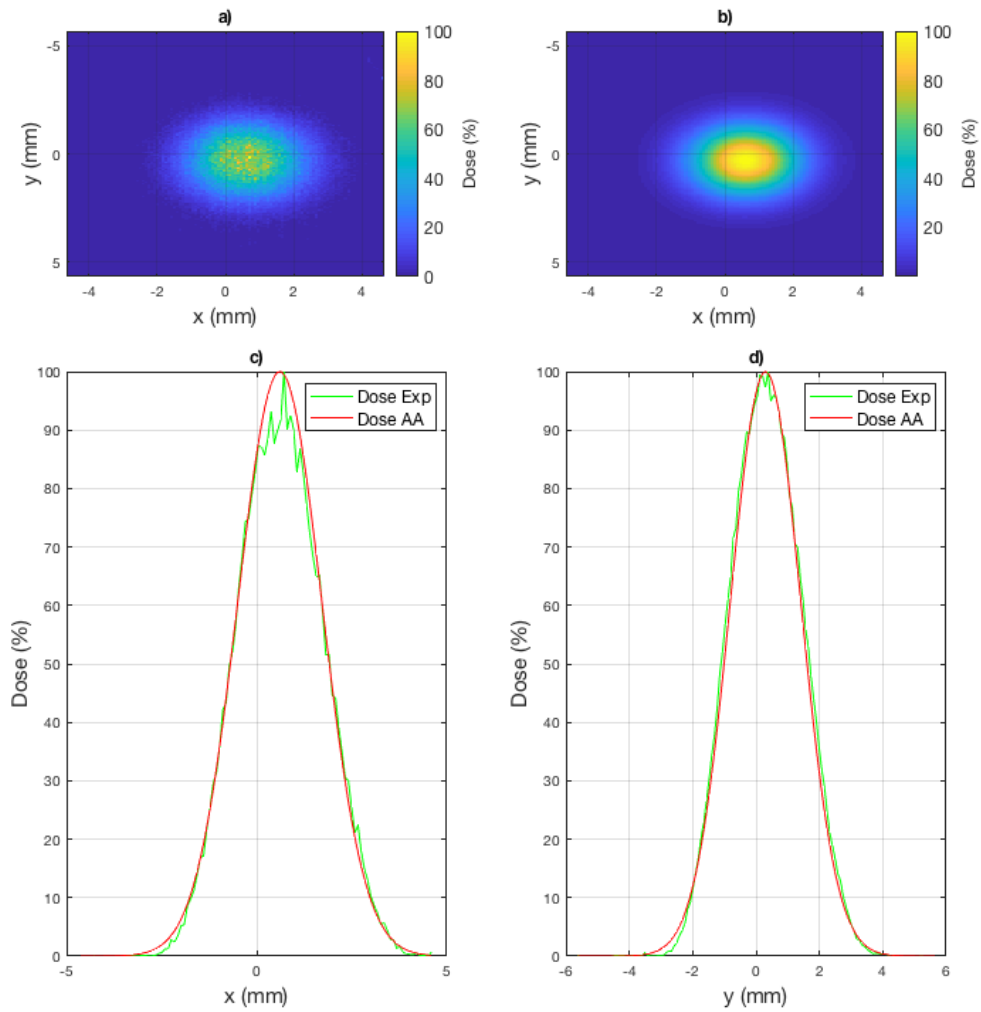


Figura A.16: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con CONV con un haz de protones de 3 MeV a 4.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

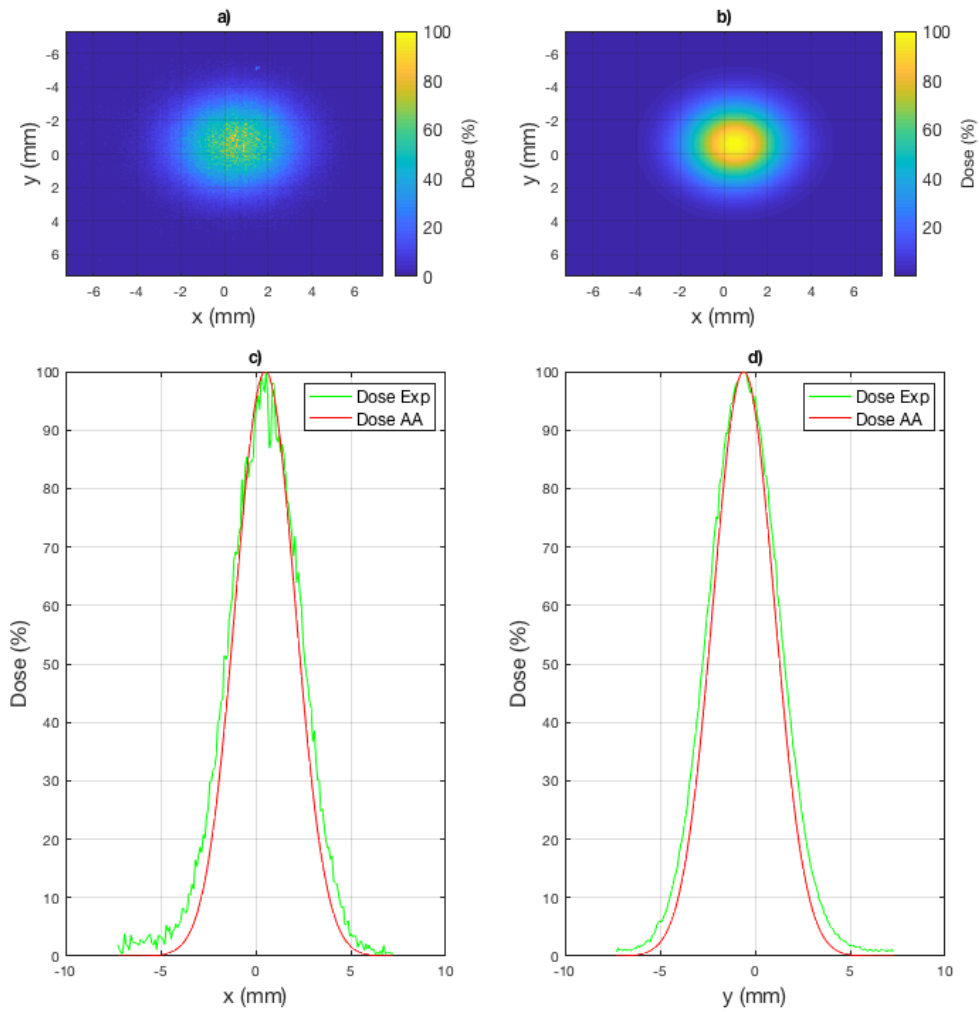


Figura A.17: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 6.4 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

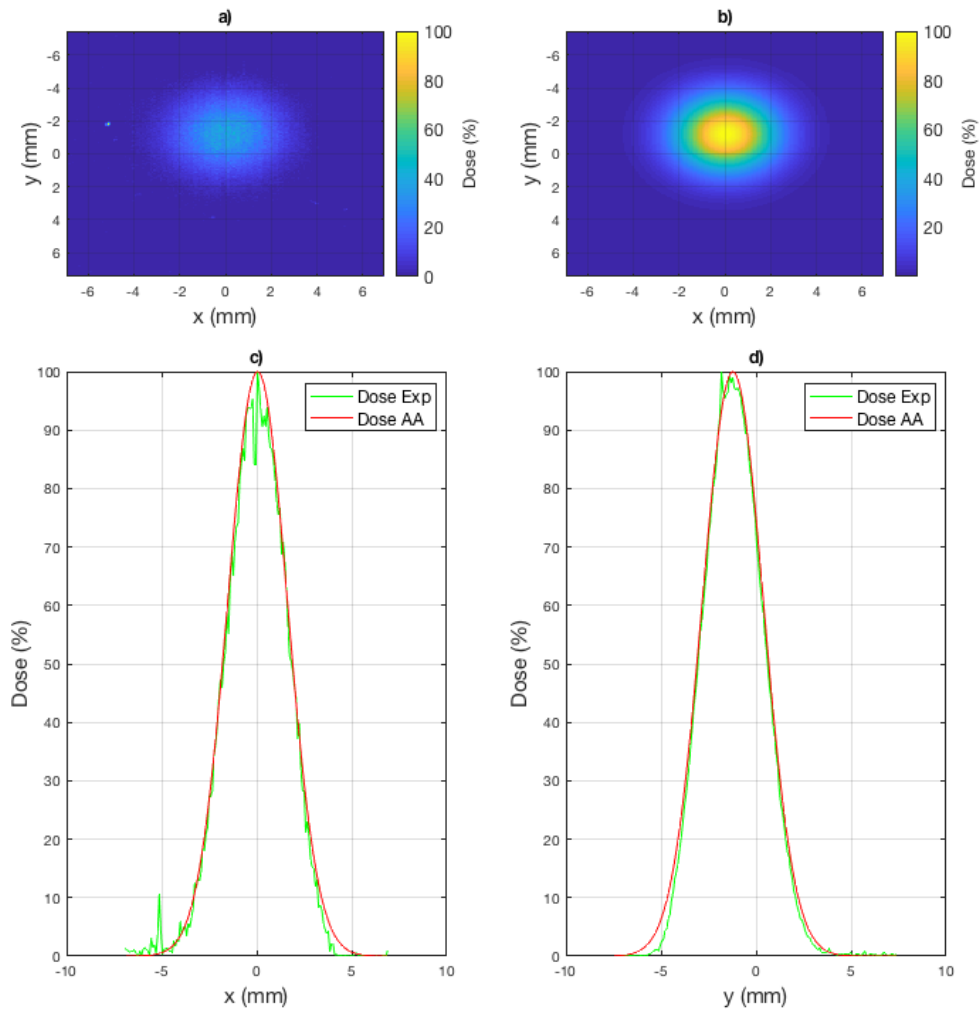


Figura A.18: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con CONV con un haz de protones de 3 MeV a 6.4 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

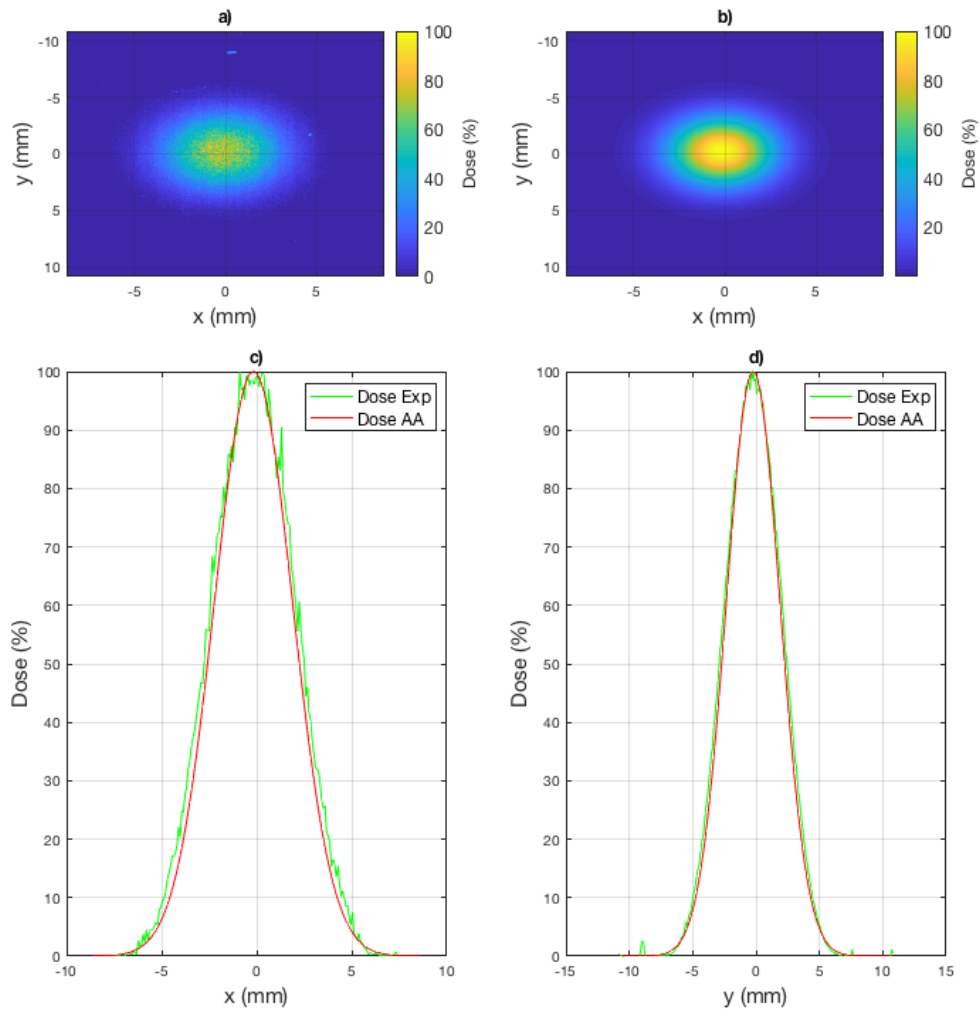


Figura A.19: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocromicas EBT3 irradiadas con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 7.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

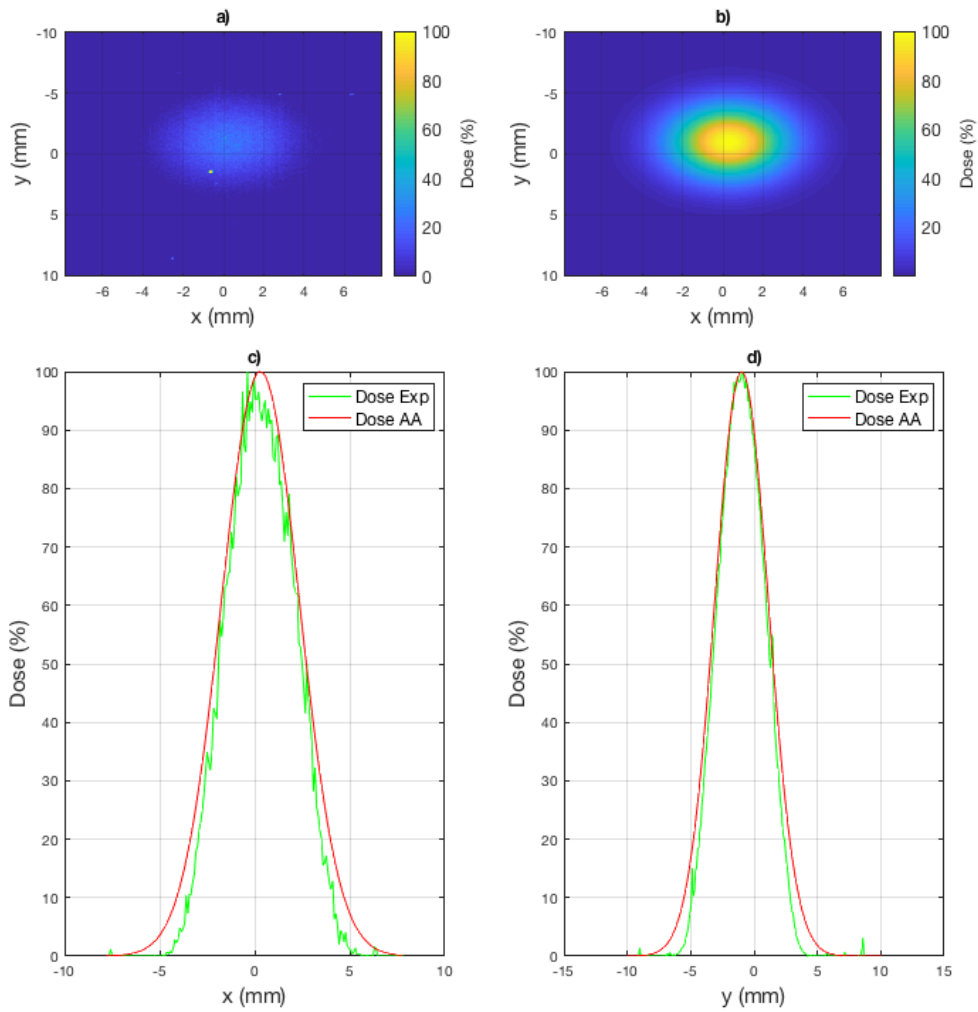


Figura A.20: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con CONV con un haz de protones de 3 MeV a 7.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

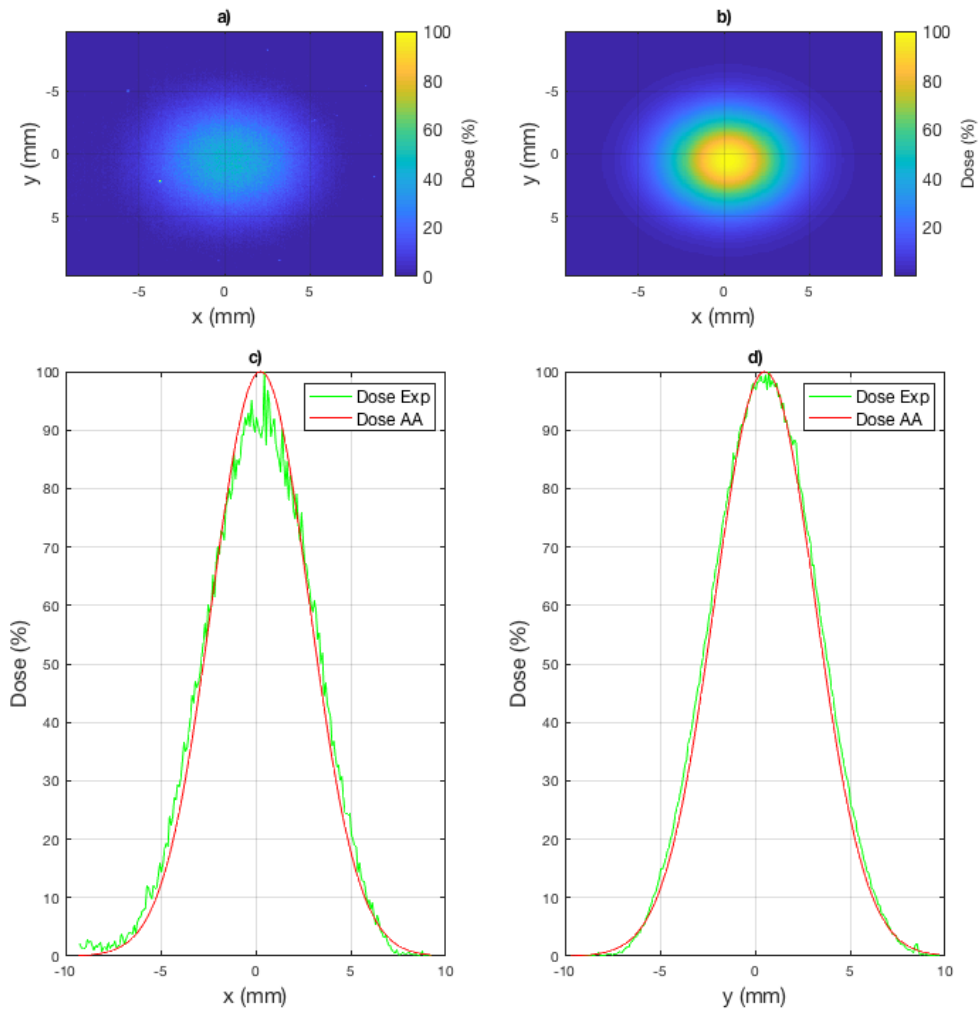


Figura A.21: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocromicas EBT3 irradiadas con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 9.4 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

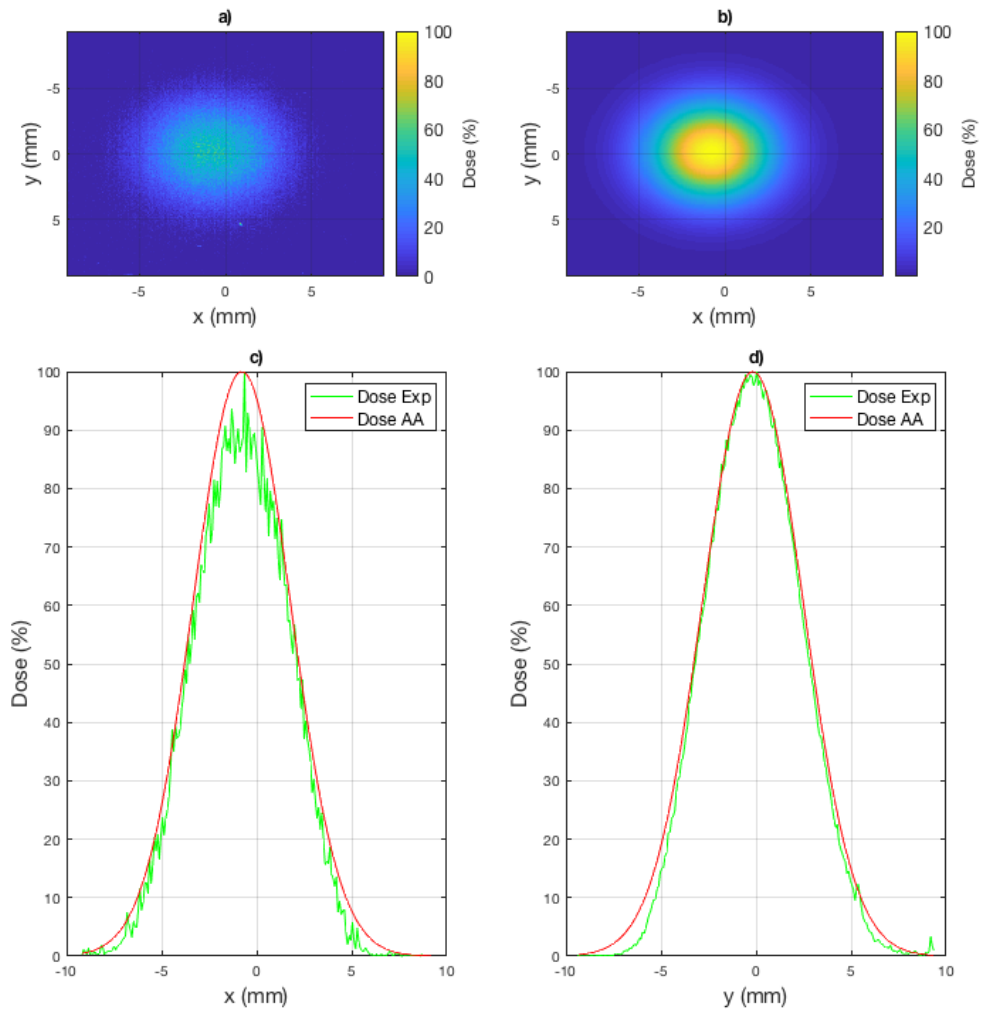


Figura A.22: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con CONV con un haz de protones de 3 MeV a 9.4 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

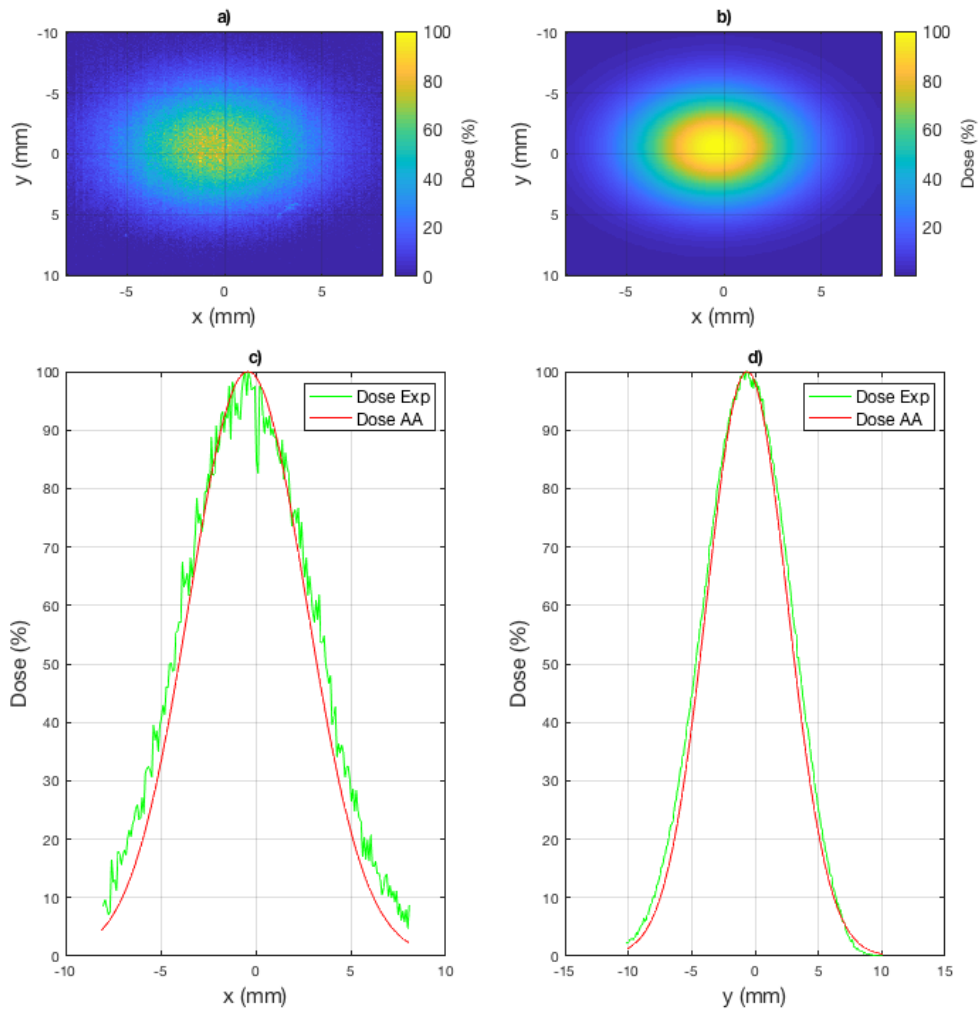


Figura A.23: DDs normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con FLASH con un haz de protones de 3 MeV a 10.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.

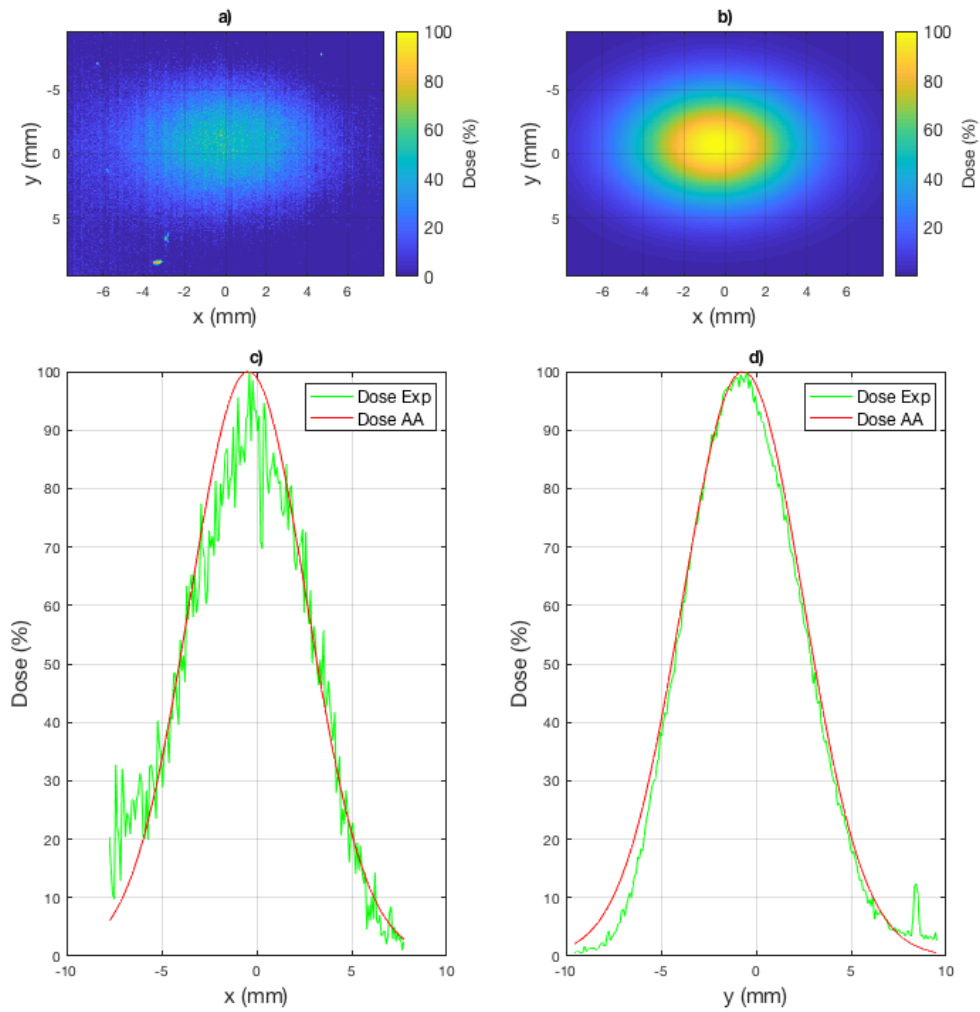


Figura A.24: DD normalizadas al máximo de deposición de dosis en radiocrómicas EBT3 irradiadas con CONV con un haz de protones de 3 MeV a 10.9 cm de profundidad en aire. a) DD bidimensional experimental; b) DD bidimensional calculada por el AA; c) DDs en el eje X; d) DDs en el eje Y.