

FÍSICA DE LA RADIOTERAPIA

Mauro Valente^{1,2,3,4*}

¹ Instituto de Física E. Gaviola - CONICET, Buenos Aires; Argentina

² FaMAF - Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba; Argentina

³ Departamento de Ciencias Físicas - Universidad de La Frontera, Temuco; Chile

⁴ Centro de Física e Ingeniería en Medicina - CFIM, UFRO, Temuco; Chile

Segundo Semestre - Año Académico 2024



Magister en Física Médica

Departamento de Ciencias Físicas - Universidad de la Frontera

* Contacto e-mail: valente@famaf.unc.edu.ar , URL: <http://liifamirx.famaf.unc.edu.ar/>

Prefacio

El libro *FÍSICA DE LA RADIOTERAPIA* es un compendio de notas preparadas originalmente durante 2009, para el curso del programa de Magíster en Física Médica de la Universidad de la Frontera; Temuco, Chile.

Durante los años entre 2010 y 2023 fueron revisadas, mejoradas y complementadas para su utilización en la edición 2022 del curso programado en el magíster.

Actuaron como revisores de la versión original la MSc. Daniela Lanz, y como colaborador a partir de la edición 2011 el Dr. Francisco Malano, a quienes se agradece muy especialmente por su valiosa contribución. También se valoran y agradecen particularmente las sugerencias por parte del Mg. Ramón Elías durante su cursado en la versión 2010. A partir de la edición 2022, con la motivación de robustecer y complementar el abanico temático, se incorpora al escrito un módulo sobre terapia con iones, con particular énfasis en protonterapia

Creación original, elaboración original y redacción completa por Mauro Valente, PhD.

Tabla de Constantes físicas

Cantidad	Símbolo	Valor
Número de Avogadro	N_A	$6,0221415 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
Velocidad luz en vacío	c	$1,60217653 \cdot 10^{-19} \text{ C}$
Masa del electrón	m_0, m_e	$9,1093826 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$
Carga del electrón	e, q_e	$6,58211915 \cdot 10^{-16} \text{ eVs}$
Energía en reposo de electrón	$m_e c^2$	$510,998918 \text{ keV}$
Radio clásico del electrón	$r_e \equiv q_e^2 / (m_e c^2)$	$2,817940325 \cdot 10^{-15} \text{ m}$
Constante de estructura fina	$\alpha \equiv q_e^2 / (\hbar c)$	$1/137,03599911$
Radio de Bohr	$a_0 \equiv \hbar^2 / (m_e q_e^2)$	$0,5291772108 \cdot 10^{-10} \text{ m}$

Tabla de Conversión de Unidades dosimétricas

Cantidad	Unidad SI	Unidad tradicional
Actividad	$1 \text{ Bequerel } [Bq]$	$2,703 \cdot 10^{-11} \text{ Curie } [Ci]$
Energía	$1 \text{ Joule } [J]$	$6,242 \cdot 10^{18} \text{ electronVolt } [eV]$
Dosis Absorbida	$1 \text{ Gray } [Gy]$	$100 \text{ rad } [rad]$
Exposición	1 C/kg_{aire}	$3876 \text{ Roentgen } [R]$
Dosis Equivalente	$1 \text{ Sievert } [Sv]$	$100 \text{ rems } [rem]$

Índice

1.. Medidas, interacción y transporte de radiación	7
1.1.. Transporte de radiación e interacciones	7
1.2.. Magnitudes y unidades	10
1.3.. Definiciones básicas para transporte y dosimetría	10
1.3.1.. Fluencia y tasa de fluencia de fotones, Kerma y exposición	10
1.4.. Teoría de la Cavity de Bragg-Gray	12
1.5.. Equilibrio electrónico	13
1.6.. Dosis en aire y dosis en medio material	14
1.7.. Ejercitación del Capítulo I	15
2.. Terapia con haces de electrones	17
2.1.. Introducción	17
2.1.1.. Interacciones de electrones: Repaso	17
2.1.2.. Colisiones Inelásticas	18
2.1.3.. Emisión por Bremsstrahlung	19
2.2.. Poder de Frenado y Modelo CSDA	20
2.3.. Fuentes virtuales en haces de electrones	21
2.4.. Rango de electrones	22
2.5.. Dosis en profundidad para haces de electrones	23
2.6.. Especificación de la energía del haz de electrones	24
2.6.1.. Perfiles laterales de campo de electrones	25
2.6.2.. Planicidad y Simetría	26
2.6.3.. Curvas de isodosis de electrones	26
2.6.4.. Conformación de campos de electrones	27
2.7.. Correcciones al cálculo de dosis para electrones	27
2.7.1.. Contornos irregulares con electrones	27
2.7.2.. Presencia de Inhomogeneidades con electrones	28
3.. Terapia con haces de protones: Interacciones de protones con la materia	30
3.1.. Introducción	30
3.2.. Stopping power de iones	30
3.2.1.. Regla de Bragg-Kleeman	34
3.2.2.. Rango de partículas cargadas	34
3.3.. Depósito de energía de haces de protones	37
3.4.. Dosis en profundidad: Protones versus fotones	38
4.. Terapia con haces de protones: bases clínicas	40
4.1.. El concepto de protonterapia	40
4.2.. Tecnología para protonterapia	41
4.2.1.. Componentes de control del haz de protones	42
4.2.2.. Suministro de la dosis en protonterapia	43
4.3.. Indicaciones clínicas de la protonterapia	44
4.3.1.. Tumores infantiles	44

4.3.2.. Melanoma uveal	45
4.3.3.. Cordomas, condrosarcomas y tumores cerebrales	45
4.3.4.. Cáncer de cabeza y cuello	46
4.4.. Ejemplos dosimétricos de protonterapia	46
5.. Principios de radiobiología en protonterapia	51
5.1.. Transferencia lineal de energía	51
5.2.. Características radiobiológicas de los protones	51
5.3.. Rendimiento radiobiológico comparativo entre protones y fotones	52
6.. Dosimetría numérica con método Monte Carlo	54
6.1.. Introducción al método Monte Carlo	54
6.2.. Método de aceptación/rechazo aplicado al cálculo del número π	55
6.3.. Generalidades sobre los códigos PENELOPE y FLUKA	55
6.4.. Ejemplos de simulación Monte Carlo en física médica	56
6.4.1.. Rendimiento en profundidad de un haz de electrones de uso clínico	56
6.4.2.. Comparación entre haces de electrones de uso clínico de diferente energía nominal	56
6.4.3.. Perfiles on-axis de dosis en profundidad para haces de protones . . .	56
6.4.4.. Ejemplo de dosimetría numérica a nivel paciente-específico	56

MÓDULO I

Medidas, interacción y transporte de radiación

1.. Medidas, interacción y transporte de radiación

El capítulo 1. está dedicado a realizar la introducción a los contenidos que se desarrollarán durante el curso, haciendo hincapié en los objetivos, necesidad y utilidad del curso y también se incluye un breve repaso de conceptos básicos ya introducidos previamente en otros cursos de formación. Se expone una breve introducción a los conceptos básicos sobre cantidades involucradas en dosimetría de radiaciones así como consideraciones sobre los principios y teorías de las cuales derivar las cantidades dosimétricas así como las condiciones que deben satisfacerse para la validez de los modelos.

1.1.. Transporte de radiación e interacciones

Para facilitar la exposición, se iniciará el desarrollo en términos de las propiedades de haces de fotones. La generalización a otro tipo de radiación es posible incorporando las particularidades de cada caso, pero conceptualmente el desarrollo es análogo. Sin embargo, cuando corresponda, se hará mención explícita a situaciones específicas que requieran tratamiento particular para otro tipo de radiación.

El principio básico para estudiar los efectos de la interacción de la radiación con la materia, requiere describir el modo en que se transfiere y absorbe energía del haz al medio material. El transporte de partículas en un medio material está descrito por la ecuación de transporte de Boltzmann, que vincula la fluencia de energía emitida por una fuente con las propiedades físicas del medio irradiado de modo que puedan determinarse los mecanismos por los que la energía es impartida y depositada (difundida) en el material.

La ecuación de transporte de radiación de Boltzmann representa, en términos matemáticos, una ecuación integro-diferencial de difusión. A continuación se realiza una breve exposición del formalismo de Boltzmann, con el fin de completitud, pero no se trata de un argumento que requiera especial profundización para los objetivos de este curso.

Existen diferentes maneras en que se produce la interacción entre el haz incidente y el medio irradiado. La probabilidad de que ocurra una interacción de un cierto tipo está físicamente determinada por la sección eficaz σ_j , referida al j -ésimo mecanismo de interacción. Análogamente, la probabilidad total de que se produzca una interacción (de cualquier tipo) está determinada por la sección eficaz total σ .

A nivel macroscópico, la sección eficaz total macroscópica Σ se define mediante:

$$\Sigma \equiv N \sigma \quad (1)$$

donde N es la densidad de centros de dispersión por unidad de volumen, *i.e.* $[N] = \text{cm}^{-3}$.

En vista que los procesos de interacción incluyen absorción y dispersión (*scattering*) de radiación, conviene escribir en modo explícito la dependencia en cada tipo de proceso. Por lo tanto, se tiene:

$$\Sigma = \Sigma_{abs} + \Sigma_{sca} \quad (2)$$

donde Σ_{abs} y Σ_{sca} se refieren a los procesos de absorción y *scattering*, respectivamente.

De este mismo modo puede determinarse la distribución de colisiones a lo largo del recorrido (*path*) de la partícula:

$$\frac{dn}{ds} = -\Sigma n \quad (3)$$

donde n representa el número de eventos y s es la distancia a lo largo del *path*.

De aquí es inmediato verificar:

$$n(s) = n(0) e^{-\Sigma s} \quad (4)$$

Por lo tanto, la distancia promedio entre colisiones sucesivas está dada por:

$$\lambda \equiv \frac{\int_0^\infty s e^{-\Sigma s} ds}{\int_0^\infty e^{-\Sigma s} ds} = \frac{1}{\Sigma} \quad (5)$$

La cantidad λ se denomina camino libre medio (*mean free path*). De aquí se pone de manifiesto la importancia de la sección eficaz y del *mean free path*, que se determinan de acuerdo con el momento de primer orden de la función de distribución.

Una partícula de momento p con longitud de onda $\frac{h}{p}$ transportada en un medio material de espesor x tal que $x \gg \frac{h}{p}$ estará completamente determinada (en su espacio de fase) por la posición $\vec{r}$, la dirección de movimiento $\vec{\Omega}$, la energía E y el tiempo t .

Sea $N(\vec{r}, \vec{\Omega}, E, t)$ la densidad angular de partículas en estados de fase (7D) $[(x, y, z); (\theta, \phi); E; t]$, que representa la densidad de partículas en el volumen $d\vec{r}$ alrededor de $\vec{r}$, viajando en direcciones $d\vec{\Omega}$ entorno a $\vec{\Omega}$ con energía E a tiempo t .

El flujo vectorial angular de partículas $\vec{\Psi}$ puede obtenerse a partir de la densidad angular y la velocidad $\vec{v}$ de las partículas:

$$\vec{\Psi} \equiv \vec{v} N(\vec{r}, \vec{\Omega}, E, t) \quad (6)$$

El flujo angular escalar (o simplemente flujo angular) Ψ se obtiene a partir de la expresión 6, y sus unidades son $cm^{-2} s^{-1} str^{-1}$.

Integrando el flujo angular Ψ en todas direcciones para valores dados de E , $\vec{r}$ y t se obtiene una cantidad proporcional a la tasa de población-ocupación del estado $(\vec{r}, R, t)$, a veces denominado tasa de “reacción” o “creación”. A partir de esto, puede determinarse el flujo escalar (o simplemente flujo) ϕ dado por:

$$\phi \equiv \int_{4\pi} \Psi d\Omega \quad (7)$$

La tasa de ocurrencia de eventos (por unidad de volumen), en términos de la probabilidad de cada j -ésimo tipo de interacción R queda determinada por:

$$R \equiv \Sigma_j \phi \quad (8)$$

La fluencia angular se obtiene a partir de la integral en el tiempo del flujo, y representa el número total de partículas por unidad de área por unidad de energía atravesando el punto $\vec{r}$ con dirección $d\Omega$ entorno a Ω .

Asimismo, puede calcularse la fluencia escalar (o fluencia total) $J(\vec{r}, E, t)$ que resulta de integrar la fluencia angular para todas las direcciones posibles:

$$J = |\vec{J}(\vec{r}, E, t)| = \int_{4\pi} |\vec{v} N(\vec{r}, \vec{\Omega}, E, t)| d\vec{\Omega} \cdot \hat{n} \quad (9)$$

donde $|\vec{J}|$ es la corriente de partículas y $\hat{n}$ representa un versor en dirección arbitraria para el cálculo de la fluencia escalar J .

A partir de esto, puede plantearse la ecuación de transporte de radiación de Boltzmann, dada por:

$$\frac{1}{|\vec{v}|} \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}, \vec{\Omega}, E, t) + \vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Psi - S = \iint_{4\pi} \Psi(\vec{r}, \vec{\Omega}', E', t) K(\vec{r}, \vec{\Omega}', E' \rightarrow \vec{\Omega}, E) dE' d\vec{\Omega}' \quad (10)$$

donde S es la fuente de radiación y $K(\vec{r}, \vec{\Omega}', E' \rightarrow \vec{\Omega}, E)$ es el operador del kernel que cambia el estado de fase de las “coordenadas” primadas $(\vec{\Omega}', E')$ a las sin primar $(\vec{\Omega}, E)$ debido a los procesos de *scattering* en la posición $\vec{r}$.¹

Operando y reordenando los términos en la ecuación de Boltzmann 10, resulta:

¹Nótese que el efecto de la interacción es un cambio en la energía y en la dirección de movimiento!

$$\begin{aligned} t &= t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \\ \vec{r} &= \vec{r}_0 + s\vec{\Omega} \end{aligned} \quad (11)$$

Por lo tanto, se obtiene:

$$\frac{d}{ds} \Psi \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right) + \Sigma \Psi \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right) = \Gamma \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right) \quad (12)$$

donde se ha definido $\Gamma \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right)$ como sigue:

$$\Gamma \equiv S + \iint \Sigma_s \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, (\vec{\Omega}', E') \rightarrow (\vec{\Omega}, E) \right) \Psi \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}', E', t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right) d\vec{\Omega}' dE' \quad (13)$$

Puede verse²

$$\Psi \left(\vec{r}_0, \vec{\Omega}, E, t_0 \right) = \int_{-\infty}^0 ds \left[e^{\int_0^s \Sigma(\vec{r}_0 - s'\vec{\Omega}, E) ds'} \Gamma \left(\vec{r}_0 + s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t_0 + \frac{s}{|\vec{v}|} \right) \right] \quad (14)$$

Considerando que las variables $\vec{r}_0$ y t_0 son arbitrarias, se obtiene:

$$\begin{aligned} \Psi \left(\vec{r}, \vec{\Omega}, E, t \right) &= \int_0^\infty e^{\int_0^s \Sigma(\vec{r}_0 - s'\vec{\Omega}, E) ds'} . \\ &\left[\iint d\Omega' dE' \Sigma_s \left(\vec{r} - s\vec{\Omega}, (\vec{\Omega}', E') \rightarrow (\vec{\Omega}, E) \right) \Psi \left(\vec{r} - s\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t - \frac{s}{|\vec{v}|} \right) + S \left(\vec{r} - s'\vec{\Omega}, \vec{\Omega}, E, t \right) \right] \end{aligned} \quad (15)$$

Es decir, se obtuvo una forma integral para la ecuación de Boltzmann, que puede escribirse en términos de operadores³:

$$\Psi = \mathbf{K} \Psi + S' \quad (16)$$

Se obtiene la solución para el flujo:

$$\Psi = \sum_{i=0}^{\infty} \Psi_i \quad (17)$$

Donde los términos son:

$$\begin{aligned} \Psi_i &= \mathbf{K} \Psi_{i-1} \\ \Psi_0 &= S' \end{aligned} \quad (18)$$

Matemáticamente, la solución obtenida se denomina serie de von Neuman. La interpretación física del formalismo desarrollado es particularmente apropiada en el vínculo entre los términos de la serie y los procesos físicos involucrados. El término de orden 0 se refiere al flujo primario estrictamente proveniente de la fuente de emisión S , mientras que los términos Ψ_i son las contribuciones de *scattering* a orden i obtenidas a partir del operador del *kernel de scattering* $\mathbf{K}$.

²Hint: Introdúzcase $e^{\int_0^s \Sigma(\vec{r}_0 - s'\vec{\Omega}, E) ds'}$ y calcúlese $\frac{d}{ds} \Psi$.

³Resulta conveniente expresar la ecuación de este modo para la resolución numérica de la misma, por ejemplo utilizando métodos estadísticos como Monte Carlo.

1.2.. Magnitudes y unidades

La dosimetría es una de las áreas más importantes en el campo de la física médica, ya que permite establecer las bases formales para comprender y estudiar cuantitativamente los procesos de interacción de la radiación con la materia, por medio de determinaciones experimentales o cálculos analíticos y/o estocásticos de cantidades relevantes asociadas a los procesos de interacción, como energía transmitida de la fuente de radiación al medio irradiado y dosis absorbida por éste como consecuencia.

En el caso de la dosimetría *convencional*, que se refiere a las metodologías *standard* y canónicas desarrolladas durante décadas y que actualmente cuentan con absoluto consenso sobre su capacidad y fiabilidad, el principal interés se concentra en la radioterapia externa utilizando haces de fotones y electrones de megavoltaje. La dosimetría convencional surgió acompañando las técnicas de irradiación para estimar los efectos en los pacientes irradiados. Es por tanto comprensible que la dosimetría se concentrara en haces externos de fotones y electrones durante sus inicios, ya que los principales generadores de radiación de uso médico proveían este tipo de haces.

Por otro lado, la dosimetría *no convencional* se refiere a las técnicas modernas, muchas de ellas en desarrollo, orientadas a describir los efectos de interacción entre radiación *no convencional*⁴ y el material irradiado.

La dosimetría estudia dos aspectos diferentes: por un lado el haz de radiación en sí mismo (en términos de propiedades físicas de éste, como espectro, características geométricas, etc.) y, por otro, la cantidad de energía que es transferida desde el haz al medio irradiado, que será depositada en el material (típicamente considerando aire, agua o materiales biológicos).

1.3.. Definiciones básicas para transporte y dosimetría

A continuación se realiza una presentación introductoria para la definición de cantidades dosimétricas. A fin de facilitar la exposición se concentra la discusión inicial sobre haces de fotones, lo cual puede ser posteriormente generalizado, con las particularidades y consideraciones necesarias para los casos de haces de partículas cargadas.

1.3.1.. Fluencia y tasa de fluencia de fotones, Kerma y exposición

La fluencia de fotones (partículas sin carga, desde un punto de vista más general) (j) se define como sigue:

$$j \equiv \lim_{\Delta A \rightarrow 0} \frac{\Delta N}{\Delta A} \quad (19)$$

En la expresión 19 se ha introducido el número de fotones ΔN que ingresa a una esfera (imaginaria) de sección transversal ΔA . De aquí que $[j] = \text{cm}^{-2}$, típicamente.

Por lo tanto, se tiene que la tasa de fluencia ϕ definida como la fluencia de fotones por unidad de tiempo resulta:

$$\phi \equiv \dot{j} = \frac{dj}{dt} \quad (20)$$

La energía que transporta el haz de partículas es la fluencia de energía (Ψ) dada por:

$$\Psi \equiv \lim_{\Delta A \rightarrow 0} \frac{\Delta E}{\Delta A} \quad (21)$$

donde ΔE representa la cantidad de energía que atraviesa el área ΔA . Para propósitos de los rangos de interés en aplicaciones en física médica, típicamente la unidad de fluencia de energía es $[\Psi] = \text{MeV cm}^{-2}$.

La fluencia de energía Ψ se obtiene inmediatamente, a partir de la fluencia de partículas, para el caso de haces monoenergéticos⁵:

$$\Psi = jh\nu \quad (22)$$

⁴Haces de protones, radiación sincrotrón, iones pesados, columnas de neutrones; hadrones en general.

⁵Para haces polienergéticos la fluencia de energía se calcula utilizando la fluencia de partículas pesando por la distribución espectral correspondiente.

De donde se obtiene la tasa de fluencia de energía (Ψ):

$$\dot{\Psi} \equiv \frac{d\Psi}{dt} = \Psi \quad (23)$$

La unidad típica para la de tasa de fluencia de energía es: $[\Psi] = \text{MeV cm}^{-2} \text{s}^{-1}$.

La Kerma⁶ está definida, para un dado medio, en particular para el aire, lo que usualmente se denomina Kerma en aire $(K_{air})_{air}$, es⁷ proporcional a la fluencia de energía Ψ :

$$(K_{air})_{air} \equiv \Psi \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air} = j h\nu \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air} \quad (24)$$

donde sea ha introducido $\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air}$ que es el coeficiente de transferencia masa-energía para el aire evaluado a la energía del haz de fotones ($h\nu$) en el caso de un haz monocromático.

Puede identificarse a la Kerma total K como formada por dos contribuciones: la componente debida a la transferencia de energía por parte de fluencia de partículas del haz primario que fue transferida en colisiones con el material irradiado, denominada Kerma de colisión K^{col} y la segunda componente de Kerma debida a la transferencia de energía por medio de los procesos radiativos asociados al transporte de partículas cargadas, Kerma radiativa K^{rad} :

$$K = K^{col} + K^{rad} \quad (25)$$

Como ejemplo, en la consideración de un haz de monoenergético en aire, la Kerma por colisión K^{col} resulta entonces proporcional a la fluencia de energía Ψ y, por tanto a la fluencia j :

$$(K^{col})_{air} = \Psi \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air} = j h\nu \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air} \quad (26)$$

En la expresión 26 se ha introducido el coeficiente de absorción másico para aire $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air}$ evaluado a la energía del haz, supuesto monocromático, $h\nu$ ⁸.

La relación entre los coeficientes de transferencia masa-energía (en la expresión 24) y de absorción (en la expresión 26) es:

$$\frac{\mu_{ab}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - \bar{f}) \quad (27)$$

La relación se establece a partir de considerar la fracción radiativa, es decir la fracción de energía de las partículas⁹ cargadas que es liberada como radiación de *Bremsstrahlung*. El parámetro $\bar{f}$ da cuenta precisamente de esta fracción de emisión radiativa. Considerando situaciones típicas en dosimetría de radiaciones de uso médico por medio de técnicas convencionales, puede verse que para materiales de interés biológico, el número atómico Z es bajo, y para energías del haz primario del orden de megavoltaje, la contribución radiativa es una fracción significativamente menor, es decir $\bar{f} \approx 0$, debido a que prácticamente toda la energía transferida por parte del haz primario es absorbida por el material irradiado $\mu_{tr}/\rho \approx \mu_{ab}/\rho$. Entonces $\frac{K^{rad}}{K^{col}} \rightarrow 0$ y $K \approx K^{col}$.

La exposición en aire X está definida a partir de la Kerma en aire de colisión en aire $(K_{air}^{col})_{air}$ por medio de:

$$X \equiv (K_{air}^{col})_{air} \left[\left(\frac{W_{air}}{q_e} \right) \right]^{-1} \quad (28)$$

⁶**Kerma**:= **K**inetic energy **r**elased in **m**atter

⁷Aproximación a primer orden, *i.e.* se desprecian las contribuciones de *scattering* de órdenes superiores, y debe ser considerado en puntos "suficientemente alejados" de la fuente de radiación.

⁸En bibliografía es posible encontrar denominaciones diferentes, en las que el coeficiente de absorción másico μ_{ab} es llamado μ_{en} .

⁹Secundarias para el caso de un haz primario de partículas no cargadas.

donde W_{air}/q_e es la energía media (trabajo) requerida para producir un par iónico en aire seco, cuyo valor es $33,97\text{eV}/\text{par}$, aproximadamente.

La exposición se mide usualmente, por razones históricas, en unidades $[X] = R$ (Roentgen), lo cual equivale a $2,58 \cdot 10^{-4} \text{Ckg}^{-1}$, por lo tanto, trabajando en el Sistema **SI** se tiene:

$$\left(K_{air}^{col}\right)_{air} = \left(0,876 \frac{\text{cGy}}{R}\right) X \quad (29)$$

donde se ha introducido la unidad de Gray Gy definida por: $1 Gy \equiv \frac{1J}{1kg}$.

1.4.. Teoría de la Cavidad de Bragg-Gray

Anteriormente se definieron cantidades para describir las propiedades fundamentales de un campo de radiación, que conjuntamente con las teorías de transporte e interacción de radiación y materia constituyen la base para introducir modelos dosimétricos y los correspondientes fundamentos.

En lo que sigue, se considera una región del espacio donde exista una interfaz entre dos medios diferentes, como podría ser aire y agua. El transporte de radiación en esta región producirá el paso de fluencia de partículas cargadas (Φ) a través de la interfaz. Por continuidad, la dosis en la interfaz que funciona de frontera entre los medios materiales satisface:

$$\begin{aligned} D_{air} &\rightarrow \Phi \left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col air} \\ D_{wat} &\rightarrow \Phi \left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col wat} \end{aligned} \quad (30)$$

donde $\left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col med}$ es el poder de frenado (*stopping power*) másico por colisión correspondiente al medio *med* y evaluado a la energía del haz de partículas cargadas que atraviesen la interfaz. El camino a largo del cual se calcula el poder de frenado es la dirección de la trayectoria s en el medio material de densidad másica ρ .

Por lo tanto, el cociente de los valores de dosis en la frontera entre los medios resulta:

$$\frac{D_{air}}{D_{wat}} = \frac{\left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col air}}{\left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col wat}} \quad (31)$$

El problema planteado en la expresión 31 desestabiliza la continuidad de la cantidad física dosis cuando se encuentra en interfaces frontera entre dos medios materiales. La dosis puede obtenerse a partir de la teoría de la cavidad de Bragg-Gray, basada en 2 hipótesis principales:

- La cavidad, región donde se determina la dosis absorbida, *i.e.* el pequeño volumen rodeado por medio material, debe ser de dimensiones significativamente menores al alcance ¹⁰ de las partículas cargadas que atraviesan la interfaz entre los medios materiales, de manera que su presencia no produzca alteraciones en el campo de radiación, concretamente en la fluencia de partículas cargadas en el medio material.
- La dosis absorbida en la cavidad debe ser consecuencia sólo de interacciones de partículas cargadas que atraviesan la interfaz en el pequeño volumen de la cavidad.

Cabe aclarar algunos aspectos relevantes que se derivan de los principios de Bragg-Gray para la teoría de la cavidad. La fluencia de partículas cargadas que producen interacciones en el pequeño volumen de la cavidad, provienen típicamente de componentes de *scattering* producido en regiones aledañas. La teoría es aplicable tanto para haces de partículas cargadas como no cargadas (denominados “indirectamente ionizantes”).

A partir de estos principios, puede determinarse las dosis D_{air} y D_{wat} por medio de:

¹⁰En términos estrictos, por “alcance” se entiende “rango”.

$$\begin{aligned}
D_{air} &= \int_0^{T_{max}} dT \frac{d\Phi}{dT} \left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col air} \\
D_{wat} &= \int_0^{T_{max}} dT \frac{d\Phi}{dT} \left(\frac{dT}{\rho ds} \right)_{col wat}
\end{aligned} \tag{32}$$

La cantidad $\frac{d\Phi}{dT}$ refiere a la distribución espectral (de energía cinética T) de la fluencia de partículas cargadas que atraviesan la cavidad de Bragg-Gray.

Como se mostró en la expresión 28, la dosis D_{air} puede obtenerse a partir de la carga eléctrica Q :

$$D_{air} = \frac{Q}{m} \left(\frac{W_{air}}{q_e} \right) \tag{33}$$

Y, a partir de ésta, la dosis en agua D_{wat} se calcula utilizando el cociente de los *stopping powers*.

Para un medio arbitrario MED , la dosis absorbida D_{MED} se obtiene como sigue:

$$D_{MED} = D_{wat} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{wat}^{MED} = \frac{Q}{\rho V} \overline{S_{air}^{wat}} \left(\frac{W_{air}}{q_e} \right)_{air} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{wat}^{MED} \tag{34}$$

donde $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{wat}^{MED}$ indica el cociente (efectivo) medio-agua de los coeficientes de transferencia de energía μ_{en} .

A partir de la relación 34 se calcula la dosis absorbida utilizando detectores basados en pequeños volúmenes, como cámaras de ionización, y así es posible realizar determinaciones dosimétricas a partir de lecturas de carga colectada.

1.5.. Equilibrio electrónico

El principio de equilibrio electrónico, más precisamente el equilibrio de partículas cargadas *Charged Particle Equilibrium - CPE*, presupone un equilibrio basado en que por cada partícula cargada (específicamente electrones) originada en el pequeño volumen y que sale del volumen llevándose una energía cinética T , existe una partícula cargada análoga originada fuera del pequeño volumen que ingresa al mismo portando energía cinética T . Esta asunción fue implícitamente utilizada para identificar la dosis con Kerma de colisión K_{col} (expresión 28).

Las condiciones específicas para el equilibrio de partículas cargadas son:

1. Medio homogéneo (densidad másica ρ constante en el medio material).
2. Composición química homogénea del medio material.
3. Uniformidad del campo radiante indirectamente ionizante.
4. Ausencia de campos electromagnéticos no uniformes.

Debido a que estas condiciones difícilmente se cumplan en un sentido estricto en la mayoría de los casos prácticos, se introduce el concepto de equilibrio transitorio de partículas cargadas (*transitorium charged particle equilibrio - TCPE*).

La energía transferida (Kerma) por parte del haz incidente a las partículas cargadas del medio (electrones) no necesariamente es absorbida en modo completo por parte del medio material en el volumen donde se transfirió la energía, ya que el recorrido de las partículas cargadas que absorbieron la energía es finito y no nulo.

Se introduce entonces el concepto de que existe *TCPE* cuando se satisface:

$$D = \beta K_{col} \tag{35}$$

En ausencia de atenuación del haz primario, se verificaría $\beta = 1$, luego de pasar la zona de *build up* (donde $\beta < 1$). Teniendo en cuenta la atenuación del medio material, resulta que la Kerma es máxima en superficie y disminuye acorde con la atenuación del medio. La fluencia de partículas cargadas aumenta en profundidad hasta que se alcanza el equilibrio.

1.6.. Dosis en aire y dosis en medio material

El punto de partida para la dosimetría es el concepto de “dosis en un pequeño volumen rodeado por aire”, que puede denominarse también “dosis en espacio libre (*dose in free space*)”. Este concepto, originalmente introducido por Johns y Cunningham, fue utilizado para caracterizar la radiación producida por un dispositivo y proporcionar, al mismo tiempo, información para un valor de referencia para los cálculos dosimétricos que involucran razones Tejido-aire (TAR, *Tissue-Air Ratio*) y factores de dispersión en pico (*Peak Scatter Factor PSF*).

Se define D'_{med} a la dosis en un pequeño volumen rodeado por aire, y se designa por medio de determinaciones de Kerma aire en aire ($(K_{air})_{air}$). Esta definición original ha sido significativamente aprovechada para haces de energías de unas centenas de kilovoltios o incluso energía levemente por encima del megaelectronvolt, como el caso de las bombas de ^{60}Co , que emiten 2 líneas características de rayos γ de 1.33 y 1.17 MeV, lo cual genera un haz prácticamente monocromático de energía “efectiva” de 1.25 MeV. Sin embargo, el concepto de dosis en un pequeño volumen rodeado aire pierde significado para haces de terapia de los megavoltajes, como el caso de aceleradores lineales de uso médico para terapia convencional.

De acuerdo con la teoría de Johns-Cunningham, el procedimiento empírico para determinar la dosis en un pequeño volumen (de material) rodeado por aire D'_{med} en un dado punto P del haz de radiación, es a partir de una medición M_P de una señal medida en aire con una cámara de ionización en el punto P , como se muestra a continuación:

$$M_P \xrightarrow{(1)} X_P \xrightarrow{(2)} (K_{air})_{air} \xrightarrow{(3)} (K_{\Delta m})_{air} \xrightarrow{(4)} (K_{med})_{air} \xrightarrow{(5)} D'_{med} \quad (36)$$

donde M_P es la señal medida en aire con una cámara de ionización en el punto P , ya corregida por efectos de temperatura y presión y pérdidas por recombinación de iones¹¹.

Cada paso involucrado en el proceso se describe a continuación.

1. Paso I: Determinación de la exposición X_P , utilizando el factor de calibración de cámara N_X , como sigue:

$$X_P = M_P N_X \quad (37)$$

2. Paso II: Determinación de Kerma aire en aire $(K_{air})_{air}$:

$$(K_{air})_{air} = 0,876 \frac{\text{cGy}}{\text{R}} X_P \quad (38)$$

Alternativamente (si se cuenta con el coeficiente N_K) puede calcularse directamente:

$$(K_{air})_{air} = M_P N_K \quad (39)$$

3. Paso III: Determinación de Kerma de colisión para Δm en aire (Δm es la representación de una masa infinitesimal de material, por ejemplo agua):

$$(K_{\Delta m})_{air} = (K_{air})_{air} \left(\frac{\bar{\mu}_{ab}}{\rho} \right)_{air}^{\Delta m} \quad (40)$$

donde $(\bar{\mu}_{ab}/\rho)_{air}^{\Delta m}$ es la razón entre los coeficientes másicos de absorción, *pesados según el espectro del haz de fotones*, correspondientes al material de la masa infinitesimal Δm y el aire.

4. Paso IV: Determinación de la Kerma por colisión para una masa esférica (radio r_{med} , tal que se garantiza equilibrio electrónico de partículas cargadas en el punto P) de material centrada en el punto P :

$$(K_{med})_{air} = (K_{\Delta m})_{air} k(r_{med}) \quad (41)$$

¹¹La cámara de ionización debe contar con el capuchón de protección adecuado (*buildup cap*) y debe contar con el correspondiente factor de calibración para exposición en aire N_X , o bien con el coeficiente de calibración de Kerma aire en aire N_K .

donde $k(r_{med})$ representa el factor de corrección para tener en cuenta la atenuación del haz de fotones dentro del medio material esférico, y puede aproximarse por:

$$k(r_{med}) = e^{\left[-\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{med} \rho r_{med}\right]} \quad (42)$$

donde $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{med}$ es el coeficiente de absorción del medio y ρ su densidad. Para el caso del agua, que es el material típicamente seleccionado, $k(r_{med}) = 0,985$ para un haz de fotones de ^{60}Co y resulta muy cercano a 1 para haces de fotones con energías menores.

5. Paso V: Cálculo de la “dosis en un pequeño volumen de material rodeado por aire” D'_{med} como sigue:

$$D'_{med} = \beta (K_{med})_{air} = \beta 0,876 \frac{cGy}{R} \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{air}^{med} X_P k(r_{med}) \quad (43)$$

donde β es prácticamente constante (con valor 1.003, 1.001 y 1.000 para ^{60}Co , ^{137}Cs y rayos X por debajo de 350 keV)¹².

Además, el producto $0,876 \frac{cGy}{R} \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{air}^{med}$ suele denominarse factor de conversión cGy-Roentgen designado f_{med} , por tanto, asumiendo $\beta \approx 1$, la “dosis en un pequeño volumen de material rodeado aire” resulta:

$$D'_{med} = f_{med} X_P k(r_{med}) \quad (44)$$

El haz de radiación puede clasificarse según la emisión del mismo, isotrópica o anisotrópica, y a la vez, monoenergético o policomponente.

Una fuente isotrópica produce la misma tasa de fluencia en todas direcciones, mientras la tasa de fluencia de una fuente anisotrópica depende de la dirección (respecto de la fuente) donde se realice la medición.

1.7.. Ejercitación del Capítulo I

Ejercicio 1.1: Demostrar la validez de la ecuación 5 referida al momento de primer orden del camino recorrido en la trayectoria de la radiación.

Ejercicio 1.2: Teniendo en cuenta el principio de equilibrio electrónico, cómo se comporta la Kerma de colisión K_{col} respecto de la dosis D en regiones donde no se cumplen los requisitos del equilibrio electrónico. En estas regiones, es $D > K_{col}$ o viceversa? Por qué?

Ejercicio 1.3: Calcular el flujo escalar ϕ de una fuente de radiación puntual ubicada en el origen que emite 10^6 fotones en la dirección positiva del eje z con velocidad $v = 0,99c$.

Ejercicio 1.4: Calcular el valor del coeficiente $k(r_{med})$ de la ecuación 42 para un haz de fotones de 100 keV en agua. Repetir el cálculo para un haz de 10 MeV.

¹²A veces, se considera $\beta = 1$, incluso para haces de ^{60}Co .

MÓDULO II

Terapia con haces de electrones

2.. Terapia con haces de electrones

El capítulo 2. se propone un repaso de los métodos de cálculo dosimétrico y ejercitación para haces de fotones. También se inicia a estudiar la terapia con haces de electrones. Se realiza un repaso de las interacciones de electrones. Se concentra el enfoque en la descripción de colisiones elásticas y colisiones inelásticas. También se revisa el proceso de emisión por Bremsstrahlung y se introduce el concepto de poder de frenado en el marco del modelo CSDA.

2.1.. Introducción

En esta sección se repasan algunos conceptos básicos de la física involucrada en los procesos de interacción de electrones incidentes con energía cinética E con la materia. Por simplicidad, se asume que el material irradiado con electrones es homogéneo, de densidad ρ y número atómico Z .

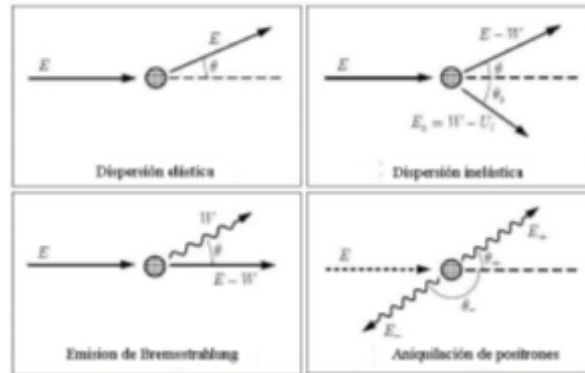


Figura 1. Mecanismos básicos de interacción de electrones y positrones.

Los posibles eventos de interacción entre electrones (o positrones) con la materia, tal como se muestran en la Figura 1, son: “Scattering Elástico”, “Scattering Inelástico”, “Emisión de Bremsstrahlung” y “Aniquilación electrón-positrón”.

2.1.1.. Interacciones de electrones: Repaso

Se presenta una breve descripción de la teoría de colisiones elásticas de electrones (o positrones), asumiendo la aproximación de materia irradiada formada por átomos neutros en reposo¹³.

Por definición, las colisiones elásticas son aquellas en las que los estados cuánticos inicial y final del átomo blanco bombardeado con electrones (o positrones) es el mismo¹⁴. Las deflexiones angulares de electrones (o positrones) interactuando en la materia se deben, principalmente¹⁵, a colisiones elásticas.

Las colisiones elásticas para energía cinética de unos pocos cientos de eV puede describirse satisfactoriamente por medio de interacción Coulombiana electrostática con el campo del blanco, considerando la correspondiente densidad de carga¹⁶ de cada átomo en término de la nube electrónica. Para energías mayores, del

¹³En realidad, existe una transferencia de energía por parte del proyectil (electrón o positrón) al blanco, que produce el retroceso del mismo. Sin embargo debido a la gran diferencia de masas entre blanco y proyectil, esta transferencia es despreciable.

¹⁴Generalmente, se considera el estado fundamental

¹⁵Aunque no exclusivamente

¹⁶La densidad electrónica atómica $\rho_e(\vec{r})$ puede calcularse utilizando métodos cuánticos como el de Hartree-Fock

orden de algunos MeV, el efecto del tamaño finito del átomo cobra importancia significativa, y debe entonces introducirse la densidad de protones en el núcleo, dada por la distribución de Fermi¹⁷:

$$\rho_{Nuc} = \frac{\rho_0}{e^{(r-\bar{r})/4t} + 1} \quad (45)$$

donde: $\bar{r}$ es el radio medio, dado por: $\bar{r} = 1,07 \cdot A_{Nuc}^{1/3}$ fe y t es el espesor de corteza superficial nuclear, con valor típico alrededor de 2,4fe, donde A_{Nuc} es la masa molar. Mientras ρ_0 está dado por la condición de normalización:

$$Z = 4\pi \int_{\mathcal{R}^+} \rho_0(\bar{r}) r^2 d\bar{r} \quad (46)$$

La distribución angular de las deflexiones resultantes de colisiones elástica $\frac{d\sigma_{Elas}}{d\Omega}$ por ángulo sólido ($d\Omega$), puede calcularse teóricamente en la aproximación de campo central, como sigue:

$$\frac{d\sigma_{Elas}}{d\Omega} = |F(\theta)|^2 + |G(\theta)|^2 \quad (47)$$

donde: $F(\theta)$ y $G(\theta)$ se expresan en términos del ángulo polar θ como funciones polinómicas de Legendre. La sección eficaz total para colisiones elásticas σ_{Elas} se obtiene de:

$$\sigma_{Elas} = \int \frac{d\sigma_{Elas}}{d\Omega} d\Omega \quad (48)$$

Se define también el camino libre medio entre dos colisiones elásticas consecutivas λ_{Elas} , através de:

$$\lambda_{Elas} \equiv \frac{1}{N \sigma_{Elas}} \quad (49)$$

donde N es el número de átomos por unidad de volumen.

2.1.2.. Colisiones Inelásticas

Para energías bajas e intermedias (energías no relativistas), los mecanismos dominantes para la pérdida de energía de partículas cargadas incidentes, en particular electrones (o positrones), son las colisiones inelásticas, que pueden ser de tipo excitaciones electrónicas o ionizaciones en el medio.

Las secciones eficaces para colisiones inelásticas pueden calcularse utilizando los modelos cuánticos de Bethe a primer orden de ondas planas, en la aproximación de Born, aunque para materiales densos se requieren correcciones específicas como las sugeridas por Fano y Fermi.

El efecto de una colisión inelástica individual sobre el proyectil (partícula cargada) queda completamente descrito por la pérdida de energía W y la dirección de dispersión, dada por los ángulos (θ, ϕ) . Para el caso de materiales amorfos, *i.e.* sin orientaciones preferenciales, como los cristales, la sección eficaz inelástica σ_{Inel} resulta independiente del ángulo azimutal ϕ . En estas condiciones, la sección eficaz diferencial inelástica se calcula como:

$$\frac{d\sigma_{Inel}}{d\Omega} = \frac{2\pi q_e^4}{m_e v^2} \left(\frac{2m_e c^2}{WQ(Q+2m_e c^2)} + \frac{\beta^2 \sin^2(\theta_R) W 2m_e c^2}{[Q(Q+2m_e c^2) - W^2]^2} \right) \frac{df(Q, W)}{dW} \quad (50)$$

donde: Q es la energía de retroceso, dada por: $Q(Q+2m_e c^2) = (cp)^2$, $\beta \equiv v/c$, el factor $\frac{df(Q, W)}{dW}$ representa la intensidad del oscilador, que determina completamente los efectos de la colisión inelástica sobre el proyectil¹⁸ y θ_R es el ángulo entre la dirección inicial del proyectil y el momento transferido ($\vec{q} \equiv \vec{p}_{ini} - \vec{p}_{fin}$).

¹⁷Véase Valente 2008c para una descripción detallada del efecto de densidad de carga nuclear en la interacción con partículas incidentes

¹⁸Véase Valente 2008 o Valente 2008c por mayor detalle sobre GOS, Generalized Oscillator Strength y su relación con la frecuencia de plasma

2.1.3.. Emisión por Bremsstrahlung

Como consecuencia del cambio de velocidad (aceleración, desaceleración, deflexiones) de partículas cargadas que interactúan electrostáticamente con el campo Coulombiano, se emite radiación conocida como Bremsstrahlung (radiación de frenado)¹⁹. En un evento de Bremsstrahlung, la partícula cargada incidente con energía cinética E genera un fotón con energía W , que puede variar entre 0 y E .

El proceso se describe por medio de la sección eficaz diferencial en la pérdida de energía W , la dirección final del proyectil y la dirección de emisión del fotón.

Uno de los modelos más sencillos para describir la emisión de Bremsstrahlung es el modelo de Bethe-Heitler con apantallamiento²⁰, que resulta válido sólo si la energía cinética del proyectil antes y después de la emisión es mucho mayor a la energía en reposo (m_0c^2).

Introduciendo un modelo de apantallamiento tipo exponencial²¹ con radio característico R , la sección eficaz diferencial de emisión Bremsstrahlung ($\frac{d\sigma_{Br}}{dW}$) por parte de electrones incidiendo sobre un blanco de número atómico Z resulta:

$$\frac{d\sigma_{Br}}{dW} = r_e^2 \alpha Z(Z+\eta) \frac{1}{W} \left[\epsilon^2 \varphi_1(b) + \frac{4}{3}(1-\epsilon) \varphi_2(b) \right] \quad (51)$$

donde: η es la eficiencia de producción de Bremsstrahlung en el campo de electrones atómicos²², α es la constante de estructura fina, r_e es el radio clásico del electrón, los parámetros ϵ y b están definidos por:

$$\epsilon \equiv \frac{W}{E + m_e c^2} = \frac{W}{\gamma m_e c^2} \quad b \equiv \frac{R m_e c}{\hbar} \frac{1}{2\gamma} \frac{\epsilon}{1-\epsilon} \quad (52)$$

Mientras que las funciones φ_1, φ_2 están dadas por:

$$\varphi_1(b) \equiv 4 \ln \left(\frac{R m_e c}{\hbar} \right) + 2 - 2 \ln(1+b^2) - 4b \arctg(b^{-1}) \quad (53)$$

y

$$\varphi_2(b) \equiv 4 \ln \left(\frac{R m_e c}{\hbar} \right) + \frac{7}{3} - 2 \ln(1+b^2) - 6b \arctg(b^{-1}) - b^2 \left[4 - 4b \arctg(b^{-1}) - 3(1+b^{-2}) \right] \quad (54)$$

Nótese de la expresión de Bethe-Heitler (Ecuación 50) que la sección eficaz diferencial de Bremsstrahlung depende suavemente de E y W , por ello conviene introducir los parámetros $\kappa \equiv W/E$ y $\chi(Z, E, \kappa) \equiv \left(\frac{\beta^2}{Z^2} \right) W \frac{d\sigma_{Br}}{dW}$, y se obtiene:

$$\frac{d\sigma_{Br}}{dW} = \left(\frac{Z^2}{\beta^2} \right) \frac{1}{W} \chi(Z, E, \kappa) \quad (55)$$

Para el caso de moléculas (materiales compuestos), la sección eficaz se calcula siguiendo el método de aditividad, que para el caso de dos componentes X e Y (cuyas proporciones en peso son x e y), resulta:

$$\frac{d\sigma_{Br,molec}}{dW} = x \left(\frac{Z_X^2}{\beta^2} \right) \frac{1}{W} \chi(Z_X, E, \kappa) + y \left(\frac{Z_Y^2}{\beta^2} \right) \frac{1}{W} \chi(Z_Y, E, \kappa) \quad (56)$$

La sección eficaz total (integrada) de emisión Bremsstrahlung es infinita por la divergencia en la Ecuación 56, para valores bajos de energía del fotón emitido ($W \rightarrow 0$). Por tanto, se calcula la sección eficaz total integrando a partir de un cierto valor (de *cut-off*) W_{CR} , obteniéndose:

$$\lambda_{Br}^{-1}(E, W_{CR}) = N \int_{W_{CR}}^E \frac{d\sigma_{Br}}{dW} dW = N \frac{Z^2}{\beta^2} \int_{\kappa_{CR}}^1 \frac{1}{\kappa} \chi(Z, E, \kappa) d\kappa \quad (57)$$

¹⁹Un análisis completo del efecto de Bremsstrahlung está fuera del propósito de estas notas, donde se presentan sólo aspectos relevantes. Para un tratamiento más profundo véase [Valente 2008](#) o [Valente 2008c](#)

²⁰El cual es formulado en la aproximación de Born

²¹Véase [Valente 2008c](#) por detalles sobre modelos de apantallamiento

²²En el límite de altas energías, se tiene $\eta \approx 1,2$

donde $\kappa_{CR} \equiv \frac{E}{W_{CR}}$, y se obtiene así el camino libre medio para la emisión Bremsstrahlung en función de la energía cinética del electrón incidente.

La distribución angular de fotones emitidos por Bremsstrahlung, asumiendo medios materiales sin orientaciones preferenciales, queda determinada por la siguiente expresión para la sección eficaz diferencial²³:

$$\frac{d^2 \sigma_{Br}}{dW d(\cos\theta)} = \frac{d \sigma_{Br}}{dW} p_{Br}(Z, E, \kappa, \cos\theta) = \frac{Z^2}{\beta^2} \frac{1}{W} \chi(Z, E, \kappa) p_{Br}(Z, E, \kappa, \cos\theta) \quad (58)$$

donde $p_{Br}(Z, E, \kappa, \cos\theta)$ es la función de forma (*shape function*) calculada por medio de métodos de ondas parciales²⁴.

2.2.. Poder de Frenado y Modelo CSDA

El poder de frenado radiativo (*radiative stopping power*) S_{Br} y el parámetro de *straggling* de energía radiativa (*radiative energy straggling parameter*) Ω_{Br} , se definen como sigue²⁵:

$$S_{Br}(E) \equiv N \int_0^E W \frac{d \sigma_{Br}}{dW} dW = N \frac{Z^2}{\beta^2} E \int_0^1 \chi(Z_Y, E, \kappa) d\kappa \quad (59)$$

Y,

$$\Omega_{Br}^2(E) \equiv N \int_0^E W^2 \frac{d \sigma_{Br}}{dW} dW = N \frac{Z^2}{\beta^2} E^2 \int_0^1 \chi(Z_Y, E, \kappa) d\kappa \quad (60)$$

El poder de frenado indica la pérdida promedio de energía por unidad de camino libre (λ). Es decir, cuando un electrón (o positrón) con energía cinética E se mueve una distancia corta dentro de un medio material, éste pierde, *en promedio*, una cantidad de energía $dE = -S(E) ds$, donde:

$$S(E) \equiv S_{Br}(E) + S_{Ion}(E) \quad (61)$$

$S(E)$ representa el poder de frenado total, dado por la suma de la componente radiativa $S_{Br}(E)$ y la componente por ionización $S_{Ion}(E)$, esta última debido a las colisiones que producen ionizaciones en el medio material.

El modelo de Aproximación de frenado continuo (*CSDA, Continuum Slowing Down Approximation*), asume que el proyectil (partícula cargada) pierde energía de manera continua, con tasa de pérdida dada justamente por el poder de frenado²⁶.

Un parámetro de gran utilidad en el Modelo de CSDA es el rango de CSDA o rango de Bethe (R_B), que se define como la distancia media que viaja la partícula en el medio material²⁷ antes de ser absorbida, y está dado por:

$$R_B \equiv \int_{E_{abs}}^E \frac{dE'}{S(E')} \quad (62)$$

donde E_{abs} representa la energía de absorción.

Los haces de electrones de megavoltaje representan una importante modalidad de tratamiento en radioterapia, incluso proveyendo a veces la única opción de tratamiento, como por ejemplo algunos tumores superficiales (profundidad menor a 5cm).

La Ffigura 2 muestra la forma típica de una curva de dosis en profundidad para electrones, en comparación con la correspondiente a fotones.

²³Véase [Valente 2008](#)

²⁴Una descripción detallada y aproximaciones útiles, derivadas de métodos cuánticos variacionales y electromagnetismo relativista, para la *shape function* de Bremsstrahlung puede encontrarse en [Valente 2008](#)

²⁵Nótese que estas cantidades representan el primer y segundo momento, respectivamente

²⁶El Modelo de CSDA no considera posibles fluctuaciones en la pérdida de energía a lo largo de la trayectoria, y por lo tanto, su utilización debe evaluarse en cada situación para determinar su aplicabilidad

²⁷Asumido de extensiones infinitas

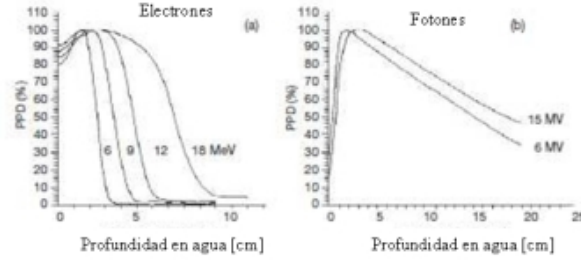


Figura 2. PDD típicas para haces de megavoltaje de electrones (a) y fotones (b).

Típicamente, la distribución de dosis a lo largo del eje central para electrones de megavoltaje muestra mayores valores de dosis en superficie, respecto del caso de fotones. El comportamiento de la distribución en profundidad para electrones, luego del valor de dosis en superficie, muestra un rápido crecimiento hasta alcanzar el pico en la profundidad z_{max} . Más allá de z_{max} , la dosis cae muy abruptamente hasta estabilizarse en valores muy bajos en la región conocida como cola de Bremsstrahlung.

Los haces de electrones de megavoltaje pueden considerarse prácticamente monocromáticos al momento de abandonar el tubo de aceleración. Sin embargo, luego al escapar a través de la ventana de salida, e interactuar con los componentes del cabezal, como *scattering foils*, cámaras monitoras, colimadores y aire mismo, prosiguen con una cierta “degradación” del haz. Por lo tanto, se produce un “ensanchamiento” del haz que llega a la superficie de incidencia. Además, se producen fotones por efecto Bremsstrahlung, los cuales son responsables principales de la región conocida como cola de Bremsstrahlung. De modo que, en la superficie de contacto el haz de electrones incide con energía media $\bar{E}_0$ que resulta menor a la energía nominal E , que se corresponde con la energía cinética adquirida durante la aceleración en el linac ($E = q_e \Delta V$).

2.3.. Fuentes virtuales en haces de electrones

La distancia fuente superficie (SSD) efectiva (SSD_{ef}) para haces de electrones se define como la distancia entre el punto foco virtual y el punto de referencia sobre la SSD nominal (usualmente el isocentro). Las correcciones al cálculo de dosis, para el caso de diferencias modestas entre SSD y SSD_{ef} pueden realizarse trámite la ley de Inverso de cuadrado.

Existen, de hecho, varios métodos para determinar la SSD_{ef} . uno de los más utilizados consiste en realizar mediciones a varias distancias desde el aplicador²⁸, de manera de modificar el *gap* (entre 0 y 15 cm, aproximadamente) entre el aplicador y la superficie de incidencia en fantoma. La dosis se mide en fantoma a la profundidad z_{max} , inicialmente con el fantoma en contacto con el aplicador ($gap = 0$), y luego incrementando la separación d entre éstos. Asumiendo D_0 la dosis correspondiente a $d = 0$, puede calcularse la dosis para cualquier otra separación por medio de:

$$\frac{D_0}{D_d} = \left(\frac{SSD_{ef} + z_{max} + d}{SSD_{ef} + z_{max}} \right)^2 \quad (63)$$

O, equivalentemente:

$$\sqrt{\frac{D_0}{D_d}} = \frac{d}{SSD_{ef} + z_{max}} + 1 \quad (64)$$

Entonces, graficando $\sqrt{\frac{D_0}{D_d}}$ versus la distancia d (*gap*), se obtiene un ajuste cuya pendiente (α) sirve para determinar la SSD_{ef} como sigue:

$$SSD_{ef} = \alpha^{-1} - z_{max} \quad (65)$$

²⁸Dispositivo especial que se añade al cabezal del linac para utilizar haces de electrones

2.4.. Rango de electrones

Las partículas cargadas, como electrones y positrones están asociadas a campos electromagnéticos Coulombianos, y por tanto interactuarán con electrones orbitales o núcleos de los átomos. La mayoría de estas interacciones, consideradas individualmente, transfieren sólo una mínima proporción de la energía de la partícula incidente al medio irradiado. Por tanto, conviene introducir un simbolismo, que consiste en suponer que la partícula cede energía de manera continua, como explicado en el modelo de CSDA.

El camino recorrido se define como la distancia total que viaja la partícula hasta que pierde completamente su energía cinética y queda en reposo, independientemente de la dirección de movimiento. El rango (o camino libre medio) en el modelo de CSDA R_{CSDA} camino proyectado para un electrón con energía cinética E_0 ²⁹, puede calcularse integrando el recíproco del poder de frenado total, como indica la Ecuación siguiente.

$$R_{CSDA} \equiv \int_{W_{CR}}^{E_0} \left[\frac{S(E)}{\rho} \right]_{Tot}^{-1} dE \quad (66)$$

El rango R_{CSDA} es una cantidad puramente teórica, que representa el camino libre medio a lo largo de la trayectoria del electrón (positrón), con energía cinética inicial E_0 , que atravesó por el material homogéneo de densidad ρ hasta ser completamente absorbido al perder toda su energía cinética.

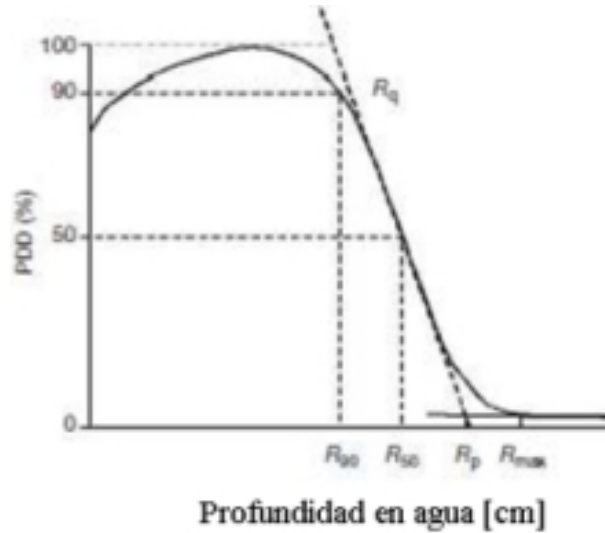


Figura 3. Curva típica de PDD para electrones, indicando gráficamente las cantidades R_q , R_p , R_{Max} , R_{50} y R_{90} .

Por tanto, R_{CSDA} no representa profundidades de penetración según alguna dirección de interés. Se introducen, entonces, los conceptos de rango máximo R_{Max} , medido en cm o g/cm^2 , /definido como la profundidad a la cual la línea de extrapolación desde el punto de mayor dosis absorbida hacia la zona de la cola de Bremsstrahlung, como indica la Figura 3. La siguiente Tabla (2.4.) muestra algunos valores de R_{CSDA} en agua, y en aire para haces de electrones de diferentes energías.

El R_{Max} representa la máxima penetración de los electrones de energía cinética E_0 en el medio material de densidad ρ . Sin embargo, esta cantidad tiene la desventaja de no quedar precisamente definida, según el método propuesto. Por otro lado, el rango R_q , medido en cm o g/cm^2 se define como la profundidad a la cual la línea tangente, correspondiente al punto de gradiente máximo, interseca al eje horizontal (véase Figura 3).

Se definen, además, cantidades útiles como R_{50} y R_{90} , que representan las profundidades, más allá de z_{max} donde se alcanza el 50 y 90 % del valor de dosis en pico, respectivamente. Finalmente, el rango R_p es la distancia en profundidad a la cual se intersecan la línea tangente con la horizontal al valor de 50 % de dosis (véase Figura 3).

²⁹Moviéndose en un medio de densidad ρ

Energía (MeV)	$R_{CSDA}^{Aire} (g/cm^2)$	$R_{CSDA}^{Agua} (g/cm^2)$
6	3.255	3.052
7	3.756	3.545
8	4.246	4.030
9	4.724	4.506
10	5.192	4.975
20	9.447	9.320
30	13.150	13.170

Cuadro 1. Valores de R_{CSDA} para aire y agua para varias energías de electrones

Resulta, por tanto, que el Rango de CSDA R_{CSDA} es de poca utilidad, y se recurre generalmente a las cantidades mencionadas anteriormente. Los efectos debidos a *scattering*, predominantemente entre los electrones incidentes y los núcleos del material irradiado, provocan que los electrones sigan trayectorias tortuosas, lo cual resulta en significativas variaciones del camino medio recorrido.

2.5.. Dosis en profundidad para haces de electrones

La región de *buildup* para haces de electrones de megavoltaje es mucho menos pronunciado (pico menos puntiagudo) respecto del caso de fotones, lo cual se debe a las interacciones de dispersión que sufren los electrones al atravesar el medio material. Apenas ingresan en el material, las trayectorias de los electrones son prácticamente paralelas al eje central del campo, y a medida que penetran en profundidad éstas inician a desviarse mostrando una significativa oblicuidad, debido a *scattering* múltiple, que genera un aumento en la fluencia de electrones a lo largo del eje central del campo.

Durante los procesos de colisión entre los electrones incidentes y electrones atómicos puede ocurrir que la energía cinética del electrón eyectado (ionizado) resulte suficiente (lo cual es llamado colisión dura) para generar, a su vez, otras ionizaciones. Estos electrones se denominan “electrones secundarios” o “rayos δ ”, y contribuyen a la dosis en la región de *buildup*.

Como se muestra en la Figura 3, la dosis en superficie para haces de electrones (alrededor de 75 a 95 %) resulta mucho mayor al correspondiente valor para el de fotones, y la tasa de crecimiento de dosis desde la superficie hasta z_{max} es por tanto menor, en comparación con fotones. A diferencia de los haces de fotones, para el caso de electrones el valor de dosis en superficie crece al aumentar la energía del haz incidente³⁰.

Para el caso de haces de electrones, a diferencia de fotones, la profundidad z_{max} no muestra una específica (monótona) dependencia respecto de la energía del haz, sino que depende más bien del diseño de cada máquina y de los accesorios anexados.

En la región correspondiente a profundidades mayores a z_{max} , los efectos debidos a la dispersión y a la pérdida continua de energía, resultan dominantes y son los responsables del abrupto decaimiento de la curva de dosis en profundidad. Los fotones producidos por efecto Bremsstrahlung debido a colisiones de los electrones primarios con los implementos del cabezal del linac, principalmente los colimadores, y con el aire entre la ventana de salida y la superficie de incidencia, son responsables de la cola de la curva de dosis en profundidad (cola de Bremsstrahlung).

Se introduce el concepto de “Gradiente de dosis de electrones” G definido por:

$$G \equiv \frac{R_p}{R_p - R_q} \quad (67)$$

Y puede verse que el gradiente de dosis para haces de electrones de baja energía es bien empinado, respecto al caso de energías más altas³¹. Además, debe notarse que el poder de frenado afecta también el gradiente de dosis de electrones.

³⁰Este efecto puede explicarse en términos de la naturaleza de los procesos de dispersión para electrones: a bajas energías hay mayor probabilidad de dispersión, y mayor también el ángulo promedio de desvío, lo cual implica una más rápida “termalización” de los electrones en distancias cortas

³¹Esto se debe a que los electrones de menor energía son dispersados con mayor probabilidad, y con mayores ángulos de deflexión, en promedio

La “contaminación” por Bremsstrahlung (responsable de la región *plateau* en la cola de la curva) depende de la energía del haz de electrones, y resulta típicamente del orden de 1 %, para el caso de 4 MeV, y no alcanza el 4 % para energías de 20MeV.³².

La dependencia de la PDD con el tamaño de campo $F.S.$, se muestra en la Figura 4, donde puede observarse que el valor de dosis en profundidad, como esperado, aumenta con el tamaño de campo³³.

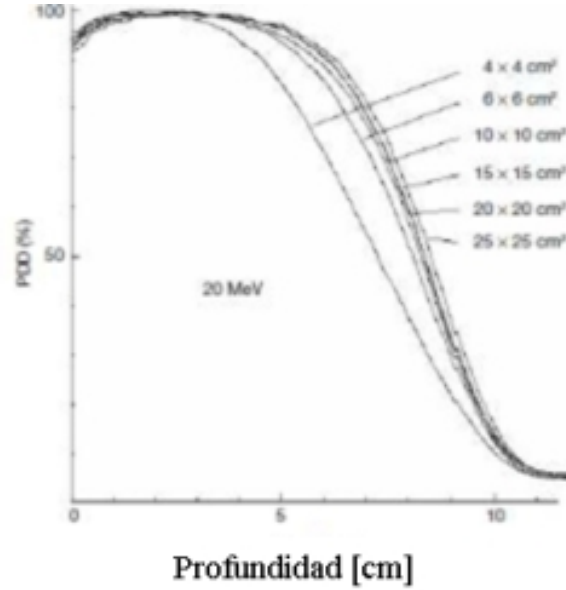


Figura 4. Curvas de PDD para electrones de 20MeV ($R_p \approx 10cm$) para diferentes tamaños de campo.

2.6.. Especificación de la energía del haz de electrones

Debido a la complejidad de la composición espectral, no hay un único parámetro que defina completamente la energía del haz de electrones. Por ello, se introducen varios parámetros útiles para describir el haz:

- Energía más probable en la superficie del fantoma $E_{p,0}$
- Energía media en la superficie del fantoma $\bar{E}_0$
- Rango del 50 % R_{50} , que representa la profundidad (mayor a z_{max}) a la cual la dosis alcanza el 50 % del valor máximo.

Existen algunas relaciones empíricas para algunas de estas cantidades:

$$E_{p,0} \approx 0,22 + 1,09 R_p + 0,0025 R_p^2 \quad (68)$$

donde $E_{p,0}$ se mide en MeV y R_p en cm.

Para la energía media (en agua), se tiene:

$$\bar{E}_0 \approx 2,33 MeV cm^{-1} R_{50} \quad (69)$$

³²Nótese que la contribución de fotones o contaminación por Bremsstrahlung depende, muy fuertemente, de los *scattering foils*

³³nótese, sin embargo, que la dependencia es significativa sólo para valores de tamaño de campo de hasta el rango práctico, ya que más electrones de zonas allá de R_p , difícilmente pueden alcanzar el punto de interés para contribuir al valor de dosis

donde R_{50} se mide en cm, y es éste el parámetro de calidad de haz para propósitos dosimétricos, según recomendaciones del Protocolo TPR 398 de la IAEA. El R_{50} puede determinarse a partir de experimentos, utilizando mediciones con cámara de ionización ($R_{50,Exp.Ion.}$), como sigue:

$$R_{50}^* = 1,029 R_{50,Exp.Ion.} - 0,06 g/cm^2 \quad si \quad R_{50,Exp.Ion.} \leq 10 g/cm^2 \quad (70)$$

$$R_{50}^* = 1,059 R_{50,Exp.Ion.} - 0,37 g/cm^2 \quad si \quad R_{50,Exp.Ion.} \geq 10 g/cm^2 \quad (71)$$

También, puede establecerse una relación útil (empírica) entre la energía media a la profundidad z ($\bar{E}_z$):

$$\bar{E}_z \approx \bar{E}_0 (1 - z/R_p) \quad (72)$$

Los parámetros típicos del depósito de dosis en profundidad para cada energía de haz de electrones, deberían ser cuidadosamente determinados experimentalmente siguiendo las recomendaciones de los Protocolos, como se muestra en la siguiente Tabla 2.6..

E (MeV)	$R_{90}(cm)$	$R_{80}(cm)$	$R_{50}(cm)$	$R_p(cm)$	$\bar{E}_0(MeV)$	$D_{sup}(\%)$
6	1.7	1.8	2.2	2.9	5.6	81
8	2.4	2.6	3.0	4.0	7.2	83
10	3.1	3.3	3.9	4.8	9.2	86
12	3.7	4.1	4.8	6.0	11.3	90
15	4.7	5.2	6.1	7.5	14.0	92
18	5.5	5.9	7.3	9.1	17.4	96

Cuadro 2. Parámetros típicos de dosis en profundidad (en agua) en función de la energía nominal del haz

2.6.1.. Perfiles laterales de campo de electrones

La Figura 5 muestra un perfil lateral típico de un haz de electrones de 6 MeV medido a la profundidad z_{max} .

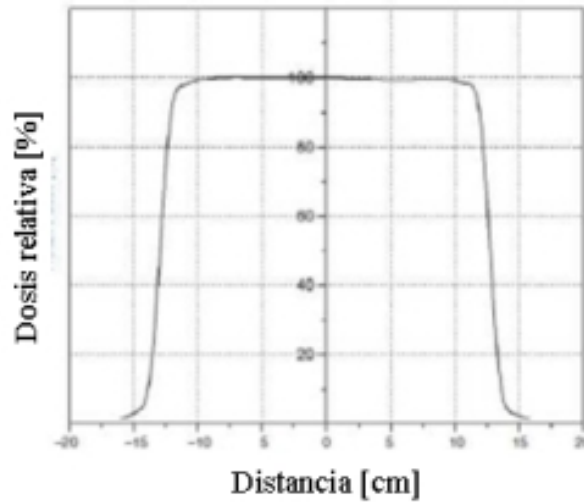


Figura 5. Perfil lateral de campo para un haz de electrones de 6 MeV, F.S. = $25 \times 25 cm^2$, medido a z_{max} .

2.6.2.. Planicidad y Simetría

De acuerdo con las recomendaciones de la IEC (International Electrotechnical Commission), la especificación de la planicidad de un haz de electrones debe realizarse a z_{max} considerando:

- Se requiere que la distancia entre el punto del 90 % de dosis y el borde geomético del haz no debería exceder 10 mm para los ejes principales y 20 mm para las diagonales.
- El máximo valor de dosis bsorbida en cualquier punto dentro de la región de la curva del 90 % de isodosis no debería exceder el valor de 1.05 veces el valor *on-axis* correspondiente a la misma profundidad.

Mientras que la especificación de la simetría, según la IEC, se realiza a z_{max} y establece que el perfil transversal al eje del haz no debería mostrar diferencias mayores al 3 % para pares de puntos colocados simétricamente respecto del eje central.

2.6.3.. Curvas de isodosis de electrones

Siguiendo el criterio de normalizar a z_{max} sobre el eje, se obtienen los mapas de isodosis para haces de electrones, de manera absolutamente análoga al caso de fotones, como muestra la Figura 6.

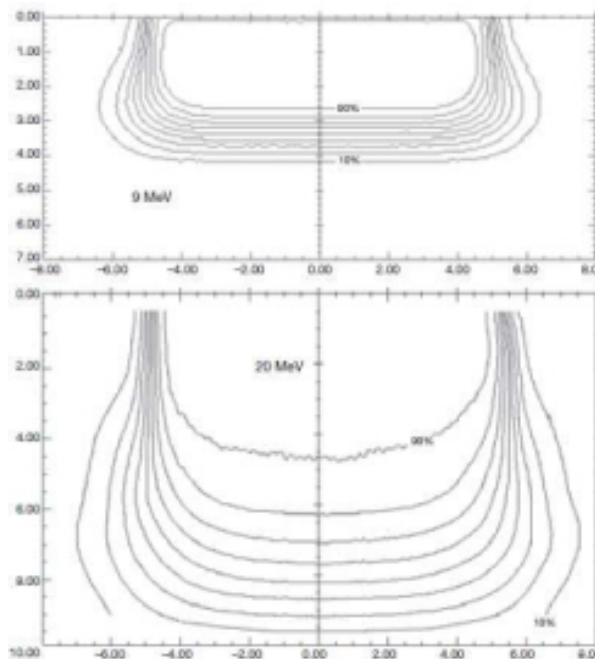


Figura 6. Mapa de isodosis típico para haces de electrones de 9 MeV (arriba) y 20 MeV (abajo), con SSD=100 cm y F.S. = $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Debido a la gran cantidad de *scattering* que sufren los electrones, con respecto a los fotones, apenas el haz de electrones penetra el medio, éste se “expande” hacia los costados, formando la llamada “gota de electrones en medios materiales”.

Una característica particular de las curvas de isodosis para electrones son las “protuberancias” de los niveles más bajos entre las líneas de isodosis ($< 20\%$)³⁴.

El concepto de Penumbra, para el caso de haces de electrones, se define como la distancia (a una dada profundidad z) entre dos curvas de isodosis especificadas. Las recomendaciones del ICRU sugieren el uso de las líneas de 80 y 20 % para determinar la penumbra física, mientras que la profundidad de referencia debería ser $R_{85}/2$.

³⁴Este efecto es consecuencia del aumento del ángulo promedio de deflexión para energías más bajas

2.6.4.. Conformación de campos de electrones

La conformación de campos para haces de electrones se realiza, generalmente, a través del uso de aplicadores (conos), los cuales pueden utilizarse solos o conjuntamente con bloques de apantallamiento o bloques hechos a medida.

- *Aplicadores para electrones:*

Generalmente, ocurre que los colimadores en el cabezal usados para haces de fotones resultan estar muy alejados del paciente para poder ser efectivos en la conformación de haces de electrones. Luego de atravesar los *scattering foils*, los electrones continúan siendo dispersados por los componentes del cabezal del linac y por el aire entre la ventana de salida del acelerador y la superficie de incidencia, lo cual provoca un significativamente exagerado³⁵ efecto penumbra.

Los aplicadores o conos para electrones se emplean usualmente para colimar el haz de electrones. Éstos, de características removibles, se colocan al cabezal del linac, de modo que el haz se define a unos 5cm de la superficie de incidencia. Los fabricantes de linacs proveen de varios conos, generalmente cuadrados con tamaños de campo que varían de $5 \times 5 \text{cm}^2$ a $25 \times 25 \text{cm}^2$.

- *Bloques (recortados) conformadores:* Para lograr una conformación superior, y especialmente diseñada para cada situación en particular, se emplean bloques conformacionales (especialmente tallados) de plomo o aleaciones metálicas especiales. Estos bloques son colocados en el aplicador, lo más cercano al paciente posible. A veces, se construyen bloques conformacionales “estándares” y se utilizan en situaciones similares.

2.7.. Correcciones al cálculo de dosis para electrones

Algunas situaciones particulares, como irregularidades de contorno e inhomogeneidades deben ser consideradas cuidadosamente para establecer los métodos de cálculo de dosis correctos que tomen en cuenta estos efectos.

2.7.1.. Contornos irregulares con electrones

Una situación frecuentemente encontrada en tratamientos con electrones es el hecho que la terminación del cono del aplicador no resulta paralela a la superficie de incidencia en la piel del paciente, lo cual implica irregularidades (desparejas) del gap de aire; y por tanto deben realizarse correcciones debido a la irregularidad del contorno irradiado.

El método de corrección consiste en “re-escalear” las curvas de isodosis, punto a punto, utilizando la siguiente expresión:

$$D_{corr}(SSD_{ef} + g, z) = D_0(SSD_{ef} + g, z) \left(\frac{SSD_{ef} + z}{SSD_{ef} + g + z} \right)^2 OF(\theta, z) \quad (73)$$

donde:

z es la profundidad en paciente (o fantoma).

g es el gap de aire entre la terminación del cono aplicador y superficie de incidencia. SSD_{ef} es la SSD efectiva. θ es el ángulo de oblicuidad entre la tangente a la superficie de incidencia y el eje central del campo. OF es el factor de corrección por oblicuidad, el cual puede medirse o encontrarse en literatura. $D_0(SSD_{ef} + g, z)$ es la dosis calculada sin correcciones por contornos irregulares, que se corresponde con incidencia normal sobre superficie plana.

Los bolus, fabricados de materiales tejido-equivalentes, se utilizan frecuentemente en terapias con haces de electrones para los siguientes propósitos:

- Aumentar la dosis en superficie.
- Aplanar superficies de incidencia irregulares
- Reducir la penetración del haz de electrones en ciertas regiones

La Figura 7 muestra un uso típico del bolus, con los efectos que produce.

³⁵Y clínicamente inaceptable

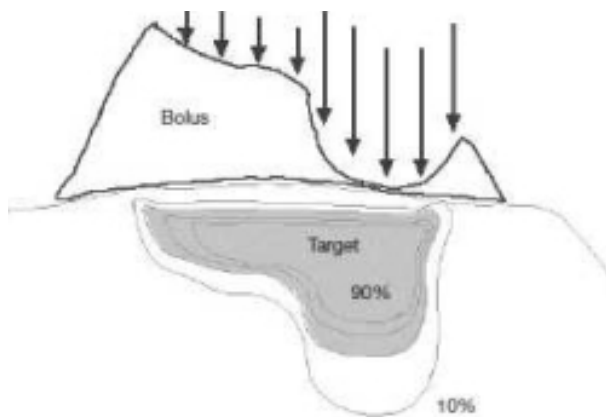


Figura 7. Bolus para conformar las curvas de isodosis en la zona de tratamiento.

2.7.2.. Presencia de Inhomogeneidades con electrones

La distribución de dosis absorbida para haces de electrones se afecta significativamente debido a la presencia de inhomogeneidades, particularmente pulmón y hueso. La dosis dentro de estas inhomogeneidades es, además, difícil de calcular o medir, pero es posible cuantificar los efectos más allá de la inhomogeneidad. A continuación se describen algunos de los más utilizados métodos de corrección por inhomogeneidades para haces de electrones:

Coefficiente de Espesor equivalente (CET):

El modelo más sencillo para corregir por efectos de inhomogeneidades es realizar un re-escalado de las profundidades en término del espesor y la densidad relativa al agua de la inhomogeneidad, y determinando el coeficiente de espesor equivalente (*CET*; *Coefficient of Equivalent Thickness*).

El CET está dado por la densidad (electrónica o a veces, también másica) de la inhomogeneidad relativa al agua, por ejemplo para pulmón el CET es 0.25g/cm^3 , por tanto 1 cm de pulmón equivaldrá a 0.25cm de agua, aproximadamente. El hueso sólido (compacto) tiene valor de CET de 1.6g/cm^3 , aproximadamente.

El CET puede utilizarse para calcular la profundidad efectiva z_{ef} en fantoma agua-equivalente:

$$z_{ef} = z - t(1 - CET) \quad (74)$$

donde z es la profundidad real del punto de interés en la inhomogeneidad y t es el espesor de la inhomogeneidad.

La Figura ?? muestra el efecto de una inhomogeneidad de pulmón en la PDD de un haz de electrones.

MÓDULO III

Terapia con haces de protones: Interacciones de protones con la materia

3.. Terapia con haces de protones: Interacciones de protones con la materia

El capítulo 3. presenta, brevemente, los principios físicos de la interacción entre los haces de protones y los medios materiales. Se describe, de manera simplificada, los diferentes mecanismos de interacción así como el stopping power de los medios materiales para haces de protones en rango energético radio-terapéutico. Los conceptos presentados constituyen los fundamentos físicos de la aplicación clínica de haces de protones.

3.1.. Introducción

La *protonterapia* es una modalidad moderna de implementar la radioterapia por medio del uso de radiación constituida por partículas pesadas, protones en este caso, en lugar de la típica -o comúnmente empleada- radiación de fotones (rayos X) o electrones.

Los protones, como partículas pesadas y nucleares (*hadrónicas* en términos de la física de partículas, por ser una partículas subatómicas formadas por quarks (unidos debido a la interacción nuclear fuerte) se destacan por su característica distribución de dosis en los tejidos que atraviesan, resultando en una deposición baja en zonas superficiales (entrada del haz de protones) y administrando el máximo de dosis en zonas profundas donde sucede la detención del haz. Este fenómeno se debe a las características del *stopping power* de los iones pesados, por ello el presente capítulo está dedicado a presentar, resumidamente, las propiedades físicas de los protones, dentro del contexto e iones, al interactuar con los medio materiales.

Debido a la complejidad de los procesos inherentes a la interacción entre iones, protones por ejemplo, y los medios materiales, el presente Capítulo centra la atención en el poder de frenado o *stopping power* como cantidad que integra los diferentes fenómenos individuales, y que finalmente resulta útil para describir, en líneas generales, los efectos dosimétricos.

3.2.. Stopping power de iones

En el caso de partículas cargadas pesadas positivas, sólo si viajan con velocidades elevadas pueden ser considerados como iones desnudos de carga Z_1 . En cambio, conforme se van frenando aumenta la probabilidad de capturar electrones del medio atravesado; el ión viaja entonces parcial o totalmente apantallado. El estado de carga promedio $\langle Q \rangle$ es el resultado del equilibrio dinámico entre estos procesos de captura y pérdida de electrones. Una expresión muy empleada para $\langle Q \rangle$ es la debida a Northcliffe:

$$\langle Q \rangle = Z_1 \left[1 - e^{-\frac{v}{v_0 Z_1^{2/3}}} \right] \quad (75)$$

donde v_0 es la velocidad de Bohr.

La Figura 8 se presenta los estados de carga promedio de varios iones ligeros en función de su velocidad, calculados con la ecuación 75. Puede observarse que $\langle Q \rangle \rightarrow 0$ cuando $v \rightarrow 0$, mientras que $\langle Q \rangle \rightarrow Z_1$ si $v \gg v_0 Z_1^{2/3}$.

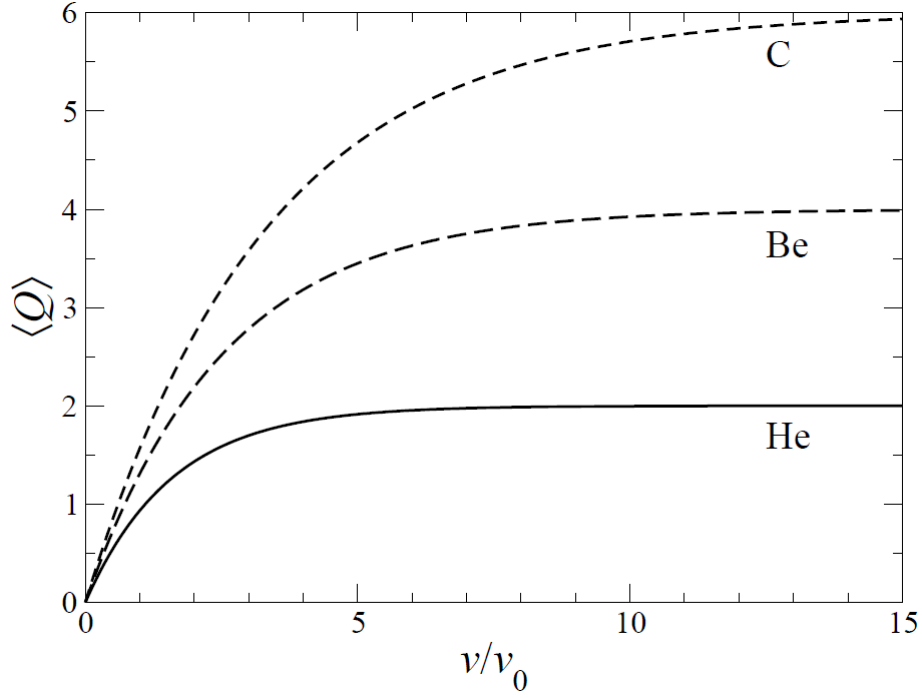


Figura 8. Estado de carga promedio de iones de He, Be y C en función de su velocidad, calculado con la ecuación 75.

Para tener en cuenta este fenómeno, en la fórmula de Bethe-Bloch, se suele reemplazar Z_1 por una carga efectiva $Z_1^*(v) \leq Z_1$ que reduce el poder de frenado electrónico. Tomar $Z_1^*(v) = \langle Q \rangle$ es una buena aproximación, siempre y cuando Z_1 no sea demasiado grande.

ICRU ha publicado tablas con valores recomendados de S_{col}/ρ para protones y partículas α ; estos valores pueden generarse fácilmente empleando los programas PSTAR³⁶ y ASTAR³⁷, respectivamente.

A modo de ejemplo, la Figura 9 muestra los poderes de frenado máxicos electrónicos de protones y partículas α en Al, Cu y Pb. Recientemente ICRU también ha proporcionado tablas de S_{col}/ρ para iones comprendidos entre el Li y el Ar.

³⁶url: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>

³⁷url: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ASTAR.html>

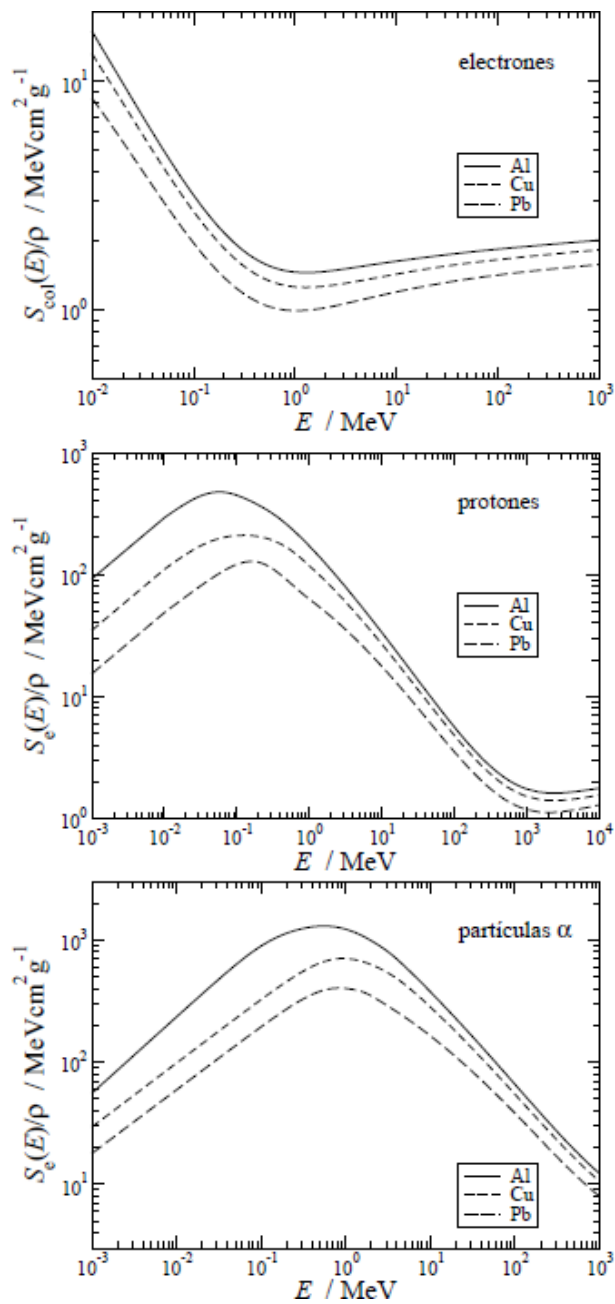


Figura 9. Poder de frenado másico por colisión de electrones, protones y partículas α en Al (arriba), Cu (centro) y Pb (abajo).

Las figuras 15, 16 y 12 muestran el comportamiento del *stopping power*, tanto electrónico como nuclear, para protones de diferente energías incidiendo en aire, hueso compacto y agua líquida; respectivamente.

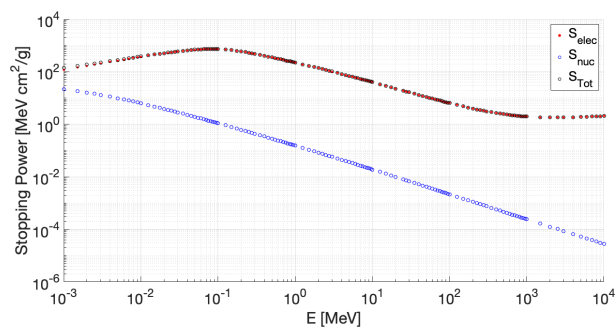


Figura 10. Stopping power para el aire por irradiación con protones.

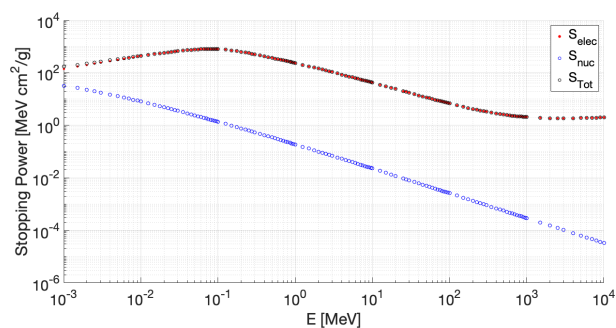


Figura 11. Stopping power para el hueso compacto por irradiación con protones.

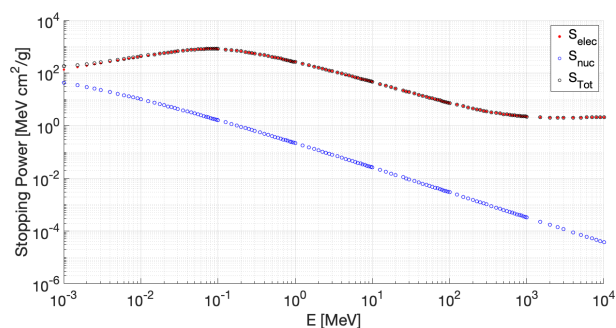


Figura 12. Stopping power para el agua líquida por irradiación con protones.

Y, por último, a modo comparativo, la figura 18 muestra una comparación entre el *stopping power* de los tres medios materiales considerados.

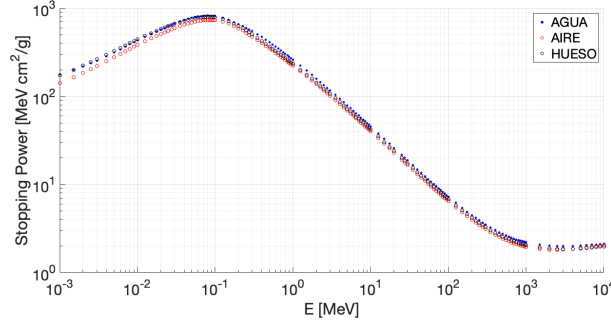


Figura 13. Stopping power total para diferentes medios materiales irradiación con protones.

3.2.1.. Regla de Bragg-Kleeman

Cuando el medio por el que se propagan las partículas cargadas es un compuesto o una mezcla, en las expresiones de S_{col} debe emplearse el valor de I determinado experimentalmente para la sustancia en cuestión. Cuando esto no es posible por desconocerse I procederemos, análogamente al caso de fotones, haciendo:

$$\frac{S_{col}}{\rho} = \sum_j w_j \left(\frac{S_{col}}{\rho} \right)_j \quad (76)$$

indicando w_j la fracción en peso del elemento j -ésimo. Como $S_{col}/\rho(Z/A) \ln(I)$ (cuando el ión es suficientemente rápido), esta regla equivale a definir:

$$\langle Z/A \rangle = \sum_j w_j \left(\frac{Z_j}{A_j} \right) \quad (77)$$

$$\langle Z/A \rangle \ln(I) = \sum_j w_j \left(\frac{Z_j}{A_j} \ln(I_j) \right) \quad (78)$$

Esta manera de estimar el valor de I se conoce como *regla de Bragg-Kleeman* y, al igual que en el caso de la aditividad de coeficientes de atenuación másicos, no tiene en cuenta los efectos de agregación del medio.

3.2.2.. Rango de partículas cagadas

Tal como se definió en el Capítulo anterior (Cap. 2.) para el caso de electrones /positrones, en la aproximación de frenado continuo (*Continuous Slowing Down Approximation - CSDA*) se asume que las partículas cargadas pierden energía de una forma gradual, a un ritmo dictado por el poder de frenado. La distancia que recorren desde que poseen una cierta energía cinética hasta quedar en reposo se denomina *rango* o *alcance* de CSDA y será igual para todas ellas (pues se ha despreciado el carácter estocástico de las colisiones inelásticas). El rango r_0 se calcula mediante la expresión:

$$r_0(E) \equiv \int_0^s ds' = \int_0^E \frac{dE'}{-\frac{dE'}{ds}} = \int_0^E \frac{dE'}{S(E')} \quad (79)$$

donde S es el poder de frenado total, incluyendo las contribuciones de colisión y radiativa (esta última sólo en el caso de electrones y positrones). La Figura 14 presentado el rango másico de electrones, protones y partículas α en Al, Cu y Pb.

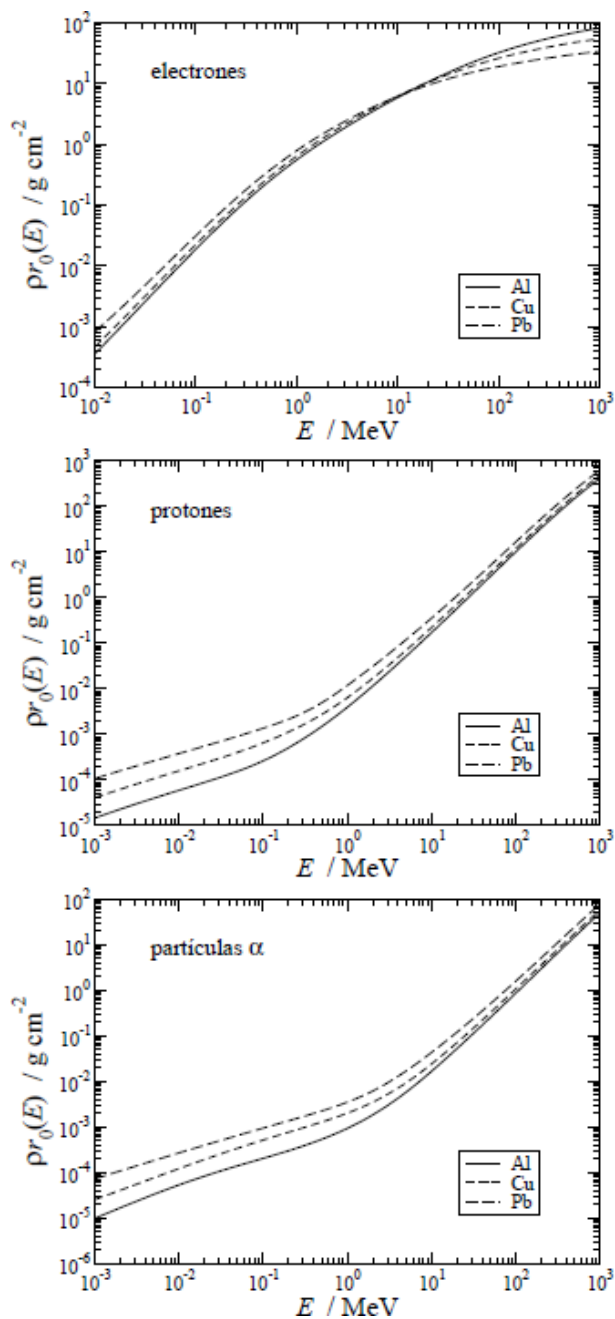


Figura 14. Rango másico (en la aproximación de frenado continuo) de electrones (arriba), protones (centro) y partículas α (abajo) en Al (línea sólida), Cu (línea punteada trazo corto) y Pb (línea punteada trazo largo).

Las figuras ??, ?? y ?? muestran el comportamiento del rango (R_{CSDA}) para protones de diferentes energías incidiendo en aire, hueso compacto y agua líquida; respectivamente.

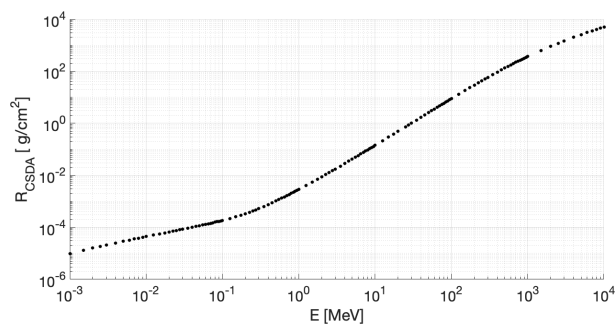


Figura 15. Rango en el CSDA (R_{CSDA} para el aire por irradiación con protones.

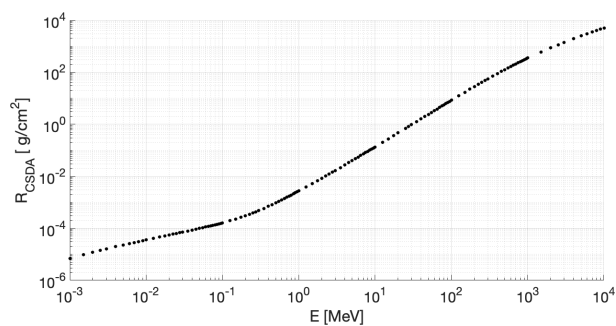


Figura 16. Rango en el CSDA (R_{CSDA} para el hueso compacto por irradiación con protones.

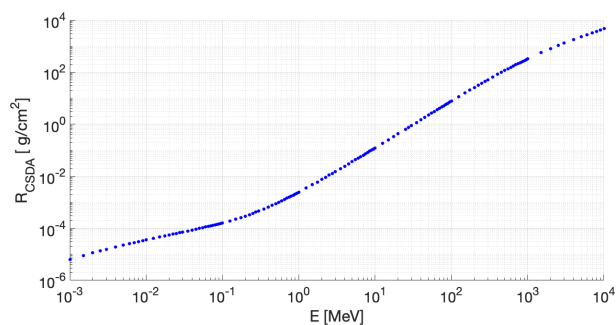


Figura 17. Rango en el CSDA (R_{CSDA} para el agua líquida por irradiación con protones.

Y, por último, a modo comparativo, la figura ?? muestra una comparación entre el R_{CSDA} de los tres medios materiales considerados.

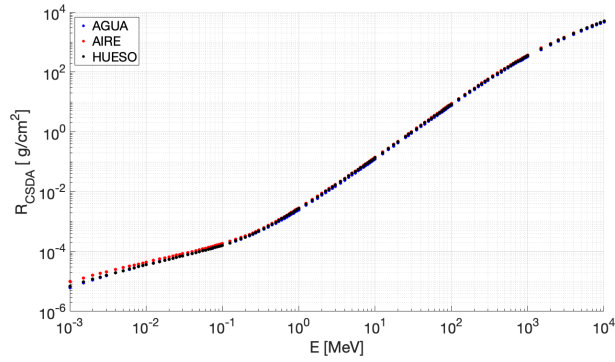


Figura 18. Rango R_{CSDA} para diferentes medios materiales irradiación con protones.

3.3.. Depósito de energía de haces de protones

Como consecuencia de las propiedades físicas, lo que se refleja en el *stopping power*, tal como indican las figuras de las secciones anteriores 3.2. y 3.2.2., la componente nuclear del *stopping power* S_{nucl} afecta el comportamiento una vez que los protones *termalizan*, es decir que reducen su energía cinética, dando lugar a un alto depósito de energía -y consecuentemente de dosis- hacia el final del recorrido (*track*), como muestran esquemáticamente las figuras 19 y 20.

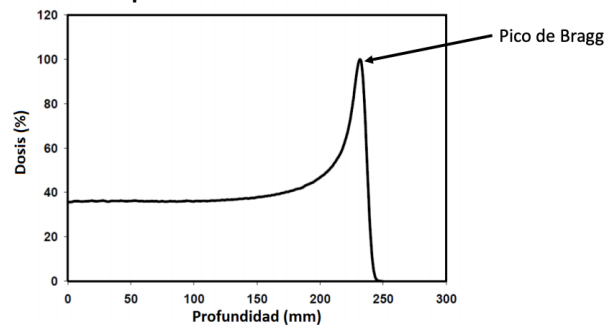


Figura 19. Curva típica de dosis en profundidad para protones en agua.

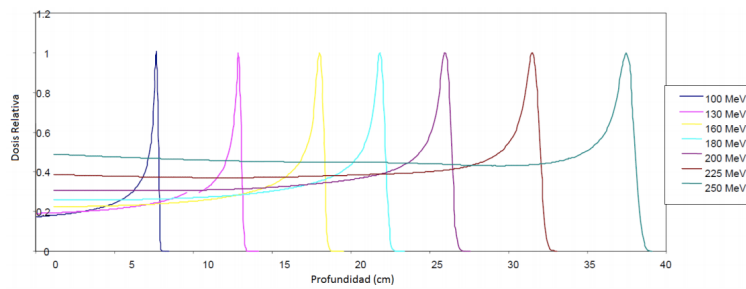


Figura 20. Curvas de dosis en profundidad para protones de diferentes energías en agua.

3.4.. Dosis en profundidad: Protones versus fotones

Para propósitos comparativos, la figura 21 muestra el rendimiento en profundidad para haces típicos de protones y de fotones.

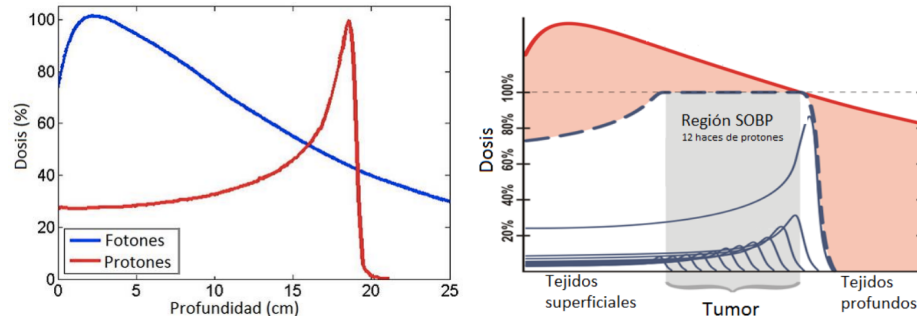


Figura 21. Curva de dosis en profundidad para protones comparada con fotones (izquierda) y distribución de dosis en profundidad obtenida por técnica SOBP (derecha).

La implementación de los haces de protones para lograr un recubrimiento de zonas de tratamiento extensas se basa en combinar haces de diferentes energías, por medio de la técnica conocida como *SOBP* (*Spread Out Bragg Peak*), o pico de Bragg extendido, como muestra la figura 21.

Por último, la figura 22 reporta los perfiles laterales y en profundidad remarcando diferencias de la conformación dosimétrica entre irradiación con protones o fotones.

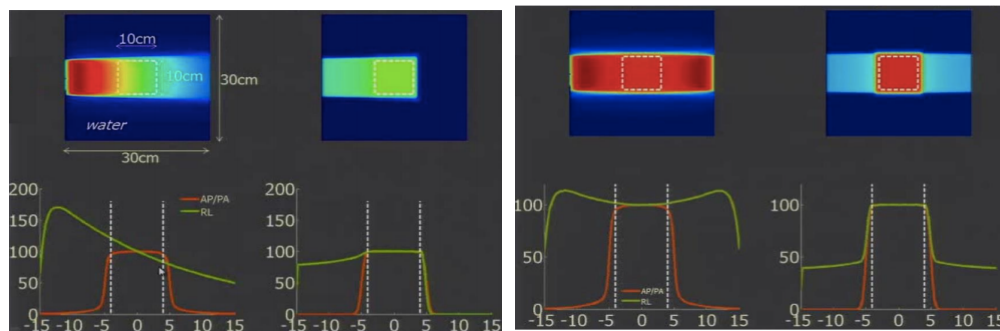


Figura 22. Conformación de la distribución de dosis usando haces de protones (derecha) o fotones (izquierda) de cada gráfico.

Las ventajas dosimétricas notables de la protonterapia resultan evidentes, las que junto a beneficios radiobiológicos constituyen las bases sólidas para la protonterapia.

MÓDULO IV

Terapia con haces de protones: bases clínicas

4.. Terapia con haces de protones: bases clínicas

El capítulo 4. presenta, brevemente, las bases clínicas de la protonterapia. Se expone de modo superficial los fundamentos generales sobre las consideraciones clínicas de la protonterapia, limitando la presentación a la finalidad desde la óptica de la física médica.

4.1.. El concepto de protonterapia

Según lo expuesto en etapas previas, la radioterapia en general es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento de tipo *locorregional* del cáncer, con la expectativa de curar o paliar la enfermedad, al tiempo que se minimiza la toxicidad en los tejidos sanos. La radioterapia se basa en el uso de diferentes tipos de radiaciones ionizantes, y aprovecha interacción de éstas con las células como mecanismo terapéutico.

La radioterapia clásica, o *convencional* emplea, principalmente haces de fotones (de decaimiento de radioisótopos como el ^{137}Cs o el ^{60}Co , o bien rayos X producidos por los aceleradores lineales); y en menor medida se utiliza haces de electrones producidos por aceleradores lineales o radioisótopos como el ^{32}P). El término *hadronterapia* engloba a las modalidades de tratamientos de radioterapia que utilizan haces de protones, neutrones, o iones livianos como He, O y C o con iones pesados, como Ne o Ar.

La historia de la hadronterapia se remonta a mediados de la década del '40 del siglo XX, oportunidad en la que el físico Robert Wilson propuso inicialmente el uso de protones para la terapia del cáncer. Hasta entonces se utilizaban exclusivamente para fines de investigación. Los primeros tratamientos registrados se remontan a 1954 y fueron realizados en el Lawrence Berkeley Laboratory de California, así como en 1957 en Uppsala; Suecia. El empleo de haces de protones para fines terapéuticos se extendió progresivamente, aunque de manera limitada debido a la falta de fuentes de radiación de protones. Durante las décadas posteriores a los primeros tratamientos pioneros se produjeron publicaciones que demostraron la notable capacidad de la protonterapia como metodología capaz de lograr altos porcentajes de curación, inclusive superiores a los registros de las técnicas convencionales; especialmente en casos de tumores localizados en zonas inaccesibles a la cirugía y rodeados de tejidos vitales. En estos tratamientos, los haces se distribuyen sobre el tumor usando sistemas de distribución pasivos, formados por dispersores, moduladores de energía y filtros.

La protonterapia es una modalidad especial de radioterapia que utiliza partículas pesadas (protones) en lugar de rayos X. Los protones destacan por su característica distribución de dosis en los materiales que atraviesan. Tratándose de partículas con carga y masa, la curva de deposición de dosis es muy distinta de la de un haz de fotones (indirectamente ionizantes). tal como se describió en el Capítulo ??, los protones pierden su energía fundamentalmente por interacciones electromagnéticas en su trayectoria al atravesar los tejidos, aunque una fracción menor se transfiere por medio de colisiones nucleares (aproximadamente 1 % por cm en el caso de los tejidos blandos). La transferencia energética por unidad de longitud es relativamente baja, y aproximadamente constante, hasta que se alcanza el rango (o alcance) del protón, el que depende de la energía del haz, donde pierde toda la energía restante en una distancia muy corta. El resultado de este proceso es un gran aumento de la dosis absorbida a una cierta profundidad. Después, las partículas se detienen produciéndose una rápida disminución de la dosis, determinando lo que se conoce como el *pico de Bragg*, véase figura 21. Esta característica permite determinar y producir la energía del haz de protones necesaria para penetrar a la profundidad requerida para el tratamiento (efecto balístico).

El tratamiento con protones permite, por tanto, una liberación más localizada de la dosis de radiación. Consecuentemente, se logra una mejor distribución de la dosis de radiación en el tejido tumoral y, a la vez, una mayor protección de los tejidos sanos circundantes, en comparación con la radioterapia convencional de fotones o electrones, como muestra la figura 23.

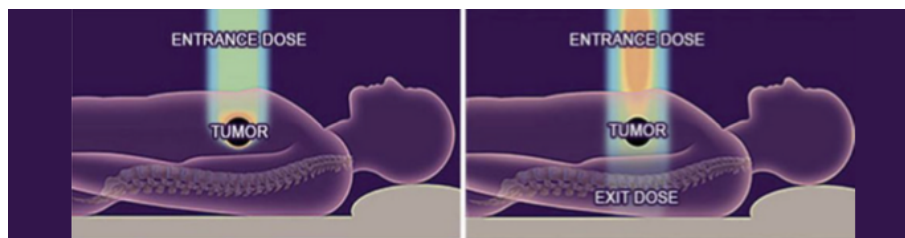


Figura 23. Rendimiento dosimétrico esquemático comparando protonterapia (izquierda) con radioterapia convencional (derecha).

Lo anteriormente indicado cobra especial relevancia cuando se ven involucrados volúmenes importantes de dosis medias y bajas que son las que determinan la *dosis integral*. Por tanto, se permitiría aplicar una mayor dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y/o la aplicación de la misma dosis terapéutica con una menor toxicidad o efectos adversos. La protonterapia supone por tanto una potencial mejora clínica del tratamiento, ya que por sus propiedades físicas presentan ventajas dosimétricas para cierto tipo de casos clínicos; en comparación con la radioterapia convencional.

4.2.. Tecnología para protonterapia

Inicialmente, la protonterapia se desarrolló en base a aceleradores diseñados para investigación en física nuclear y de partículas. La complejidad inherente, así como el costo y la disponibilidad de los aceleradores, los sistemas de producción, transporte y distribución del haz, y también los sistemas de distribución de dosis limitaron significativamente la masificación de la protonterapia.

Los protones son partículas de masa significativa, unas 1.836 veces la masa de un electrón, aproximadamente; y de carga positiva. Éstos pueden ser producidos en ciclotrones, sincrotrones o en sincrociclotrones, y se encuentran en diseño aceleradores lineales capaces de producirlos según los requerimientos terapéuticos. El proceso inicia con gas de hidrógeno, el cual es enviado sobre un arco eléctrico (inducción de plasma) para ser ionizado produciendo protones y electrones. Luego, utilizando un campo eléctrico, los electrones son captados por un ánodo y los protones son dirigidos en la dirección contraria para iniciar un proceso de aceleración con campos eléctricos sucesivos en el tiempo, y dirigidos en trayectorias circulares o en espiral en presencia de un campo magnético hasta alcanzar la energía cinética necesaria, extraerlos y transportarlos hacia la sala de tratamiento.

Históricamente, en protonterapia se han utilizado principalmente dos ventanas energéticas, a saber:

- Energía entorno a 70 MeV/u (recorrido de 3.5 cm en agua), útil para el tratamiento de los tumores superficiales; por ejemplo oftalmológicos.
- Energía entorno a 235 MeV/u (recorrido en agua de 32 cm) útil para el tratamiento de los tumores profundos.

Actualmente, y de hecho, todos los valores de energía intermedios son utilizados para cubrir las diferentes profundidades en los tumores dentro del paciente. Las diferencias energéticas se planifican a partir de una energía máxima única de extracción y luego el haz es degradado hasta obtener la energía deseada, tal cual opera comúnmente un ciclotrón; o bien se extrae el haz directamente del acelerador con la energía variable de salida de los protones; tal como ocurre en el sincrotrón.

A modo de ejemplo, la figura 24 muestra un generador de haces de protones terapéutico basado en un ciclotrón.

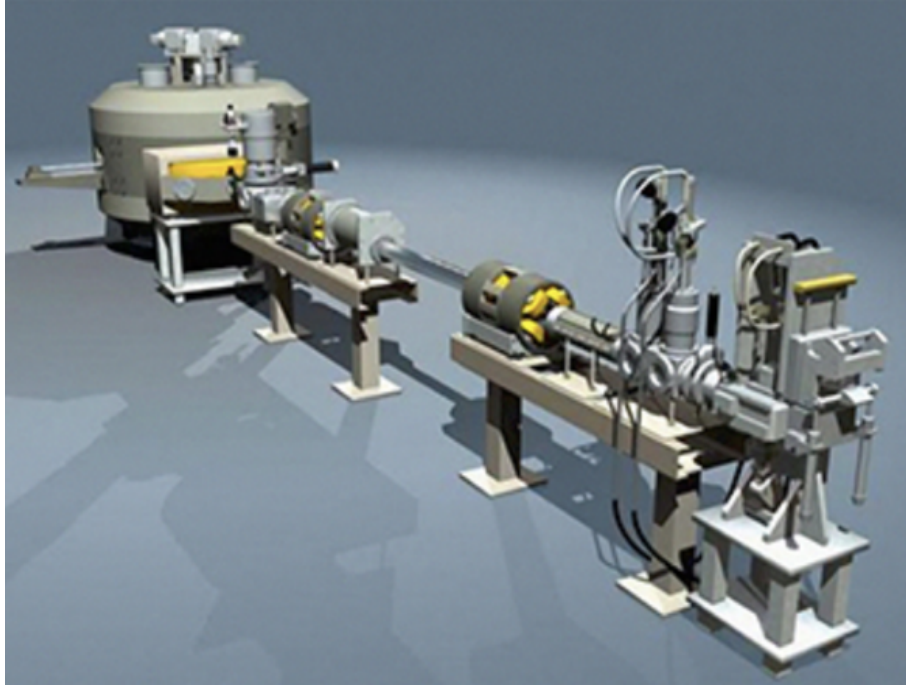


Figura 24. Ciclotrón (al fondo) junto a primera etapa de transporte del haz (al frente).

Además de acelerar protones, este tipo de fuentes también se emplea extensamente para la producción de columnas de neutrones por bombardeo de un blanco de Li o Be. Este tipo de acelerador presenta la ventaja de ser compacto, pero de alto peso.

Actualmente, las principales vías de desarrollo de la protonterapia son:

- Reducción de costos.
- Generalización del brazo isocéntrico.
- Modulación de intensidad por protones.
- Reducción de incertezas en la penetración
- Determinación del abordaje clínico más adecuado.

Asimismo, existe tecnología e innovaciones continuas en: estudios de la radiobiología de haces de protones, configuración de micro-haces, altos niveles de intensidad; y modificadores locales de la acción del haz, como el uso de nano-partículas.

4.2.1.. Componentes de control del haz de protones

Por su parte, uno de los componentes tecnológicos críticos es el *gantry*, o brazo, isocéntrico, el que constituye uno de los principales focos de investigación y desarrollo, por su significativo impacto y consecuencias clínicas en la técnica de protonterapia, y hadronterapia en general. Algunos centros cuentan con de esta tecnología, implementada como estructuras enormes, cuyas dimensiones se presentan desproporcionadas a la escala usual de un centro clínico, y cuyo peso ronda las 100 toneladas de peso, con extensiones entre 5 a 10 metros.

El *gantry* isocéntrico es capaz de:

- Rotar de 180 o de 360 grados aumentando las opciones de incidencia (entrada) del haz, para disminuir la dosis en los tejidos sanos sin necesidad de efectuar rotaciones del paciente sobre su eje, manteniendo la posición en la que se adquirieron las imágenes del paciente.

- No requiere, potencialmente, el control de cada posicionamiento del paciente para cada haz de irradiación, ganando así tiempo y confort para el paciente, aumentando la calidad del tratamiento.
- Permite extender las indicaciones para tratamientos con intención curativa, con el objetivo de aumentar la dosis para mejorar el control local y la supervivencia (carcinomas bronquiales localizados en pacientes inoperables, sarcomas retroperitoneales, carcinoma localizado de próstata) y/o disminuir la dosis recibida por los tejidos sanos (tumores pediátricos, meningiomas, etc.).

Para lograr una mayor flexibilidad en el tratamiento, el acelerador se acopla al sistema de distribución del haz, el *gantry* isocéntrico que permite orientar los protones sobre el tumor desde cualquier ángulo como con la terapia por rayos X. En general, suministran una energía entre 200 y 250 MeV/u.

La modulación de intensidad por protones (IMPT) permite que las isodosis puedan ser conformadas en profundidad usando una superposición de haces inhomogéneos calculados con algoritmos de optimización automatizada, adecuándolas a la forma y contornos del tumor en las tres dimensiones.

4.2.2.. Suministro de la dosis en protonterapia

Las técnicas de aplicación de dosis se implementan por medio de sistemas de dispersión pasiva o de dispersión activa:

- *Passive scattering system* (sistema de dispersión pasiva): En este tipo de tratamientos, el haz se distribuye sobre el volumen blanco utilizando los denominados sistemas pasivos de dispersión, como los mostrados en la figura 25, compuestos por dispersores, compensadores y colimadores.

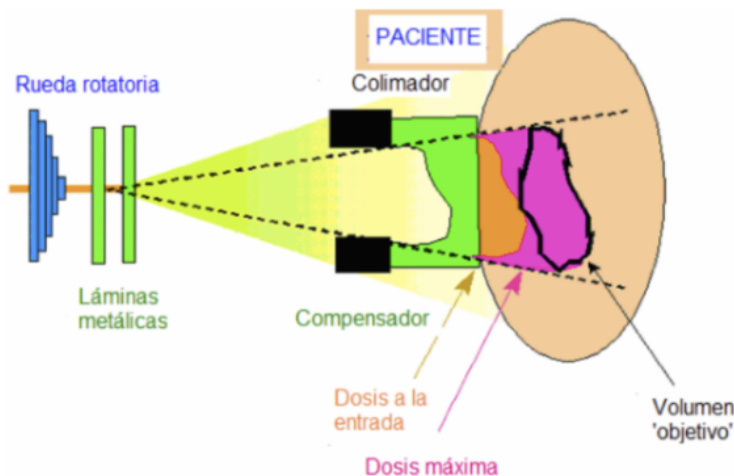


Figura 25. Esquema empleado en los sistemas de dispersión pasiva.

A fin de lograr un flujo homogéneo en el ángulo sólido útil para el tratamiento se emplean combinaciones de láminas metálicas y plásticas, llamadas *difusores*. El ensanchamiento del pico de Bragg (*modulación en energía*) se obtiene empleando una rueda rotatoria de espesor variable, denominado *moduladores* o filtros llamados *ridge filters* que producen la modulación en profundidad del haz deseado. Para conformar el haz se usan compensadores y colimadores. Mediante los colimadores se trata de limitar el campo de irradiación en las direcciones transversales para abarcar sólo la región del tumor *según la vista del haz*. En general son de latón, cerrobend o acero inoxidable, siendo muy poco difundido el uso de colimadores multiláminas. La función del compensador es adaptar la profundidad de penetración de cada rayo del haz de forma que la máxima dosis se deposite sobre el tumor, empleando para ello distintos materiales absorbentes (cera, plásticos, etc.). Los sistemas de dispersión pasiva han

sido empleados en todos los centros pioneros de protonterapia, y hadronterapia, y van disminuyendo progresivamente en beneficio de los sistemas activos.

- *Active scattering system* (sistemas de dispersión activa): En 1996 se implementó en el PSI (Paul Scherrer Institute, Villingen, Suiza) un novedoso sistema de dispersión de carácter activo. Posteriormente en 1997 fue incorporado en el GSI en Heidelberg, Alemania; un nuevo sistema de dispersión activa en el que los protones son guiados magnéticamente sobre la zona de tratamiento, como indica la figura ??.

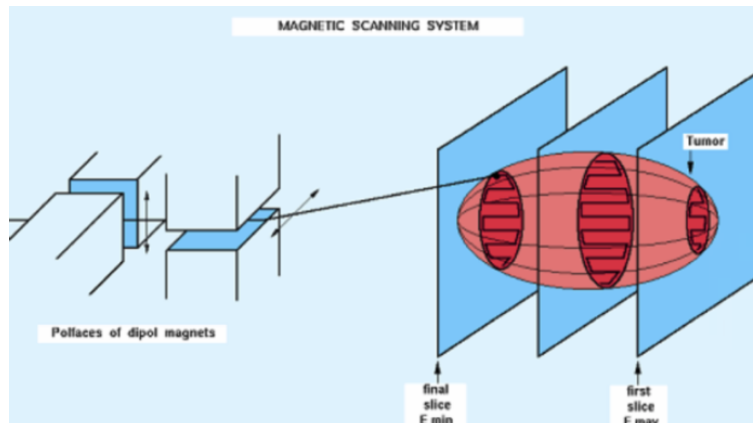


Figura 26. Esquema empleado en los sistemas de dispersión activa.

A diferencia de los sistemas pasivos, en este caso el haz de partículas se distribuye directamente sobre el paciente con campos magnéticos (usando bobinas llamadas dipolos para desviar y cuadrupolos para focalizar). Para la modulación longitudinal, se varía dinámicamente el rango del haz y lateralmente el haz es escaneado mediante imanes que lo desvían. Así es posible conseguir una alta conformidad de la dosis en la irradiación, adaptando la modulación de cada haz, reduciendo la producción de neutrones y permitiendo optimizaciones por cálculos informáticos.

Básicamente, existen dos modos de escaneo, el continuo y el intermitente. En ambos, hasta el momento, se divide el objetivo en láminas de energía constante, y para cada lámina se define volúmenes menores (voxels), cada uno de éstos es irradiado por un haz de una intensidad determinada previamente por planificación calculada. En el caso del modo intermitente se irradia voxel a voxel y se desconecta el haz al cambiar de posición. En cambio, en el modo continuo, combinando la velocidad de escaneo con la intensidad del haz, se puede producir una distribución de flujo inhomogénea sin necesidad de interrumpir la irradiación. A estas técnicas se las denomina *escaneo con intensidad modulada* y fueron definidas por primera vez en PSI para protones y en GSI para iones de carbono, al mismo tiempo que en varios centros en Japón, con el objetivo de obtener la mejor conformidad de la distribución de dosis.

4.3.. Indicaciones clínicas de la protonterapia

4.3.1.. Tumores infantiles

Para los niños diagnosticados con cáncer que deben someterse a radioterapia, la protonterapia es considerada como la técnica de elección en la mayoría de tumores, pues permite preservar mejor los tejidos normales y reducir así el riesgo de efectos secundarios agudos y a largo plazo, como la disminución de la función neurocognitiva, alteraciones en el crecimiento, hormonales y otros. También disminuye la dosis integral, por lo que se reduce el riesgo de neoplasias radio-inducidas. Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Radioterapéutica, publicadas en 2014 y actualizadas en 2017, los tumores sólidos primarios en los niños se consideran entre las más altas prioridades para la terapia de protones.

La evidencia acumulada en las últimas décadas indican que la mayoría de tumores infantiles que requieren tratamiento de radioterapia se deberían tratar con protones, en especial aquellos tumores localizados en el cerebro o cercanos a órganos críticos (médula, hueso, corazón, etc). La supervivencia tras un diagnóstico de cáncer infantil ha aumentado sustancialmente en las últimas cuatro décadas, con una supervivencia a 60 meses que en la actualidad supera el 80 %. Esta mejoría lleva aparejada el desarrollo de efectos tardíos relacionados con el tratamiento, con la consecuente pérdida de la calidad de vida de estos pacientes. Se ha reportado que la mortalidad debida al tumor primario comienza a estabilizarse más allá de los 20 años, mientras que la muerte por causas no relacionada con la recurrencia tumoral aumenta. Entre los 15 y los 30 años, la mortalidad acumulada atribuible al tumor primario sólo aumenta del 6.3 % al 7.8 %, mientras que por causas no asociadas a la recurrencia aumenta del 2.0 % al 7.0 %. En este estudio los pacientes analizados fueron tratados en un periodo entre 1970 y 1986.

La protonterapia elimina la dosis después del blanco y puede reducir la dosis de entrada en blancos profundos, depositando la máxima dosis sobre el volumen a tratar sin precisar siempre de múltiples incidencias de haces para conseguir este objetivo tal y como se hace en radioterapia convencional, IMRT o VMAT. Esta circunstancia disminuye por tanto la dosis integral recibida en cada tratamiento y produce una disminución significativa del volumen de tejidos normales innecesariamente irradiados a dosis intermedias-bajas que es un factor decisivo en la población oncológica pediátrica. Existen múltiples estudios dosimétricos que muestran como la planificación con protones para el tratamiento de diferentes tumores pediátricos, mejora significativamente las dosis medias y bajas recibidas (>2.5Gy) en comparación con planificación de RT convencional e IMRT. En el caso de la irradiación cráneo-espal, necesaria en el tratamiento de varios tipos de tumores con tendencia a diseminarse por el neuroeje (ej. meduloblastoma), esta diferencia de dosis integral es especialmente llamativa, ya que con protonterapia se evita la irradiación de todos los órganos anteriores a los cuerpos vertebrales.

4.3.2.. Melanoma uveal

El tratamiento estándar del melanoma uveal fue tradicionalmente la enucleación. Posteriormente, se introdujo la braquiterapia con placas radiactivas (Iodo, Rutenio, etc.) que permite la conservación ocular en pacientes seleccionados. En el estudio randomizado del *The Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) publicado inicialmente en el 2001, se observaron tasas de supervivencia a largo plazo sin diferencias significativas entre la braquiterapia ocular y la enucleación que era el tratamiento estándar, por lo que la braquiterapia se estableció como opción válida para tratamiento en esta patología. La braquiterapia tiene limitaciones para su aplicación. Es preciso un equipo entrenado de oftalmólogos y oncólogos radioterapéuticos, el ingreso del paciente con dos cirugías invasivas, no está carente de efectos adversos y quedan excluidos cierto grupo de tumores de alto riesgo que, por dimensiones tumorales, invasión de mácula o papila o extensión extraescleral no son candidatos para la braquiterapia.

El tratamiento con protonterapia del melanoma uveal permite el depósito de altas dosis, por ejemplo 60 Gy, de irradiación en protocolos hipofraccionados (4 a 5 fracciones), en un volumen *target* pequeño (pero que es grande respecto al órgano que lo aloja), con márgenes pequeños, evitando estructuras como la mácula y el disco óptico, reduciendo la dosis a la retina y con dosis tolerables en esclera. Por estas características se puede disminuir la posibilidad de daño del tejido sano próximo. Con protonterapia también puede tratarse melanomas más voluminosos (hasta 24 mm) sin realizar un procedimiento invasivo (salvo el implante de clips para el posicionamiento).

El grupo de investigación de tecnologías emergentes de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) en su informe publicado en 2012 sobre protonterapia incluye al melanoma uveal como patología que se beneficia clínicamente de su uso, sobre todo los tumores más voluminosos.

4.3.3.. Cordomas, condrosarcomas y tumores cerebrales

Tanto los cordomas como los condrosarcomas pueden originarse en cualquier localización anatómica pues se originan de restos embrionarios (el cordoma en particular de remanentes de la notocorda siendo su origen óseo y el condrosarcoma, cartilaginoso). Sin embargo, su localización más habitual es en la base del cráneo (primera en población pediátrica, segunda en adultos), especialmente en la región del clivus, por lo que se analizará en particular en este grupo. Representan un reto en su tratamiento por la proximidad con el tronco cerebral y la vía óptica y la necesidad de administrar dosis altas de irradiación. Tienen una alta tendencia a la

recurrencia local, en parte debida a la dificultad de realizar resecciones quirúrgicas radicales y alcanzar dosis de radiación óptimas, por lo que la supervivencia global se ha situado históricamente en el 25 %.

El tratamiento estándar de ambas entidades se basa en la máxima resección posible (con mínima morbilidad) seguida de radioterapia postoperatoria a altas dosis. Con esta secuencia terapéutica se alcanza el control local de la mayoría de los condrosarcomas de bajo grado y proporciona buen control local y calidad de vida en los pacientes con condrosarcomas de alto grado y cordomas. Se considera que existe una mayor agresividad local en estos últimos.

El tratamiento con radioterapia postoperatoria (RTPO) es imprescindible para conseguir tasas de control local aceptables en estos tumores. El tipo de RTPO utilizada es aún controvertido. Inicialmente se recomendó radioterapia convencional con dosis intermedias (50-60 Gy) no pudiendo superar la dosis total por la proximidad de órganos de riesgo, consiguiendo controles modestos de la enfermedad (17-23 % a los 60 meses). Actualmente, la protonterapia consigue escalar a dosis por encima de los 70 Gy con aceptable toxicidad para los órganos de riesgo y obtiene excelentes tasas de control local de la enfermedad. Se considera que se ha alterado la historia natural de esta enfermedad: control local a los 60 meses 70% en cordomas y 80% en condrosarcomas.

En los gliomas de bajo grado y glioblastoma existe menos experiencia en el tratamiento con protonterapia de tipo *pencil beam* (PBT), aún en tumores recurrentes. La PBT puede ser considerada una opción terapéutica eficaz para gliomas y glioblastomas. En los tumores benignos cerebrales (meningiomas, adenomas de hipófisis, schwannomas vestibulares y craneofaringiomas), el papel de la PBT está por ser determinado y es muy discutible que la PBT pueda aportar beneficios adicionales de control tumoral sobre el tratamiento con técnicas sofisticadas de fotones. Es necesario esperar los resultados a largo plazo y de costo-efectividad derivados de la potencial reducción de toxicidad tardía generada por la ventaja dosimétrica de la PBT.

4.3.4.. Cáncer de cabeza y cuello

La IMRT permite una conformación extrema de los volúmenes de irradiación, un depósito heterogéneo de la dosis total en zonas con mayor riesgo y la generación de concavidades dosimétricas. Esta técnica ha demostrado su superioridad en cuanto a toxicidad tardía frente a radioterapia convencional, postulándose como tratamiento de radioterapia estándar en tumores de cabeza y cuello. La radioterapia con protones pretende lograr un reconocimiento similar, como parte esencial de la terapia o en combinación con fotones (*boost*). El máximo potencial se conseguiría como tratamiento único, especialmente seleccionando pacientes en base a modelos que predicen la potencial toxicidad y la potencial reducción de la toxicidad con protones (*on-going trials*).

Dentro de este heterogéneo grupo de tumores cabe destacar los tumores de cavidad nasal y senos paranasales por el amplio uso que se ha hecho de radioterapia de partículas. Se trata de una patología con resultados adversos en cuanto a control de la enfermedad y por ello se postuló si la escalada de dosis con radioterapia con partículas cargadas podría mejorar el control oncológico sin aumentar la toxicidad. En una revisión sistemática y meta análisis publicado en Lancet en 2014, se comparan los resultados obtenidos en este tipo de tumores tratados con radioterapia convencional frente a radioterapia con partículas cargadas. La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de partículas cargadas. Se describe también mejoría significativa en el control loco-regional en este grupo en los datos más tardíos y la supervivencia libre de enfermedad a 60 meses. Comparando específicamente radioterapia IMRT con protonterapia, se concluye que se observa una supervivencia a 60 meses significativamente superior en el grupo de protones y que es razonable proponer a la RT con protones como una opción terapéutica en pacientes con tumores de la cavidad nasal y senos paranasales.

4.4.. Ejemplos dosimétricos de protonterapia

Existen en literatura especializada, múltiples estudios dosimétricos comparativos entre tratamientos con protones y con fotones en diferentes localizaciones anatómicas. En todos estos estudios se demuestra que la irradiación con protones presenta una reducción de dosis de los tejidos sanos adyacentes, como indica la figura 27, a modo de ejemplo.

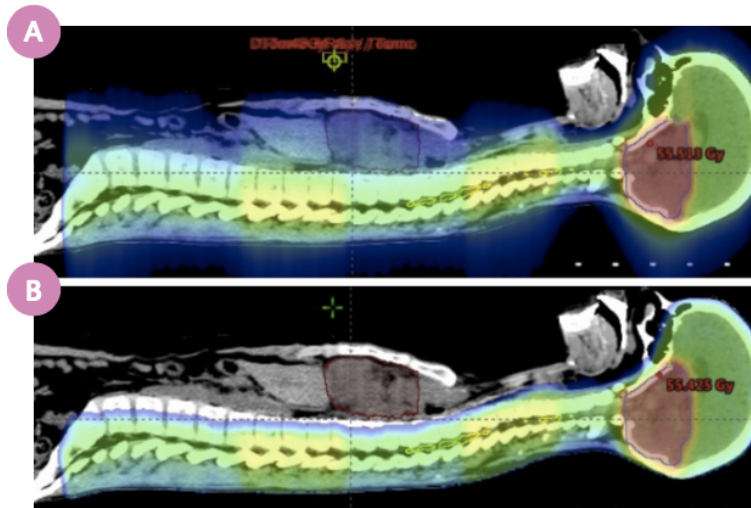


Figura 27. Meduloblastoma tratado con fotones (A) y con protones (B).

En algunos casos, estos tejidos son los que limitan la dosis que hay que administrar al paciente, lo cual podría justificar la utilización de protones. Aún cuando las dosis administradas en los tejidos sanos con la terapia de fotones cumplan los condicionamientos (*constraints*) establecidos, debe remarcarse que una disminución de dosis en los tejidos sanos podría suponer un potencial beneficio adicional por la disminución de la toxicidad. Por otro lado, la marcada reducción de la dosis integral del paciente podría suponer una potencial disminución del riesgo de segundas neoplasias en largos supervivientes, en particular en la población pediátrica.

Análogamente, la figura 28 muestra la distribución dosimétrica, comparando protonterapia con radioterapia convencional, para un caso de tratamiento intracraneal.

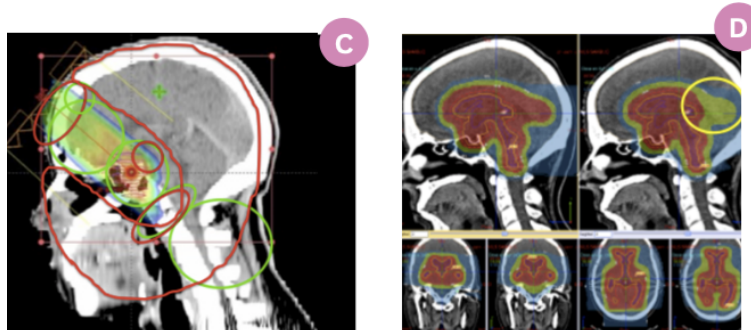


Figura 28. Dosimetría de un tratamiento de un germinoma con protones pasivos (izquierda) y con PBS (derecha) con reducción de dosis a la fosa posterior: límites de dosis para protones (en rojo) (C), dosis a la piel, penumbra en profundidad, incertezas en el rango y producción de neutrones (D).

A continuación, la figura 29 reporta un tratamiento de meduloblastoma pediátrico con protonterapia, la distribución dosimétrica sobre la anatomía del paciente y los correspondientes DVH en la figura 29.

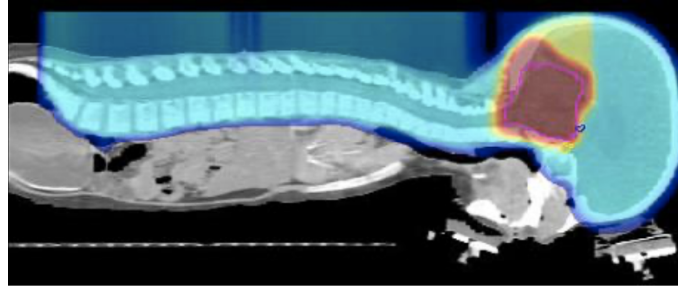


Figura 29. Dosimetría de un tratamiento de meduloblastoma pediátrico.

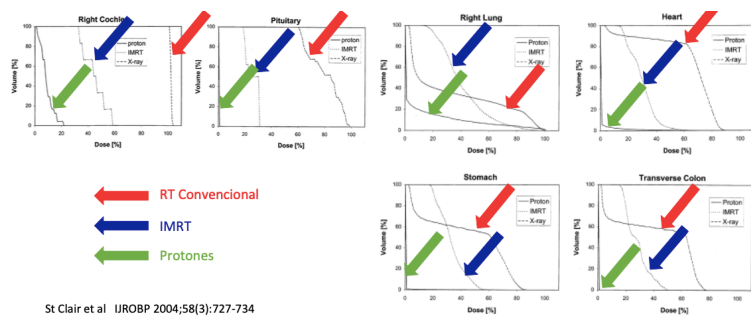


Figura 30. DVH de la dosimetría de un tratamiento de meduloblastoma pediátrico.

Por último, la figura 6.3. reporta la dosimetría para un caso típico de rabdomiosarcoma pediátrico comparando fotones con protones.

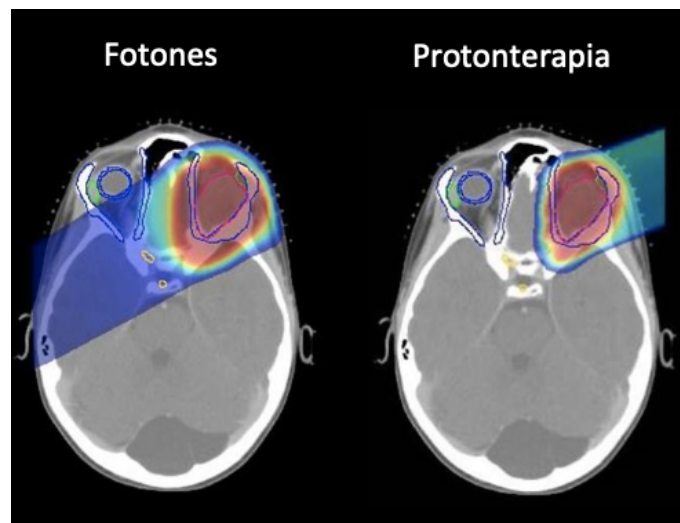


Figura 31. Dosimetría para caso de rabdomiosarcoma orbital pediátrico.

MÓDULO V

Principios de radiobiología en protonterapia

5.. Principios de radiobiología en protonterapia

El capítulo 5. presenta, resumidamente, los fundamentos principales referidos a la radiobiología involucrada en la protonterapia. Luego, se aborda las diferencias comparativas con los haces de fotones en la radioterapia convencional.

5.1.. Transferencia lineal de energía

Según se describió en el Capítulo 3., cuando un haz monoenergético de protones -o iones pesados- penetra en un medio material (véase Figura 19) la curva de distribución de dosis en profundidad se caracteriza por una dosis baja a la entrada, en términos terapéuticos significa cerca de la piel, comparada con la dosis proporcionada en una estrecha región al final de su recorrido (pico de Bragg), lo que otorga la característica *balística* del haz de protones -o iones en general-.

En la aproximación del frenado continuo (*continuous slowing down approximation - CSDA*) se desprecian los efectos radiativos o de *straggling*, y resulta que la tasa de pérdida de energía, por unidad de camino recorrido (penetrado), de un haz monoenergético al atravesar un medio uniforme es siempre la misma, por lo que las partículas del haz se frenan a la misma profundidad, lo que se denomina rango de la partícula. Por tanto, la profundidad del pico de Bragg depende de la energía inicial de los protones y de los tejidos que éstas atraviesan. Modulando la energía de las partículas incidentes, es posible extender la región del pico de Bragg para localizar la dosis en un volumen más extenso. Es lo que se denomina, tal como se mostró en la figura 21, como *SOBP* o directamente, *pico de Bragg extendido*, y es la base de la técnica de irradiación en prácticas clínicas.

La radiación incidente reacciona con los átomos de la materia a lo largo de su recorrido. A medida que se producen las interacciones, la energía de la radiación incidente disminuye, disminuyendo la velocidad de la partícula primaria; y aumentando las probabilidades de que haya una nueva interacción. Es en el final del recorrido de la partícula incidente cuando más interacciones tienen lugar. El depósito de energía no es uniforme sino progresivo a lo largo del trayecto. Para facilitar la comparación entre distintos tipos de radiaciones, se introduce el término *transferencia lineal de energía (LET)*, que expresa la cantidad de energía media cedida por una partícula en una distancia de penetración en el medio material. las unidades típicas de LET son keV/ μ m.

El cuadro 3 resume valores de LET para algunos tipos de radiaciones.

Tipo de radiación	LET [keV/ μ m]
^{60}Co	0.2
RX 250 kVp	2.0
Protones 10 MeV	4.7
Protones 150 MeV	0.5
Neutrones 14 MeV	100
Part. α 2.5 MeV	166
Ion. Fe 2 GeV	1000

Cuadro 3. LET para diferentes radiaciones.

Cada tipo de radiación o partícula tiene su propia LET específica, y a mayor energía nominal, mayor poder de penetración, siendo la energía transferida al medio por unidad de distancia penetrada menor que la de la misma partícula o radiación con menor energía nominal.

5.2.. Características radiobiológicas de los protones

En cualquier tipo de radioterapia uno de los factores más importantes es la eficacia de la radiación sobre los tejidos involucrados en el tratamiento. La *eficacia* -o efecto biológico- es distinta para cada tipo de radiación y, además, depende de factores físicos, químicos y biológicos; por lo que resulta un problema especialmente

complejo de abordar. Por lo tanto, para cuantificar los efectos biológicos se introduce un parámetro relativo, es decir, un parámetro que compara la eficacia biológica de diferentes tipos de radiación.

Para un efecto biológico determinado, la *Efectividad Biológica Relativa (RBE)* se define como la relación entre la radiación gamma de una fuente de ^{60}Co necesaria para producir el efecto deseado y la dosis de depositada por la radiación bajo estudio para producir el mismo efecto.

Es decir, que con la menor dosis posible se consiga el mismo efecto biológico, es decir $RBE > 1$. Este factor es muy complejo, ya que es una combinación de factores físicos y biológicos. Físicamente depende del número atómico y de la energía del ión y, biológicamente, del tipo de célula.

La *RBE* depende de la densidad de ionización. Si la densidad de ionización disminuye, el ADN tendrá más posibilidades para autorepararse y, por tanto, la *RBE* disminuye. Por otro lado, la densidad de ionización depende de:

- Número atómico. A mayor número atómico Z , mayor densidad de ionización.
- Energía del ión. A mayor energía, las dimensiones transversales (el diámetro) del haz será mayor, la *LET* disminuye y con esto la densidad de ionización.

Por tanto, las formas de aumentar *RBE* según la densidad de ionización son: aumentando el número atómico y disminuyendo la energía del ión.

5.3.. Rendimiento radiobiológico comparativo entre protones y fotones

La *RBE* depende del tipo de células, es decir, de la capacidad de reparación de las células. Las células con poca capacidad de reparación presentan poco aumento del parámetro, mientras que células con gran capacidad de reparación, como son las células de los tumores radio-resistentes, son más sensibles a los cambios del *RBE*.

Tal como se indicó, la principal ventaja de los protones - o iones en general- frente a los fotones es que presentan una *Efectividad Biológica Relativa (RBE)* mayor, lo mismo aplica a los iones de C, por ejemplo, en comparación con los protones. Los protones son partículas de muy alta LET (30 keV/ μm) comparados con fotones y electrones, y a su vez de baja LET comparados con iones de C, por lo que su efectividad biológica es mayor a los fotones y menor a los iones de C, cuya LET varía en un rango de 30-100 keV/ μmm . Además, para todos los hadrones cargados, el valor máximo de LET se alcanza en el pico de Bragg, restringiendo así la elevada eficiencia biológica, debido a la contribución de alta LET, se restringe principalmente a la zona del PTV.

Las características físicas de los protones hacen que los tratamientos de protonterapia presenten peculiaridades que los hacen especialmente apropiados para determinadas patologías, como se describió previamente. De forma general, las ventajas clínicas de la protonterapia frente a la terapia convencional con fotones pueden resumirse en dos aspectos fundamentales: por un lado, un mejor control local del tumor como consecuencia de la posibilidad de aumentar la dosis en el volumen blanco. Esto, a su vez, significa un aumento de la tasa de supervivencia libre de enfermedad. Y, por otro lado, aunque muy relacionado con lo anterior, la reducción en incidencia de efectos secundarios debido a la disminución de la dosis en los tejidos sanos adyacentes.

Las propiedades físicas las que confieren sus diferencias fundamentales ya que, si se considera el impacto biológico de los protones, medido en términos de *Eficacia Biológica Relativa (RBE)*, si bien la *RBE* de los protones es mayor a la de los fotones, no es muy significativa la diferencia, más bien los protones parece que son apenas un poco más efectivos, radiobiológicamente, que los fotones, la *RBE* de los protones es, aproximadamente, 1.1, es decir, un haz de protones es un 10% más efectivo que uno de fotones. Pero, por otro lado, y tal como se indicó, esta mayor eficacia relativa, se concentra y limita justamente en la zona de importancia terapéutica, el PTV.

Este valor de la *RBE* de un haz de iones de C es del orden de 2.5-3, lo que sí constituye también desde la perspectiva radiobiológica una mejora significativa respecto de la radioterapia convencional con fotones y electrones.

MÓDULO VI

Dosimetría numérica con método Monte Carlo

6.. Dosimetría numérica con método Monte Carlo

El capítulo 6. presenta los principios básicos del método Monte Carlo aplicado a la dosimetría de radiaciones ionizantes. Se describe, brevemente, los fundamentos técnicos del método Monte Carlo, el vínculo con las magnitudes dosimétricas, a partir de la ecuación fundamental de transporte de Boltzmann. Las secciones finales reportan ejemplos sencillos del uso del método Monte Carlo en física médica.

6.1.. Introducción al método Monte Carlo

La presente sección propone desarrollar una muy breve introducción a los conceptos de técnicas numéricas de simulación Monte Carlo para su utilización en problemas de aplicación en física, y en particular en transporte de radiación. La exposición es de carácter escueta y está basada en bibliografía especializada, donde pueden estudiarse los temas desarrollados en este módulo.

En los procesos estocásticos se representan todos y cada uno de los pasos necesarios para la realización de un cierto evento así como también las maneras en que cada uno de los pasos puede ser realizado en términos de las respectivas probabilidades. Por tanto, cualquier proceso en el que se vean involucradas probabilidades de ocurrencia resulta ser un proceso estocástico.

Al describir variables de carácter aleatorio, vinculadas a fenómenos de tipo probabilísticos como lo es el transporte de radiación, es asumido, como premisa implícita por defecto, el hecho de que las características aleatorias permanecen constantes durante el intervalo de tiempo de interés, aunque desde una perspectiva genérica podría no satisfacerse esta asunción. En efecto, al incorporar la dependencia (o evolución) de variables consideradas determinísticas, éstas describirán un proceso evolutivo de tipo analítico, mientras que para el caso de variables aleatorias mostrarán una evolución condicionada por el vínculo al fenómeno probabilístico asociado.

Entonces, toda función definida a partir de variables aleatorias, como por ejemplo funciones de distribución o funciones de densidad, presentarán dependencia temporal determinada por su carácter aleatorio, dando lugar a la naturaleza estocástica del fenómeno físico involucrado. Una definición más formal de un proceso estocástico es la siguiente:

El proceso estocástico consiste en el conjunto (o familia) de variables aleatorias $\{X_t \mid t \in [t_{ini}, t_{fin}]\}$ que se ordenan de acuerdo con el índice t , por lo general identificando al tiempo.

En consecuencia, se tiene que para cada valor de t (instante) existe la variable aleatoria representada por X_t , de modo que el proceso estocástico puede interpretarse como una sucesión de variables aleatorias, las que pueden variar (evolucionar) en sus características. Los *estados de variables aleatorias* son los posibles valores que éstas pueden asumir. Por lo tanto, existe un *espacio de estados* asociados a las variables aleatorias.

En particular, la variable temporal t puede ser de tipo discreto o bien de tipo continuo. La modificación de la variable t , por ejemplo, daría lugar a cambios de estado que ocurren en el instante t . Por tanto, de acuerdo con el conjunto de índices³⁸ $t \in T = [t_{ini}, t_{fin}]$, la variable aleatoria X_t puede clasificarse según los siguientes criterios para procesos estocásticos:

- Si el conjunto T es continuo (por ejemplo $\mathfrak{R}^+$), resulta que X_t describe un proceso estocástico de parámetro continuo.
- Si el conjunto T es discreto, X_t describe un proceso estocástico de parámetro discreto.
- Si para cada valor (instante) t la variable aleatoria X_t es de tipo continuo, resulta que proceso estocástico es de estado continuo.
- Si para cada valor (instante) t la variable aleatoria X_t es de tipo discreto, resulta que proceso estocástico es de estado discreto.

Una *cadena* es un proceso estocástico para el cual el tiempo evoluciona de manera discreta y la variable aleatoria sólo puede tomar valores discretos en el espacio de estados correspondiente. Un *proceso de saltos*

³⁸Estrictamente, subíndices.

puros es un proceso estocástico para el cual los cambios de estados suceden de forma aislada y aleatoria pero la variable aleatoria sólo asume valores discretos en el espacio de estados correspondiente.

Diversamente, un *proceso continuo* se refiere al caso en que los cambios de estado se producen para cualquier valor de t (instante) y hacia cualquier estado dentro de un espacio continuo de estados correspondiente.

Procesos de Markov

Se dice que un proceso cumple la propiedad de Markov cuando toda la historia pasada del proceso se puede resumir en la posición actual que ocupa el proceso para poder calcular la probabilidad de cambiar a otro estado. Es decir, se cumple:

$$P(X_j = x_j / X_{ini} = x_{ini}, \dots, X_{j-1} = x_{j-1}) = P(X_j = x_j / X_{j-1} = x_{j-1}) \quad (80)$$

Además, una propiedad importante que puede tener una cadena es que los valores $p_{mn}(j)$ no dependan del valor de j .

Entonces, se tiene que las probabilidades de cambiar de estado son las mismas en cualquier instante. Por lo tanto, esta propiedad indica que las probabilidades de transición son estacionarias.

6.2.. Método de aceptación/rechazo aplicado al cálculo del número π

La presente sección se destina a realizar conjuntamente con los alumnos la actividad práctica dedicada a aplicar el método de aceptación y rechazo para estimar el valor del número π .

6.3.. Generalidades sobre los códigos PENELOPE y FLUKA

La presente sección se dedica a una muy breve descripción sobre los aspectos básicos relativos a dos de los códigos de simulación Monte Carlo más comúnmente empleados para transporte de radiación en aplicaciones vinculadas a la física médica.

Los códigos PENELOPE (desarrollado por la Universidad de Barcelona, actualmente propiedad de la NEA, Nuclear Energy Agency) y FLUKA (desarrollado por el Instituto Italiano de Física Nuclear, INFN y el CERN, actualmente propiedad de la NEA) son dos códigos, ambos programados en FORTRAN77, dedicados a modelar procesos de transporte e interacción de la radiación con la materia, resolviendo numéricamente la ecuación fundamental de Boltzmann.



Ambos códigos se distribuyen en paquetes que contienen el *core* y algunas subrutinas, para que los usuarios puedan preparar/adaptar sus propios escenarios (configuraciones de estudio) de interés.

Se aplicará ejemplificando en algún lenguaje de programación, pero se subraya que, excepto adaptaciones propias del caso, los conceptos a desarrollar pueden implementarse en cualquier lenguaje de programación, indistintamente.

6.4.. Ejemplos de simulación Monte Carlo en física médica

La presente sección se dedica a realizar ejemplos prácticos de aplicaciones del método Monte Carlo en la física médica. La propuesta consiste en enfocar la atención en situaciones de dosimetría numérica, que permitan poner en práctica conceptos teóricos desarrollados en los Capítulos precedentes, específicamente dosimetría de haces de electrones y de protones.

6.4.1.. Rendimiento en profundidad de un haz de electrones de uso clínico

6.4.2.. Comparación entre haces de electrones de uso clínico de diferente energía nominal

6.4.3.. Perfiles on-axis de dosis en profundidad para haces de protones

6.4.4.. Ejemplo de dosimetría numérica a nivel paciente-específico

Referencias

- [1] I. Bankman. *Handbook of medical image processing and analysis*. Elsevier Academic Press, California, 2009.
- [2] H. Bichsel. *Comparison of straggling functions calculated with Bethe-Fano, FVP and Rutherford cross sections*. Notes enter for Experimental Nuclear Physics and Astrophysics, 2011.
- [3] Seibert A. Leidholt E. Boone J. Bushberg, J. *The essential physics of medical imaging*. Lippincot Williams and Wilkins, 2001.
- [4] T. Buzug. *Computed Tomography*. Springer-Verlag, 2008.
- [5] P. Suetens. *Fundamentals of Medical Imaging*. Cambridge University Press, second edition, 2009.
- [6] P. Duvauchelle, N. Freud, V. Kaftandjian, and D. Babot. A computer code to simulate x-ray imaging techniques. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, (170):245–258, 2000.
- [7] S. España, J. L. Herraiz, E. Vicente, J. J. Vaquero, M. Desco, and J. M. Udias. Penelope, a monte carlo pet simulation tool based on penelope: features and validation. *Phys. Med. Biol.*, (54):1723–1742, 2009.
- [8] G. Tirao, C. Quintana, and M. Valente. Mammography image quality optimisation: a monte carlo study. *Int. J. Low Radiation*, 7(4):276–297, 2010.
- [9] C. Epstein. *Introduction to the mathematics of medical imaging*. Siam, Philadelphia, 2003.
- [10] G. Saha. *Physics and radiobiology of nuclear medicine*. Springer-Verlag, 2006.
- [11] J.M. Fernández-Varea, J. empau and F. Salvat, S.; Fernández-Varea. *PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. Nuclear Energy Agency, Barcelona, Spain, 2009.
- [12] F.H. Attix. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley-VCH, 1987.
- [13] S Dupree and S. Fraley. *A Monte Carlo premier*. Kluwer-Plenum, New York., 2002.
- [14] P. Bevington and D. Keith Robinson. *Data reduction and error analysis*. McGraw Hill, 2003.
- [15] H. Tijms. *Understanding Probability: Chance Rules in Everyday Life*. Cambridge University Press, 2004.
- [16] M. Ljungberg, S. Strand, and M. King, editors. *Monte Carlo calculations in nuclear medicine: Applications in diagnostic imaging*. Institute of Physics Publishing, 1998.
- [17] J. Ducote and S. Molloy. Scatter correction in digital mammography based on image deconvolution. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 55(No. 5):1295–1309, March 2010.
- [18] C. Arvanitis and R. Speller. Quantitative contrast-enhanced mammography for contrast medium kinetics studies. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 54(No. 5):6041–6064, September 2009.
- [19] A. Kak and M. Slaney. *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. IEEE Press, New York, 2001.
- [20] S. Bushong. *Computed Tomography*. McGraw-Hill, 2000.
- [21] M. Stabin. *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. Springer Science+Business Media, Spring Street, New York, NY 10013, USA, 2008.