



Grado en Física
Trabajo de Fin de Grado

Estudios de RBE (eficacia biológica relativa) en hadronterapia

César Hernández Fogued

Directoras:
Gloria Luzón Marco
Valentina Zambrano

Curso académico 2023-2024

Índice

1. Introducción a la hadronterapia	1
1.1. Razones para usar hadrones	1
1.2. Tratamiento de hadronterapia	2
2. Conceptos radiológicos	4
2.1. Modelo lineal cuadrático	4
2.2. Eficacia biológica relativa	5
3. Diseño de la geometría para un tumor en la hipófisis	6
4. Determinación de la energía de entrada de los protones	9
4.1. Mediante las posiciones medias	9
4.2. Mediante la energía absorbida en el tumor	10
5. Comparación de las energías absorbidas entre órganos, variando la energía inicial de los protones	14
5.1. Relación entre la longitud de la trayectoria y su energía	16
6. Estudio de la distribución de la energía para $E = 109$ MeV	17
6.1. Cálculo de la dosis absorbida	18
7. Conclusiones	20
8. Referencias	22
9. Anexos	24
9.1. Anexo I: Código de la geometría	24
9.2. Anexo II: Código de la simulación	31
9.3. Anexo III: Código del análisis.	33

1. Introducción a la hadronterapia

La radioterapia es un tratamiento médico que lleva usándose desde el inicio del siglo XX y sigue aplicándose a muchos pacientes oncológicos en la actualidad, en la mayoría de los casos combinado con cirugía. Concretamente, en torno al 50 % de los pacientes con tumores malignos localizados son tratados con radiación en algún momento de su enfermedad [1] [2]. Se basa en el empleo de radiaciones ionizantes para tratar distintos tipos de cáncer con el fin de curarlos o retrasar su progresión. Lo más común es usar fotones (rayos X) como radiación ionizante, debido principalmente a su relativa facilidad para producirlos y redirigirlos. Sin embargo, avances en la producción de haces de hadrones como nuevos sincrotrones y sistemas de distribución activa de los haces, han permitido usar a estos como una alternativa a los fotones, con ciertas ventajas frente a estos. Esta, relativamente nueva técnica, recibe el nombre de hadronterapia.

El objetivo principal del uso de esta radiación ionizante es alterar la información genética de las células cancerosas lo suficiente como para inducir la apoptosis, es decir, la muerte celular. Por tanto, la radioterapia busca actuar directamente sobre el tumor, evitando las células sanas cercanas. No obstante, la forma en la que los fotones liberan su energía hace que parte de la radiación se aplique inevitablemente sobre los tejidos normales. Además, no todos los órganos responden por igual a la radiación. Como punto a favor, los tejidos tumorales normalmente son más sensibles a la radiación [3] y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal. Aunque esto último es cierto en general, depende de muchos factores como la presencia de la proteína tumoral controlada traslacionalmente (TCTP) [2], que es esencial para la supervivencia celular.

La probabilidad de erradicar el tumor depende de la radiosensibilidad del tejido, el tamaño y el grado de metastatización, entre otros. El aumento en la dosis generalmente ofrece mayor control de la enfermedad, aunque es importante no exceder la tolerancia a la radiación de los tejidos sanos cercanos. Para controlar esto último, han surgido tratamientos recientemente, como la posibilidad de visualizar la dosis recibida tridimensionalmente, que permiten concentrar todavía más la radiación [4].

El principal objetivo de este trabajo es profundizar en los tratamientos de protonterapia mediante simulaciones. El análisis del resultado de estas simulaciones permitirá conocer cómo es la distribución de dosis en el tejido tumoral y órganos cercanos. En primer lugar, se revisarán brevemente cómo son los tratamientos de protonterapia así como los aceleradores utilizados. Seguidamente, se procederá a la simulación del tratamiento, tras la creación de una geometría que simulará los órganos de interés del paciente, y se analizarán los resultados. A continuación, se usará el concepto de eficacia biológica relativa (RBE) para poder comparar el daño biológico producido por este tratamiento frente a radioterapia con fotones. Se finalizará con unas conclusiones sobre el trabajo realizado.

1.1. Razones para usar hadrones

Existen una serie de razones por las que usar hadrones en lugar de fotones resulta más conveniente. Para ello es necesario recordar el concepto de curva de Bragg, en la que se representa la pérdida de energía por unidad de longitud de la radiación ionizante durante la trayectoria a través de la materia. A diferencia de los rayos X o los electrones, los haces de hadrones exhiben un pico de Bragg (máximo de la curva) cercano al final de la trayectoria, entregando su dosis máxima de radiación en esa zona. Se puede ver en la figura 1.1 el máximo de la curva para los hadrones junto a la dependencia exponencial negativa de la pérdida de energía de los fotones. Se muestra también el pico de Bragg modificado o extendido (SOBP) que, como se explicará más adelante, es la suma de picos de Bragg para varias energías y así irradiar volúmenes más extensos.

Cuando un haz monoenergético de protones o iones pesados penetra en un medio material, la curva de distribución dosis-profundidad se caracteriza por una dosis baja en casi toda la trayectoria, desde la entrada hasta poco antes del final, comparada con la dosis proporcionada en una estrecha región justo al final. Este máximo en la dosis al final de la trayectoria se corresponde con el pico de Bragg. Mientras, en el caso de los fotones no existe esta pequeña zona tan diferenciada por su dependencia exponencial negativa (figura 1.1).

Este pico de Bragg para partículas pesadas cargadas es resultado de la dependencia $1/v^2$ del poder de frenado porque en el final de la trayectoria es cuando la velocidad es próxima a cero. La dependencia

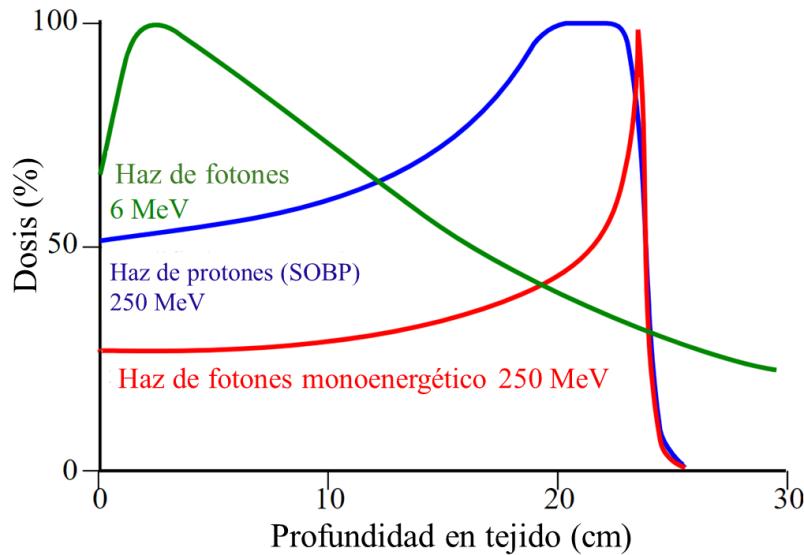


Figura 1.1: Curva de Bragg para fotones y protones, editada de Dr. A. A. Miller (wikipedia). En verde se ve la tendencia exponencial negativa de la curvada Bragg de los fotones, en la que el máximo está cercano a la superficie del cuerpo. En rojo se muestra lo mismo para los protones, de manera que a una profundidad concreta se encuentra el máximo, conocido como pico de Bragg. En azul se representa esto último pero usando varias energías de protones de manera que la suma de sus respectivos picos de Bragg resulta en uno con mayor grosor, para irradiar tumores de mayor tamaño. Se conoce como pico de Bragg extendido (*spread-out Bragg peak*, SOBP).

concreta, para velocidades no relativistas, viene dada en la fórmula de Bethe-Bloch (ecuación 1.1) [5].

$$\frac{dE}{dx} = -\frac{4\pi e^4 z^2 n_e}{m_e v^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) \right] \quad (1.1)$$

En esta ecuación n_e es la densidad electrónica del medio absorbente, z es la carga efectiva del protón o ión pesado, v su velocidad, e el potencial de ionización medio.

Volviendo a la aplicación médica, el hecho de que exista una gran diferencia entre el depósito de energía entre la zona del pico de Bragg y el resto de la trayectoria permite concentrar mucho más la energía en una pequeña zona. Lo que se buscará es situar al tumor en esa zona de mayor densidad de energía. De esta manera se disminuye el daño sobre el tejido sano, especialmente sobre los órganos situados entre la fuente de radiación y el tumor. Esto podrá permitir aumentar la dosis por sesión y acortar el tiempo de tratamiento. Además, variando la energía de entrada de los hadrones se desplaza la zona del pico de Bragg, permitiendo irradiar el tumor en su totalidad en el caso de que este sea grande. Para conseguir esto, se irradiará con un rango energías determinado, como se ve en la figura 1.1 en azul. Esta modulación de la energía entrante produce lo que se denomina pico de Bragg extendido (SOBP).

La mayor precisión en el depósito de energía (figura 1.2) hace que este tratamiento esté especialmente indicado para tumores profundos o tumores próximos a estructuras críticas. También es muy usado en tumores pediátricos, en los que minimizar los efectos secundarios a largo plazo es crucial.

1.2. Tratamiento de hadronterapia

Las técnicas de aplicación de dosis han variado mucho y mejorado a lo largo de los años. Inicialmente se usaban haces de protones estáticos (dispersión pasiva), en la que los protones pasan a través de dispersores y compensadores, únicos para cada paciente, que espacian el haz y ajustan su energía para alcanzar diferentes profundidades. Este método resultaba costoso y poco eficiente, es por eso que surgieron otros métodos como los sistemas de dispersión activa, en los que se usaba la carga de los iones para redirigirlos mediante campos magnéticos.

El procedimiento era el siguiente, en las imágenes tomográficas se divide el tumor en vértices de pequeño tamaño. Estos estarán distribuidos en láminas de profundidad constante (y por tanto energía

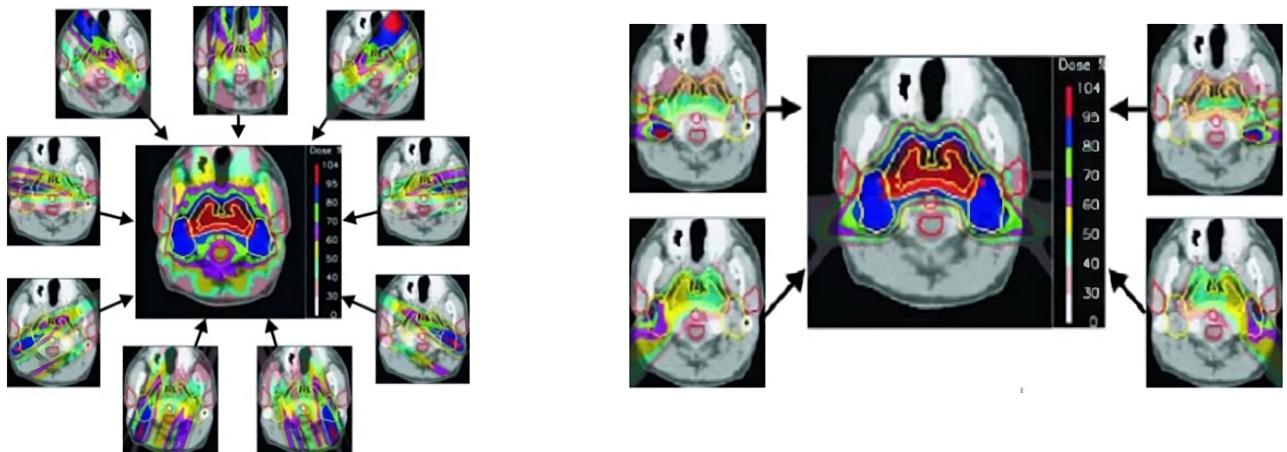


Figura 1.2: Energías absorbidas usando radioterapia con fotones (izquierda) y con protones (derecha) [6]. Se aprecia claramente cómo la primera suministra inevitablemente dosis no despreciable (amarillo) a tejido sano. El uso de protones, sin embargo, necesitando menos direcciones que los fotones, permite concentrar la dosis en el volumen objetivo mucho mejor.

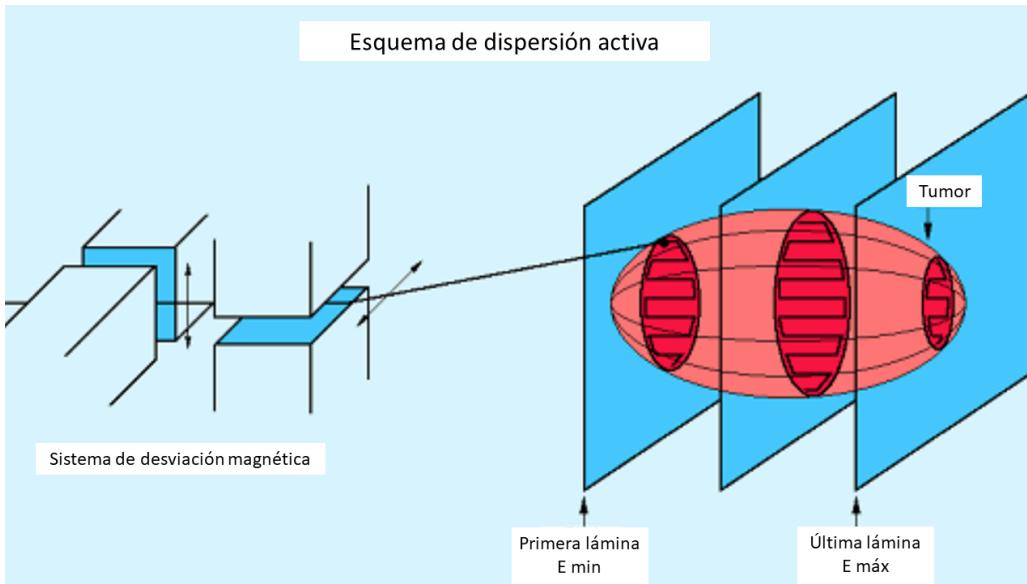


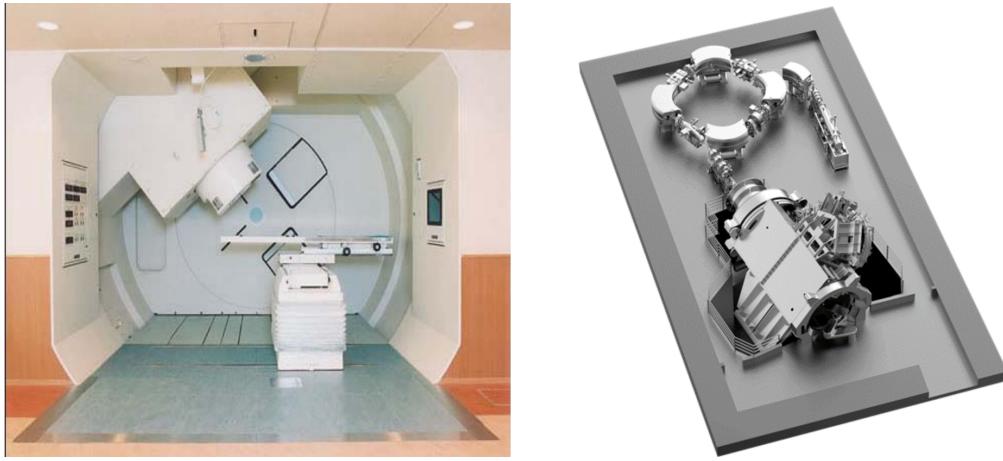
Figura 1.3: Esquema de dispersión activa de protones [6]. El tumor (volumen en rosa) se divide en láminas del mismo grosor y a profundidad constante. La posición transversal en cada lámina se ajusta mediante el sistema de desviación magnética, a la izquierda. La posición longitudinal (elección de la lámina) se controla a través de la energía inicial de los protones.

constante). Cada voxel se irradia con un haz (*pencil beam*) de determinada intensidad y esta intensidad cambiará entre ellos [7]. Para redirigir el haz transversalmente se usan imanes, según la figura 1.3, y para hacerlo longitudinalmente, se consigue variando el rango del haz o equivalentemente, la energía. Estos procedimientos reciben el nombre de escaneo por intensidad modulada [6].

La dosis por sesión varían dependiendo del tipo de tumor y fase de la enfermedad. En algunos casos se usan 2 Gy por sesión [8], llegando hasta 6 Gy [9] pudiendo ser incluso valores más extremos. Un Gray (Gy) es una unidad de dosis de radiación, equivale a 1 J/Kg.

En cuanto a las instalaciones, el principal inconveniente del uso de hadrones es la mayor dificultad para redirigir su trayectoria; es decir, presentan gran rigidez magnética. Por ejemplo, para protones de 230 MeV, los imanes deben tener un radio mínimo de 1,3 m. Esto provoca que las dimensiones del acelerador sean entre 4 y 7 m, aumentando los costes. Los iones de carbono todavía empeoran más estas cifras, aumentando las dimensiones por un factor 3 [6]. En algunas instalaciones, con el fin de mejorar

la comodidad y calidad del tratamiento, el acelerador se acopla a un sistema de distribución del haz llamado ‘gantry’ (figura 1.4). Este permite, rotando sobre un eje, variar el ángulo por el que se dirigen los hadrones al tumor. De esta manera el tumor se sitúa en el eje de rotación para poder ser irradiado desde diferentes direcciones [10] [6], además de incluir sistemas de imagen para guiar y monitorear la posición del tumor.



(a) Gantry isocéntrico para protones diseñado por Mitsubishi [6].

(b) Modelo propuesto por Hitachi [10].

Figura 1.4: Imágenes del sistema ‘gantry’ de distribución del haz. El ‘gantry’ isocéntrico (a) gira alrededor de un eje y dirige el haz desde una dirección determinada. Así se consigue que el tumor, colocado en el isocentro del sistema, se irradie desde varias direcciones. A la derecha (b), la propuesta de Hitachi para CNAO foundation para la instalación de un nuevo sincrotrón y ‘gantry’ de protones, en diciembre de 2019.

El intervalo de energías usado en protonterapia suele ser desde 70 a 200 MeV como en SC200 Proton Therapy Facility [11], llegando a 230 MeV en algunas instalaciones como en el sistema Hitachi instalado en CNAO [10]. El error en esta energía está fijado de manera que no suponga una desviación de más de 1 mm del rango del protón en agua, dado por la norma IEC60601-2-64:2014. Por ejemplo, para un haz de protones de 200 MeV el error máximo debería ser de 0,4 MeV [11]. Teniendo este cálculo en mente, en las posteriores secciones, se buscará concretar la energía de los protones hasta las décimas de MeV para ser consecuentes con el error que presentan los aceleradores.

2. Conceptos radiológicos

2.1. Modelo lineal cuadrático

La radioterapia se basa en que la radiación provoque muerte celular, por lo que es evidente que existe una relación entre estas. El modelo lineal-cuadrático (linear-quadratic model) propone la relación entre la dosis absorbida (D) y la probabilidad de supervivencia celular (S) dada por

$$S = \exp\{-\alpha D - \beta D^2\}, \quad (2.1)$$

donde los parámetros α y β describen la radiosensibilidad del tipo de célula en concreto [12]. Una interpretación intuitiva de la ecuación 2.1 es que α representa las muertes provocadas por un impacto simple mientras que β representa las debidas a impactos múltiples, resultantes de diferentes trayectorias. Células con alto valor de α/β muestran crecimiento relativamente constante de probabilidad de muerte al aumentar la dosis, mientras que si α/β es pequeño presenta mayor curvatura esa relación.

Los tratamientos convencionales suelen estar divididos en varias sesiones. Si estas sesiones están separadas al menos 6 horas, es tiempo suficiente como para que el daño no mortal en el material genético se repare y se comporten como si no hubieran sido irradiadas, limitando el efecto del término cuadrático. Llamando D a la dosis total, d a la dosis por sesión y n al número de sesiones, la probabilidad de

supervivencia se puede expresar mediante la ecuación 2.2.

$$S = (\exp\{-\alpha D - \beta D^2\})^n = \exp\{-D\alpha - \beta dD\}. \quad (2.2)$$

La reducción del término cuadrático en 2.2 se expresa mediante $dD < D^2$ ya que dD es el factor que acompaña a β al repartir la dosis en sesiones y D^2 es el factor en caso de no hacerlo. Esta reducción se produce más notablemente en células con bajo cociente α/β , permitiendo ajustar la probabilidad de muerte celular en diferentes células mediante la organización de las sesiones.

Las células de proliferación rápida, como es el caso de las tumorales, presentan alto cociente α/β [13] [14] en comparación a células con división más lenta. Dividir la dosis en sesiones por tanto permite que la dosis afecte más al tejido canceroso que al resto sin aumentar la toxicidad en el resto de tejidos.

En cuanto al daño en el material genético, varios estudios estimaron los volúmenes sobre los que la radiación realmente ejercían daño biológico y eran consistentes con el tamaño de los cromosomas [12]. Además, se descubrió que los daños potencialmente letales se producen cuando se rompen ambas hebras de ADN en la misma zona (separadas menos de 10 nucleótidos), si solo se rompe una, la repercusión es mínima. Por añadir contexto, del orden de 1.000 roturas de cadena simple y 40 doble por cada Gray de rayos X [12].

2.2. Eficacia biológica relativa

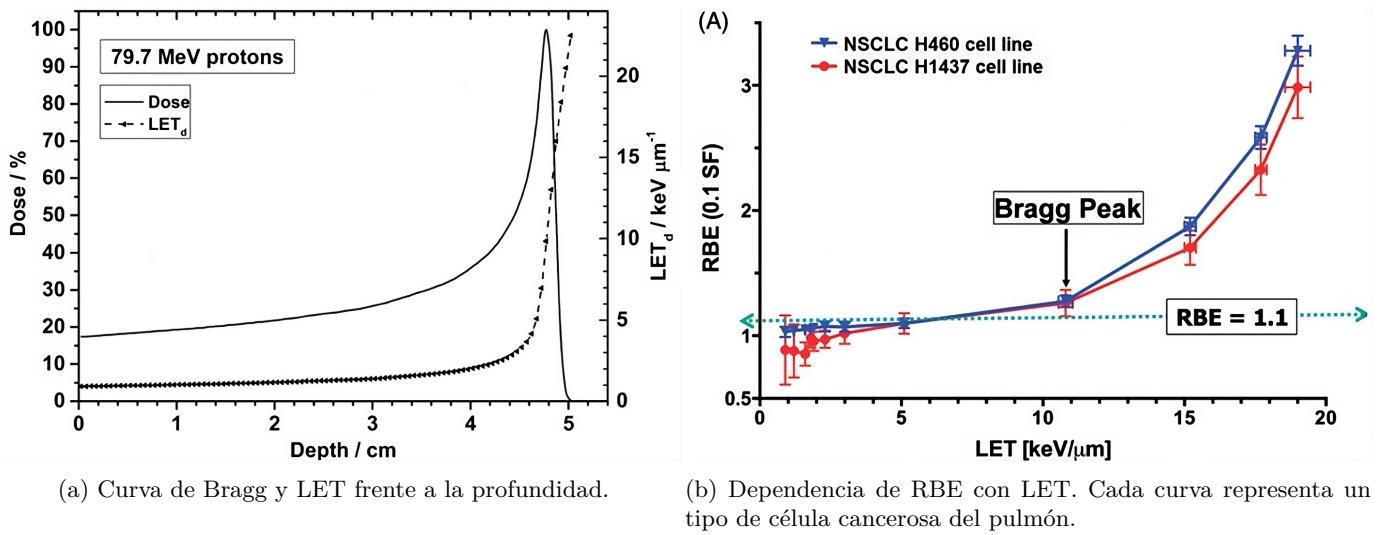
La eficacia biológica relativa (RBE en inglés) es la relación de la efectividad biológica de un tipo de radiación ionizante con respecto a otro de referencia, generalmente fotones. En el caso de la hadronterapia y en particular de la protonterapia, se usará como la primera radiación ionizante la generada por estos protones. Esta relación se establece realizando el cociente entre la dosis absorbida al usarse protones frente a esta misma cuando se usan fotones, cuando ambas causan el mismo daño biológico.

Tradicionalmente se ha tomado RBE=1,1 para los protones [15] [16], o lo que es lo mismo, que son un 10% más efectivos que los fotones al provocar daño celular. Esta afirmación exige la suposición de que la RBE es invariante a lo largo de la trayectoria de los protones. Sin embargo, estudios posteriores concluyen que un modelo con RBE variable se ajusta mejor a los resultados clínicos. En particular, proponen una dependencia de RBE con la dosis por sesión, la transferencia lineal de energía (LET) e incluso del cociente de los parámetros α/β [15] [16] [17]. Este último cociente depende del tejido y determina la radiosensibilidad de este. La dependencia de RBE con la dosis y α/β es decreciente, aunque causan poca variación en RBE [16]. La transferencia lineal de energía, no obstante, afecta en mayor medida a este [15] como se ve en la figura 2.1.

En particular se darán valores concretos de la RBE para valores típicos en tratamientos de hadronterapia, un haz de 79,7 MeV y 2 GyE por sesión [8]. En la zona del pico de Bragg, la RBE oscila en torno a 1,3, valor algo mayor que los 1,0 que toma en la región de entrada pero notablemente menor a 3,0, que es el valor que alcanza en la caída del pico más alejada (figura 2.1 (b)) [15]. Esto último se debe a que ahí la transferencia lineal de energía alcanza su valor máximo (figura 2.1 (a)), al ser pequeña la velocidad. Combinando ambas gráficas de 2.1 se obtiene RBE frente a la profundidad, con una tendencia similar a 2.1 (a) pero con un crecimiento ligeramente más abrupto.

Esta dependencia de RBE con LET tiene gran importancia médica, concluyendo que el final del pico de Bragg es más eficiente provocando daño biológico que el resto del pico. Esto propone situar el pico de Bragg ligeramente más cerca a la superficie que lo que estaría si RBE fuese constante de 1,1, para que la zona de RBE alto esté sobre el tumor.

La figura 2.1 (b) muestra que considerar RBE constante (línea azul) no es una buena aproximación y conviene tener en cuenta su cambio entre los diferentes tejidos. En relación a esto surge el concepto de grays equivalentes (GyE o Gy (RBE)) obtenidos al realizar el producto de los grays absorbidos en un tejido por la eficacia biológica relativa en el mismo. Esas unidades tienen por tanto también en cuenta la eficiencia de la energía para producir daño celular. En la sección 6.1 se verán los cambios de los valores de dosis en GyE en función de si se toma aproximación de RBE constante o no.



(a) Curva de Bragg y LET frente a la profundidad.

(b) Dependencia de RBE con LET. Cada curva representa un tipo de célula cancerosa del pulmón.

Figura 2.1: A la izquierda (a) se muestra la transferencia lineal de energía (LET) y la curva de Bragg con su característico máximo al final de la trayectoria. Se observa que el máximo de LET se encuentra en el borde más alejado del pico de Bragg. En la imagen de la derecha (b) se muestra cómo varía RBE con LET para dos tipos de células tumorales del pulmón, extrapolable al resto de tumores. Los valores de RBE son menores que 1.1 en la entrada del haz y crecen linealmente hasta el pico de Bragg y a partir de ahí lo hacen de forma no lineal. Imágenes obtenidas de [15].

3. Diseño de la geometría para un tumor en la hipófisis

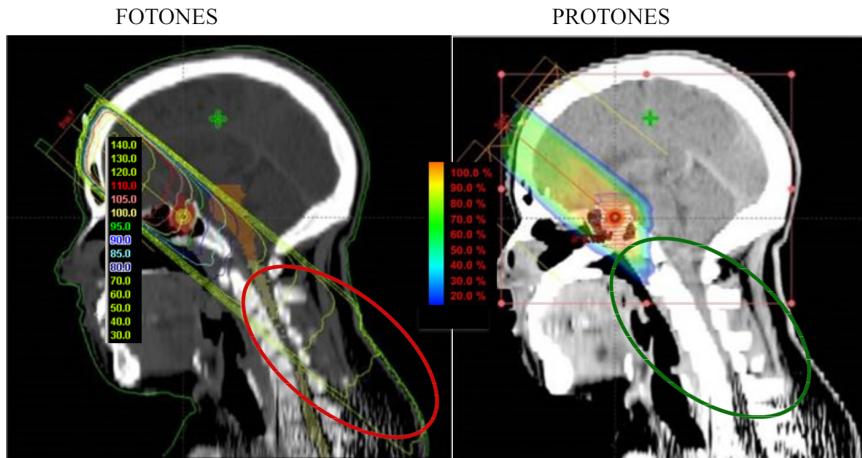


Figura 3.1: Imagen de un tratamiento real de radioterapia por fotones (izquierda) y protones (derecha), obtenida de Quirón Salud. Se observa cómo los protones suministran menos radiación que los fotones, sobre todo en la zona de después del tumor, en la que los protones no liberan energía.

La simulación se realiza mediante el software del Centro de Astropartículas y Física de Altas Energías (CAPA) de la Universidad de Zaragoza, REST-for-Physics. Se trata de un paquete de software utilizado tanto para simulaciones como para el análisis de datos de detectores de partículas. Está basado en C++ y ROOT, y utiliza Geant4 para la simulación de partículas (en este caso protones) y sus interacciones. Los procesos de simulación se han realizado en un servidor facilitado por el mismo Centro. La geometría del paciente se crea en formato GDML (Geometry Description Markup Language), compatible con Geant4 y ROOT. Existe una gran variedad de geometrías detalladas del cuerpo humano, sin embargo, esa exigencia de formato anterior ha obligado a tener que hacer un modelo simplificado de la geometría, partiendo desde 0 y mediante figuras elementales como elipsoides, cilindros y paralelepípedos. Lo bueno de este formato es que permite identificar la posición de sólidos individuales, así como el material del que están formados.

Teniendo en cuenta la forma en la que se generará la geometría, es importante elegir qué órganos y tejidos podrán ser alcanzados por los protones y cuáles no. En particular, se generará la geometría únicamente de la cabeza y parte de la médula espinal, aplicando especial énfasis en los órganos atravesados por la dirección de las trayectorias de los protones. La figura 3.1 muestra una de las direcciones más frecuentemente utilizadas para tratar esta patología: a través de la frente y contenida en plano sagital. Aunque los tratamientos de protonterapia suelen realizarse desde varias direcciones, se elegirá una concreta para realizar la simulación.

Los órganos que se incluirán en la geometría son el cerebro, el cerebelo, la médula espinal, el cráneo, el esfenoides, el quiasma óptico y la propia hipófisis, además del tumor. Por la forma de incluirlos en la geometría es imposible que se consiga hacer con la máxima precisión y algunos de ellos estarán aproximados. Por ejemplo, no vienen diferenciados los huesos del cráneo y tampoco se incluyó el esfenoides recreando cada detalle, excepto los que se encontraban en la zona cercana a la hipófisis. Estos ejemplos de simplificaciones, además de facilitar la creación del modelo, no afectarán en los estudios posteriores. Esto es así porque la cantidad de trazas secundarias que podrían atravesar esa zona recreada de forma no realista es despreciable. Por otro lado, para fijar el sistema de coordenadas se situó el origen en el centro del cráneo, y se fijaron los ejes: el eje frontal (de lado a lado) como el eje *X*, el sagital (dirección anterior posterior) como el *Y* y finalmente el eje vertical como el eje *Z*.

Un parámetro interesante a tener en cuenta es el grosor del cráneo, que en la geometría se traduce en la diferencia entre los semiejes de los elipsoides exterior e interior del cráneo. A través de un estudio de Marios Antonakakis et al. sobre 20 personas sanas, se determinó que el grosor de los cráneos oscilaba entre 4,2 mm y 8,0 mm para los hombres y entre 3,7 mm y 7,3 mm para las mujeres, con una media global de $6,0 \pm 1,2$ mm [18]. Estos grosores se midieron en una zona que abarcaba gran parte del hemisferio izquierdo. La dirección de entrada de los protones atraviesa el hueso frontal, con un grosor ligeramente superior a la media [19]. Es por esto que se tomará un valor medio ligeramente superior, de 6.5 mm, para ser más realistas. Los datos del estudio mencionados previamente presentan gran variabilidad, por lo que no parece descabellado realizar este tipo de modificaciones. Además, se comprobó realizando simulaciones para grosores del cráneo mayores y menores que el elegido, que los resultados obtenidos no variaban apenas, confirmando que esta aproximación es suficiente.

Una vez creado el cráneo, se colocó el cerebro en su interior formado por el elipsoide interior, sustrayendo aproximadamente la mitad de este mediante una esfera de gran radio, imitando la ligera curvatura cóncava que presenta el cerebro en su parte inferior. Posteriormente se ubicaron el cerebelo como otro elipsoide y la médula espinal como un cilindro elíptico con cierto ángulo de inclinación. Como estos volúmenes tenían intersección del cerebro, se sustrajo este espacio al segundo en favor de los primeros.

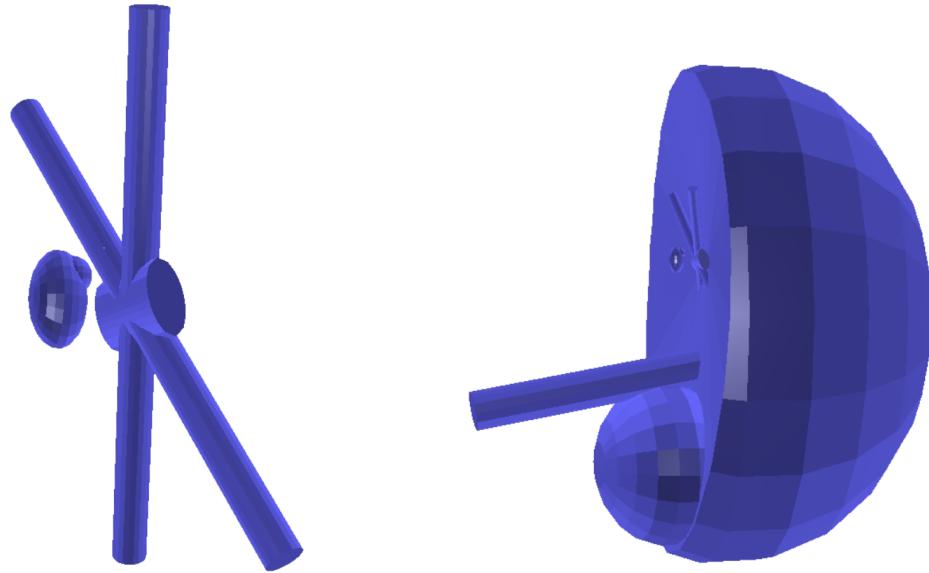
El siguiente órgano a introducir fue la propia hipófisis, unos 12 mm por debajo del cerebro. Se aproximó de nuevo a un elipsoide, con dimensiones: 10 mm de ancho, 6 mm de longitud antero-posterior y 5 mm de alto. [20] También se colocó el tumor mediante una esfera de 2 mm de radio ubicado en la superficie de la hipófisis. Esto se decidió así porque la gran mayoría de los tumores eran adenohipofisarios [21], es decir, cáncer en células epiteliales y por tanto en la superficie de la hipófisis. Aunque los tumores suelen tener más tamaño, se tomó como radio 2 mm porque se quería estudiar la deposición de energía en un volumen concreto y por tanto no podía ser muy grande. Si se tomase de un tamaño mayor, la proporción de energía que recibe el tumor sería todavía mayor que la obtenida en este estudio, mejorando los resultados.

El quiasma óptico es el cruce de algunas fibras de ambos nervios ópticos y se puede representar como dos cilindros en forma de 'X' con otro cilindro en la parte central para engrosarla. Las medidas se tomaron de tomografías reales comparando este nervio con la hipófisis debido a su cercanía. La forma que tiene este nervio en la geometría se ve en la figura 3.2 (a). Por otro lado, el esfenoides es un hueso con una forma completamente irregular que se modeló con precisión únicamente cerca de la hipófisis. Se introdujo como un paralelepípedo rectangular eliminando un cubo donde se encuentra este órgano de forma que le rodee, más o menos como ocurre en la realidad.

Es necesario destacar que el espacio que no está contenido en ningún volumen anterior sigue lleno de aire. Por tanto, para acabar de completar la geometría y solucionar este problema se va a introducir un último volumen llamado volumen interno. Este volumen sustituirá este aire que se encontraba dentro del cráneo pero en ningún volumen mencionado, por un material más similar al tejido que se encontraría en esa zona.

El último paso fue asignar materiales a cada uno de los volúmenes. Para ello se utilizaron los

predeterminados en rest-for-physics, provenientes de Geant4, ya que venían incluidos algunos tejidos presentes en el cuerpo humano como el hueso o cerebro. De hecho, esos fueron los que se usaron: para el cráneo y esfenoides se usó el hueso ("G4_BONE_COMPACT_ICRU") y para el resto se usó el cerebro ("G4_BRAIN_ICRP"). Esto último parece no ser lo más preciso quizás ya que se ha adjudicado este segundo material al volumen interno o a la hipófisis. Sin embargo, en cuanto a interacción de partículas, sí que resulta similar al estar formado por los mismos elementos y de una densidad muy similar.



(a) Quiasma óptico, hipófisis y tumor.

(b) Geometría interior, eliminando huesos.

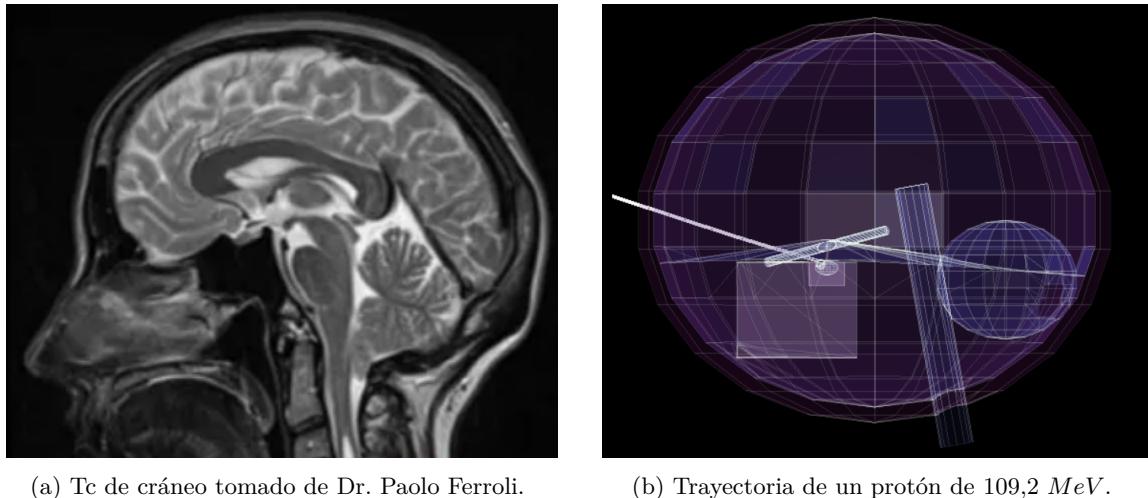
Figura 3.2: Visualización de partes de la geometría. El quiasma óptico, hipófisis y tumor (a) se han representado aparte para visualizarlos mejor. Los dos cilindros en forma de X junto al centro forman el quiasma, la hipófisis sería el elipsoide a su izquierda en la imagen y el tumor es la esfera que se aprecia ligeramente en la parte superior derecha de la hipófisis. Se añade el cerebro, cerebelo y médula espinal en (b). El primero es el semielipsoide de mayor tamaño, el cerebelo es el elipsoide en la parte inferior de la imagen y la médula se encuentra justo encima de este último. En esta última figura faltarían el volumen interno, esfenoides y cráneo, que no se han incluido para poder visualizar el resto de órganos. El esfenoides se encontraría a la izquierda de la hipófisis en la imagen, el cráneo rodeando toda la cabeza y el volumen interno llenando los huecos interiores.

Las imágenes anteriores representan lo explicado en los párrafos anteriores: en 3.2 (a) se ve, además del quiasma óptico, la hipófisis y su tumor en la parte superior derecha. Por otro lado, en 3.2 (b) se representa la geometría completa eliminando los volúmenes más grandes.

Tomando la dirección de la figura 3.1 mencionada anteriormente, se lanzarán los protones desde el punto (0, 110, 10) mm; es decir, 10 mm más que el semieje la dirección Y y otros 10 mm por encima del plano formado por los ejes X e Y . Podría parecer que está demasiado cerca del plano XY ya que la frente en la parte más alta de la cara y no poco superior al centro. Sin embargo, esta sensación se produce porque la mandíbula, hueso externo a la curvatura del cráneo, abarca gran parte de la cara.

Comparando las dos imágenes de 3.3 se ve que la dirección tomada atraviesa la frente, como se había mencionado. Además, si en algún punto la aproximación no es exacta, este es en la curvatura excesiva del cráneo en la parte superior. Si se eliminase la parte superior del cráneo en la geometría, de manera que se elevase un poco la imagen derecha frente a la izquierda, todavía estaría más claro que la trayectoria es correcta. Esto no se ha hecho porque esa zona resulta irrelevante por su lejanía a la hipófisis.

La trayectoria de la figura 3.3 (b) es un segmento que va desde el punto mencionado (0, 110, 10) mm a un poco más lejos del centro del tumor, ubicado en el punto (0, 22.5, -18.5) mm. En este camino recorre los 6,5 mm del hueso del cráneo, 52 mm de cerebro, 20 mm del volumen interno y de 2 a 4 mm en el tumor. Estas medidas se han calculado usando trigonometría comparando posiciones entre los órganos.



(a) Tc de cráneo tomado de Dr. Paolo Ferroli.

(b) Trayectoria de un protón de 109,2 MeV.

Figura 3.3: Comparación de una cabeza real con la geometría creada. A pesar de la complejidad de la tomografía se aprecian bastantes similitudes entre ambas imágenes en los órganos principales. La hipófisis en la tomografía (a) se encuentra en la zona oscura debajo del cerebro y a la izquierda de la médula. El quiasma óptico estaría justo encima. Se representa también en (b) una trayectoria incidiendo perfectamente en el tumor, situando el final de la misma y por tanto el picode Bragg en el tumor.

La energía de entrada en la trayectoria de 3.3 (b) es de 109,2 MeV, que es la que se ha elegido como óptima para irradiar al tumor. Esto concuerda con la imagen ya que el final de la trayectoria coincide con el tumor, justo donde se encuentra el pico de Bragg. Se mencionarán en los siguientes subapartados dos métodos para poder determinar esta energía de entrada de los protones.

Una vez construida la geometría y elegido el punto y dirección sobre el que se lanzarán los protones es momento de simular la interacción de estos sobre la geometría, mediante la herramienta restG4 que usa Geant4 en Rest. Esta genera las trayectorias de los protones (figura 3.3) para posteriormente obtener datos sobre ellas, definiendo los observables adecuados. Algunos ejemplos de los observables definidos fueron las energías absorbidas en cada volumen o las posiciones medias del depósito de energía en cada volumen. Todo lo mencionado en este párrafo se realizó mediante el código de los anexos 9.2 y 9.3.

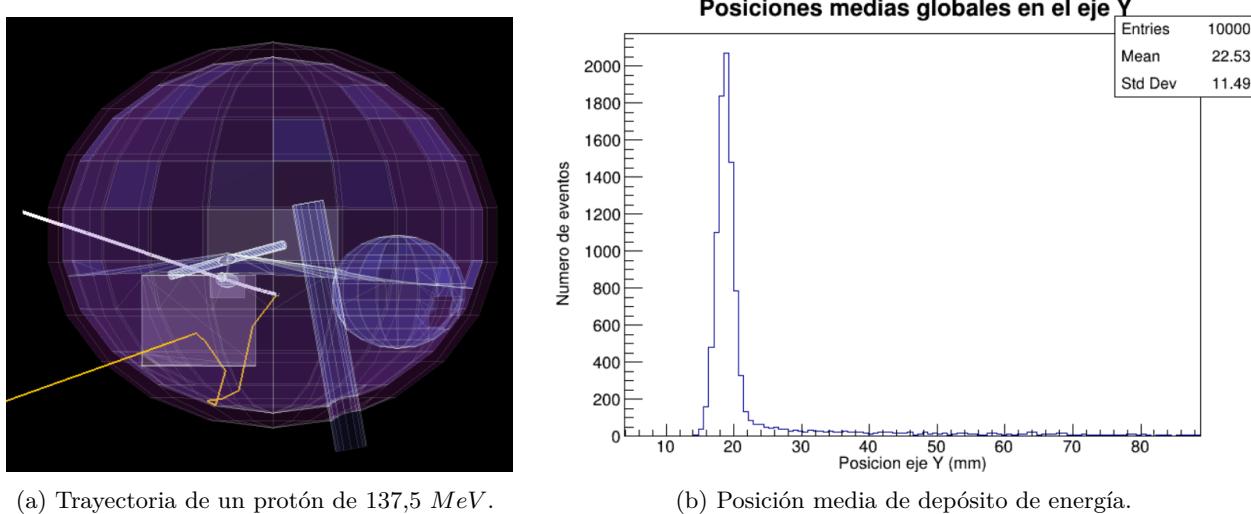
4. Determinación de la energía de entrada de los protones

4.1. Mediante las posiciones medias

Una de las herramientas que proporciona REST es el cálculo de las posiciones medias, en cada volumen seleccionado, del depósito de energía. Teniendo en cuenta esto, parece una buena opción para estimar la energía, tomar la que establece estas posiciones medias justo donde se encuentra el tumor. Se intentó esto para varias energías hasta que se pudo concretar la energía de entrada de los protones que más acercaba las medias de las posiciones medias al tumor, concretándola hasta los cientos de keV. Esta energía fue de 137,5 MeV, con la que se obtuvo una media de energía absorbida por protón en el tumor de 1,658 MeV. En la figura 4.1 (b) se representarán estas posiciones medias en el eje Y, recordemos que esta era la dirección anteroposterior, perpendicular al plano frontal. Hay que tener en cuenta que el tumor se encuentra en el punto (0, 22,5, 18,5) mm y tiene 4 mm de diámetro.

Como se ha mencionado, REST proporciona las posiciones medias para cada volumen por separado. En esta sección se quiere encontrar la posición media de los protones a lo largo de toda su trayectoria, es decir en toda la geometría. Para ello se generó una nueva geometría únicamente con el cráneo y un volumen interior a este de material "G4_BRAIN_ICRP" para calcular en ese nuevo volumen la posición media. Este cambio no afecta a la interacción de los protones porque en la geometría inicial está este mismo material en la zona de la trayectoria.

A pesar de concretar con suficiente precisión la posición media, se vieron dos contradicciones que insinuaban que este no era el mejor método de elección de energía. La primera de ellas fue que el tumor



(a) Trayectoria de un protón de 137,5 MeV.

(b) Posición media de depósito de energía.

Figura 4.1: Visualización de los resultados obtenidos mediante el método de las posiciones medias. La trayectoria (a) atraviesa el tumor, pero pasa de largo, y, por tanto, no sitúa el pico de Bragg en el tumor. Esto es porque en la zona de entrada de la trayectoria se libera algo de energía y desplaza la posición media a antes del pico, aunque en este sea donde mayor energía se transmite. El histograma de posiciones medias en el eje Y (b) tiene tendencia gaussiana centrada antes de los 20 mm además de pocas trayectorias más allá de los 25 mm correspondientes a las que se han desviado depositando la energía antes de lo normal. Los protones se lanzaban desde 110 mm del eje Y, por eso hay ruido a la derecha del pico y no a la izquierda. Ese ruido hace que se desplace todavía más la media hacia la derecha en el histograma y por tanto hacia la izquierda en la geometría en (a).

no se encontraba en la parte final de la trayectoria sino significativamente antes, como se ve en la figura 4.1 (a). La segunda de ellas fue que la energía absorbida en el tumor no era un máximo, sino que aumentaba al disminuir la energía. Esta última fue más difícil de darse cuenta que la primera porque en esas energías de entrada de los protones variaba poco la energía absorbida en el tumor. Fue cuando se vio esto último que se buscó otro método de búsqueda de energía de entrada de los protones.

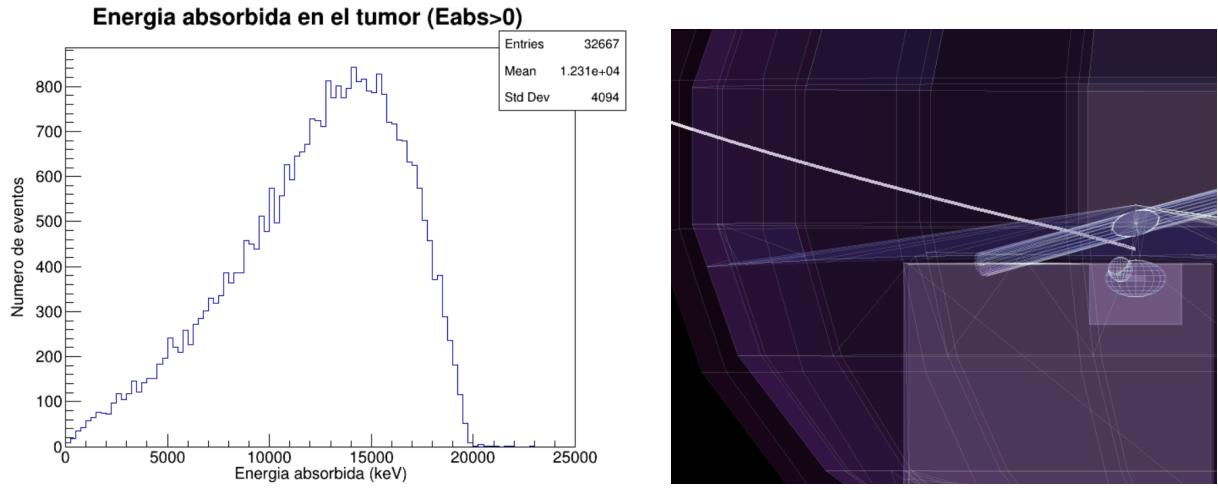
Este método no resulta válido porque la trayectoria del protón es muy larga y aunque al principio no libere casi energía, la distancia tan grande afecta mucho a la media. A esto hay que sumarle los protones que se desvían mucho de la trayectoria ideal, que aunque sean pocos afectan bastante cada uno. Estos se corresponderían con los bins a partir de 25 mm en la figura 4.1 (b), que tienen la posición media antes de lo esperado. Recordemos que el punto de partida de los protones tiene como componente Y 110 mm, por tanto los protones vienen de la derecha a la izquierda en esa gráfica. Esto concuerda con que no haya entradas en valores de Y menores a 15 mm, no llegan tan lejos.

4.2. Mediante la energía absorbida en el tumor

Teniendo en cuenta en qué aspectos fallaba el procedimiento anterior y que el objetivo principal es situar el pico de Bragg justo sobre el tumor, se planteó directamente maximizar la energía media absorbida en el tumor. En concreto se buscó maximizar esta energía pero analizando solo los protones que transferían algo de energía al tumor, es decir, que no se habían desviado demasiado de la trayectoria. Se hizo esto así porque los protones que se desvían de la dirección deseada no son de interés a la hora de buscar este máximo, sólamente se busca que los protones que alcanzan el tumor dejen la máxima energía posible en él.

En la figura 4.2 (a) se muestra un histograma representando el número de eventos para cada energía depositada en el tumor, tomando solamente las trayectorias que liberan algo de su energía en el tumor. El 32,7% de los protones cumplen lo anterior, un valor algo pequeño, pero debido en parte a que el tumor tiene un tamaño reducido. En la figura 4.2 (b) se muestra una trayectoria desviada, que por tanto pertenece al 67,3% complementario.

Una vez obtenidos histogramas similares a 4.2 (a) para diferentes energías de entrada de los proto-



(a) Histograma sobre la energía absorbida en el Tumor. $E_i=109,3$ MeV y $N_p=10.000$.

(b) Trayectoria de un protón de 109,2 MeV que se ha desviado.

Figura 4.2: El histograma de energías (a) tiene una tendencia creciente hasta un máximo en los 15 MeV y por tanto esta es la energía que más frecuentemente deposita. En la geometría (b) se muestra una trayectoria desviada y se pueden distinguir los órganos que esta atraviesa: el cráneo, el cerebro y el volumen interno. El desvío se produce en el cerebro de manera que no alcanza el tumor (esfera contenida en la hipófisis, este último es el elipsoide). El quiasma óptico parece que es atravesado pero la trayectoria pasa entre los dos nervios de la X.

nes, se compararon las energías medias absorbidas y se buscó qué energía inicial la maximizaba. Teniendo en cuenta los resultados del apartado anterior, se sabe que esta energía es menor que 137, MeV y también que energías menores a 105 MeV no llegan al tumor y por tanto no liberan ahí energía. Por todo esto, se propuso barrer energías desde los 105 MeV cada 1 MeV hasta alcanzar claramente el máximo.

Se realizó lo explicado en el párrafo anterior para las energías de entrada entre 105 y 115 MeV, lanzando $N_p = 10.000$ protones cada vez. Con este procedimiento se obtuvo la tabla 4.1, en la que se muestran las energías absorbidas por el tumor eliminando los protones que no dejan energía. También se hizo lo mismo para la hipófisis porque es el órgano justo detrás del tumor en la trayectoria y resulta interesante cómo al disminuir la absorción de energía en el tumor aumenta en la hipófisis.

E_i	105	106	107	108
$E_{abs} \text{ Tumor}$	$4,4 \pm 0,8$	$4,4 \pm 2,5$	$6,7 \pm 3,2$	$9,3 \pm 3,9$
$E_{abs} \text{ Hipófisis}$	$0,0 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,6$	$2,0 \pm 1,8$	$3,7 \pm 2,7$
E_i	109	110	111	112
$E_{abs} \text{ Tumor}$	$12,3 \pm 4,0$	$11,3 \pm 4,1$	$8,9 \pm 3,0$	$7,2 \pm 2,4$
$E_{abs} \text{ Hipófisis}$	$5,7 \pm 3,7$	$9,3 \pm 4,3$	$13,5 \pm 4,2$	$17,3 \pm 4,2$
E_i	113	114	115	
$E_{abs} \text{ Tumor}$	$6,4 \pm 2,1$	$5,9 \pm 2,0$	$5,5 \pm 1,9$	
$E_{abs} \text{ Hipófisis}$	$18,3 \pm 4,9$	$16,5 \pm 5,2$	$13,8 \pm 4,3$	

Tabla 4.1: Medias y desviaciones típicas de la distribución de energías absorbidas por el tumor y la hipófisis. Se usa la notación media \pm desviación típica. Todas las energías están en MeV.

Una vez concretado que el máximo estaba entre los 109 y 110 MeV, se afinó hasta los decimales, partiendo desde 109 Mev (el máximo estaría más cerca de esta energía) cada 0.1 MeV. Esta vez se usaron 10 veces más protones, $N_p = 100.000$, para mejorar la estadística, aunque no se vieron cambios frente a usar $N_p = 10.000$, excepto menor variabilidad entre bins. Uno de los histogramas obtenidos en esta parte es el que se encuentra en 4.2 (a). Los resultados de este mallado más preciso se muestran en la tabla 4.2.

Una vez tomados los datos en las tablas 4.1 y 4.2, se prepresentarán en la figura 4.3 mediante

E_i	109,1	109,2	109,3
$E_{abs} Tumor$	$12,27 \pm 4,05$	$12,31 \pm 4,09$	$12,28 \pm 4,16$
$E_{abs} Hipófisis$	$5,91 \pm 3,67$	$6,38 \pm 3,94$	$6,68 \pm 2,97$
E_i	109,4	109,5	109,6
$E_{abs} Tumor$	$12,27 \pm 4,05$	$12,14 \pm 4,27$	$12,05 \pm 4,21$
$E_{abs} Hipófisis$	$6,98 \pm 4,07$	$7,25 \pm 4,12$	$7,75 \pm 4,12$

Tabla 4.2: Misma información que la tabla 4.1 con energías de protones para concretar el máximo en los decimales. Se sigue con la notación de media \pm desviación típica. Todas las energías están en MeV.

cruces y puntos respectivamente. Se usan puntos para no sobrecargar la imagen con los marcadores. Se representará para la hipófisis y el tumor porque es el órgano justamente detrás y resulta interesante comparar las energías en ambos. En el resto de órganos la absorción de energía no varía tanto, como se verá más adelante. El color rojo muestra las energías para la hipófisis mientras que el azul para el tumor. Además, se añadió una línea suavizada, calculada mediante interpolación de la tabla 4.1 por splines con condiciones de contorno "not-a-knot".

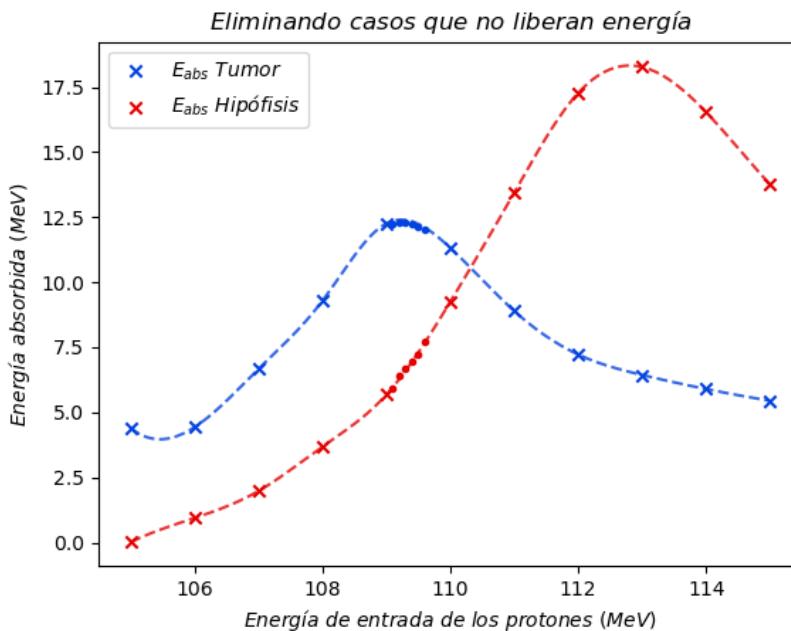


Figura 4.3: Representación de las tablas 4.1 (cruces) y 4.2 (puntos) junto a la aproximación por splines del primer grupo de datos (línea discontinua). Esta aproximación mencionada realizada únicamente con las cruces, se ajusta con bastante precisión a los puntos. Obsérvese que el máximo de energía absorbida en el tumor está en torno a los 109 MeV. La tendencia de ambas curvas es similar solo que con un máximo mayor en la hipófisis, por mayor tamaño; y desplazado por mayor lejanía. La primera cruz azul es un dato con poca fiabilidad por representar únicamente 2 trayectorias.

En la figura 4.3 destaca que el comportamiento de la curva de splines concuerda en gran medida con los datos de la tabla 4.2 añadidos a posteriori, representados mediante los puntos. Además se aprecia que la variación de la energía absorbida en el tumor es poca entre 109 y 109,4 MeV. Esto propone un método clínico: usar protones de energías en ese intervalo para alcanzar todas partes del tumor.

Sin embargo, entre los 109 MeV y 109,4 MeV sí que varía más notablemente la energía absorbida en la hipófisis, que aumenta al aumentar la energía de entrada, como es lógico al estar detrás del tumor y por tanto, un poco más alejada. Esto habría que tenerlo en cuenta en el proceso clínico. Esta energía de absorción de la hipófisis aumenta hasta alcanzar el máximo sobre los 113 MeV de energía de entrada. Se puede interpretar como que al aumentar la energía de los protones el pico de bragg se desplaza desde antes del tumor, correspondiente a valores inferiores a 108 MeV hasta estar sobre el tumor, (108-110) MeV

y finalmente estar sobre la hipófisis, (110-115) MeV.

También es necesario comentar que los dos puntos correspondientes a las energías 105 MeV y 106 MeV para las energías absorbidas por el tumor e hipófisis no son representativos. Esto es así porque si eliminás las trayectorias que no depositan energía para el caso del tumor, de los 10.000 protones que se lanzaban, quedan solamente 2 y 92 trayectorias para esas energías, respectivamente. Es por esto que se ve un comportamiento algo extraño en el primer punto (105 MeV) para el caso del tumor.

Una vez comentado lo anterior, resulta interesante averiguar el porcentaje de trayectorias que se desvían lo suficiente como para no impactar (dejar energía) en el tumor. Los resultados que se obtengan dependerán enormemente del tamaño que se eligió para el tumor, pero sirve para visualizar la tendencia de la desviación de las trayectorias con la energía de los protones. Para determinar esos porcentajes, se usó la fracción de trayectorias que quedaban al aplicar la restricción $E_{abs}^{tumor} > 0$ en los histogramas del estilo de 4.2 (a), para las energías de las tablas 4.1 y 4.2. Como se usaron más protones para el segundo grupo de energías, se muestran directamente las fracciones de no impacto en la tabla 4.3.

E_i (MeV)	105	106	107	108	109	109,1
Fracción (%)	99,98	99,1	91,0	76,0	67,1	67,2
E_i (MeV)	109,2	109,3	109,4	109,5	109,6	110
Fracción (%)	67,3	66,6	67,2	67,1	67,2	67,1
E_i (MeV)	111	112	113	114	115	
Fracción (%)	64,5	63,8	62,0	61,3	60,4	

Tabla 4.3: Porcentaje de trayectorias que no liberan energía en el tumor. Los errores se han calculando suponiendo que la probabilidad de impactar el tumor es de tipo Poisson, pero por ser menores al 1% no se añaden. El primer caso de 105 MeV es especial porque llegan $2,0 \pm 1,4$ trayectorias y por eso se añade un decimal más.

Se representó también la tabla 4.3 en la figura 4.4, junto a una curva suavizada por splines, como en la figura 4.3. Esta vez, los 2 grados de libertad del ajuste por splines se fijaron igualando la derivada en los extremos a 0, porque a la izquierda del primer punto es la tendencia que debería llevar. Los puntos del mallado cada 0,1 MeV se ajustan bien a esa curva, por lo que es una buena aproximación en esos puntos. La malo de realizar esta curva es que, como debe ajustarse a todos puntos presenta algunas oscilaciones, como la presente los 110 MeV. Es por esto que se intentó ajustar los puntos del mallado cada 1 MeV a una curva más simple: una función sigmoide sumada a una recta. Se ha propuesto esta función porque la sigmoide es una función típica en estos casos y los puntos tienen esa forma, además de un ligero decaimiento, representado por la recta de pendiente negativa. Para este ajuste se utilizó la función "curve_fit" de la librería "scipy.optimize" en python.

En este segundo caso, los puntos se ajustan bastante bien a la sigmoide más recta en la figura 4.4. Puede interpretarse que para energías menores a 106 MeV los protones no llegan al tumor, siendo la fracción exactamente 1. A partir de esa energía, la fracción de trayectorias que liberan energía en el tumor aumenta rápidamente, hasta llegar a 0,33 aproximadamente. Es ahí donde se encuentra el crecimiento típico de la sigmoide. A partir de los 110 MeV sigue aumentando esa fracción de protones, aproximadamente un 1,1% cada MeV (dato obtenido de los parámetros del ajuste). Esto puede explicarse usando el hecho de que los protones liberan energía aproximadamente de manera proporcional al inverso de su velocidad al cuadrado. Esto implica que, cuanta más energía tengan inicialmente, mayor velocidad mantienen hasta llegar al tumor, perdiendo menor cantidad de energía, y por consiguiente, desviando con menor frecuencia su trayectoria. La recta no puede ser válida indefinidamente porque como mucho puede decrecer hasta 0.

Además, observando de nuevo la figura 4.4 se ve que no es completamente equivalente maximizar la energía absorbida en el tumor entre el caso de la tabla 4.1 y el caso en el que se toman todas las trayectorias. Por tanto, se ha hecho bien en separar ambos casos para maximizar la energía absorbida en el tumor, tomando solo las trayectorias bien dirigidas.

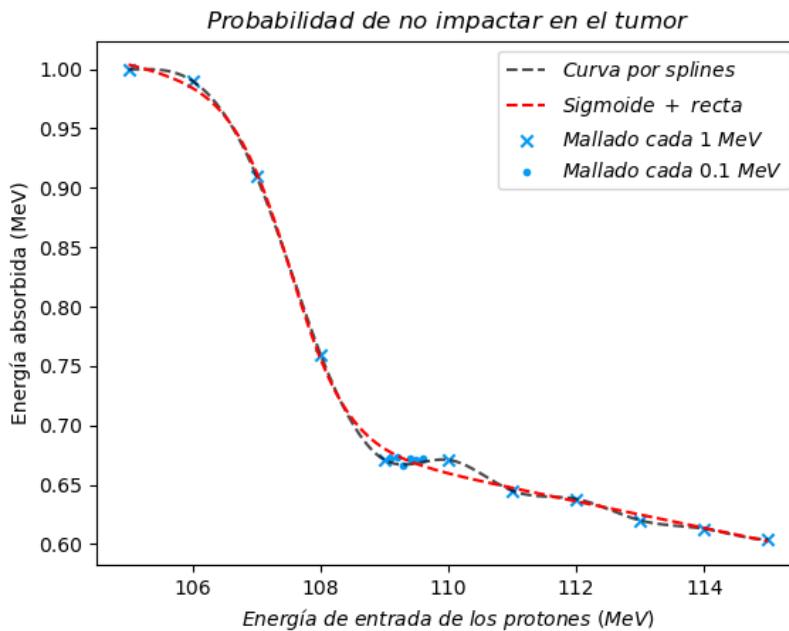


Figura 4.4: Representación de la tabla 4.3 junto a la aproximación por splines (línea discontinua negra) y su ajuste por un sigmoide más una recta (línea discontinua roja). Ambos ajustes se han realizado sobre el mallado de 1 MeV (cruces). El ajuste por el sigmoide se ajusta ligeramente peor pero con menos oscilaciones.

5. Comparación de las energías absorbidas entre órganos, variando la energía inicial de los protones

Observando la figura 4.3 parece buena idea ver cómo varían las energías que reciben otros órganos aparte del tumor y la hipófisis. Se añadieron el cerebro, ya que contiene gran parte de la trayectoria de los protones; y el quiasma, que es un tejido sensible relativamente cerca del tumor. El resto de órganos (médula, cerebelo) reciben todavía menos radiación que el quiasma debido a una mayor lejanía, o presentan absorciones con muy poca variabilidad con la energía de entrada (cráneo), por lo que no se añadirán en este estudio. El volumen interno tampoco se añadirá porque no representa a ningún órgano en concreto y tiene un tamaño muy grande comparado con los órganos típicos de esa zona, por tanto acumulará más energía absorbida que la que tendrían esos tejidos por separado.

En la tabla 5.1 se representan las medias de las energías absorbidas en cada órgano y para cada energía inicial de los protones E_i . Al lanzarse tantos protones, se consigue que el error en la media de las energías absorbidas sea despreciable. Es por eso que no se añade.

Los datos de la tabla 5.1 se representarán en la figura 5.1, además de una línea suavizada, calculada mediante interpolación por splines con condiciones de contorno "not-a-knot". De esta manera se aprecia mejor el comportamiento entre los puntos de la tabla. Esa dependencia no tendrá por qué coincidir con la real, aunque no se alejará mucho.

Analizando la figura 5.1, destaca principalmente que el cerebro absorbe mucha energía, para cualquier energía de entrada de los protones (más de un tercio de la energía total). Esto se debe principalmente al gran tamaño de este órgano comparado con el resto. Además se aprecia claramente una tendencia de decrecimiento de la energía absorbida en el cerebro, al aumentar la energía de los protones. Esto puede deberse al mismo efecto que el comentado al explicar la figura 4.4: cuanta más energía tengan los protones, con mayor velocidad se desplazarán y menor poder de frenado presentarán, por la ecuación 1.1. Como resultado, los protones encuentran más difícil el depósito de energía en el cerebro, cuanto mayor sea su energía inicial.

También resulta interesante comentar la poca energía que recibe el quiasma comparado con el

E_i	105	106	107	108	109	110
$E_{abs} Tumor$	$8,80 \cdot 10^{-4}$	$4,04 \cdot 10^{-2}$	0,61	2,24	4,03	3,89
$E_{abs} Cerebro$	42,99	42,48	41,95	41,37	41,07	40,55
$E_{abs} Hipófisis$	$8,60 \cdot 10^{-7}$	$5,64 \cdot 10^{-4}$	$1,76 \cdot 10^{-2}$	0,17	0,97	3,34
$E_{abs} Quiasma$	0,52	0,60	0,62	0,58	0,52	0,54

E_i	111	112	113	114	115
$E_{abs} Tumor$	3,17	2,67	2,47	2,28	2,15
$E_{abs} Cerebro$	40,04	39,35	39,08	38,84	38,53
$E_{abs} Hipófisis$	6,35	8,57	9,40	8,62	7,39
$E_{abs} Quiasma$	0,47	0,45	0,38	0,42	0,33

Tabla 5.1: Energías absorbidas por los diferentes órganos para las diferentes energías de entrada. Todas las energías están en MeV.

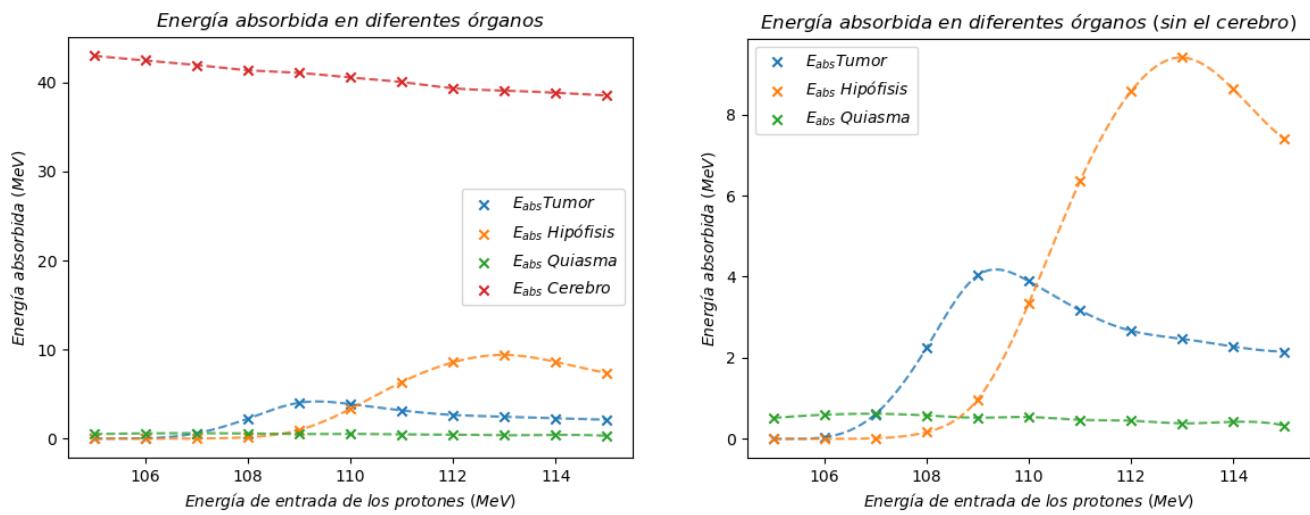


Figura 5.1: Comparación de las energías absorbidas entre los órganos. Se elimina el cerebro en (b) para centrar la atención en menores energías. Las tendencias del cerebro y quiasma presentan menor variabilidad que el tumor e hipófisis porque los primeros no están cerca del pico de Bragg de la trayectoria promedio. Se tiene también que en (b) la energía absorbida por el tumor para energías mayores a 112 MeV equivale a la que se absorbería en los tejidos justo antes del tumor para la energía de 109 MeV, no despreciable.

tumor o la hipófisis, estando ubicado sólamente 9 mm por encima de esta última. Esto es un resultado muy bueno porque confirma que más allá de 1 cm de la trayectoria, la energía se dispersa poco por zonas no deseadas. El cerebro y la médula espinal todavía reciben menor energía, como se verá en el histograma. Esto confirma la gran ventaja comentada anteriormente que tiene la hadronterapia frente a los fotones convencionales de concentrar mucho más la dosis. Minimiza los posibles efectos secundarios, ideal para tratar por ejemplo tumores pediátricos o en regiones críticas.

Además de lo comentado en la sección 4.2 se pueden obtener algunas conclusiones extra de las curvas del tumor e hipófisis. Por ejemplo, se puede comprobar si la relación entre los valores que toman los máximos de energía absorbidas entre el tumor y la hipófisis coincide con el cociente de los ángulos sólidos de esos volúmenes desde el punto de lanzamiento de los protones. Esto sería cierto si el pico de Bragg es lo suficientemente estrecho como para que no influya que la hipófisis tiene mayor grosor y si se tuviera una distribución de probabilidad de depósito de energía independiente del ángulo de desviación con respecto al eje, al menos para ángulos pequeños. Lo ideal sería que ocurriese todo lo contrario: la mayor parte de la energía debería estar concentrada en torno a la dirección radial.

Para determinar esto, los máximos mencionados se extraerán de las tabla 4.2 para el tumor y de la aproximación por splines de la figura 5.1 para la hipófisis, obteniendo: $E_{abs}^{Tumor}|_{máx} = 4,1 \text{ MeV}$ y

$E_{abs}^{Hipófisis}|_{máx} = 9,4 \text{ MeV}$. Por tanto, el cociente toma el valor:

$$\frac{E_{abs}^{Hipófisis}|_{máx}}{E_{abs}^{Tumor}|_{máx}} = 2,29 \quad (5.1)$$

Para determinar el cociente de ángulos sólidos se realizará alguna aproximación razonable: ambos volúmenes se separan una distancia despreciable comparada con la que hay hasta el punto de lanzamiento de protones, por lo que ese cociente de ángulos sólidos es equivalente al cociente de superficies transversales.

La superficie transversal del tumor es sencilla de calcular por ser una esfera: $S_{Tumor} = \pi \cdot 2^2$. La correspondiente a la hipófisis se tendrá en cuenta que los protones viajan a 18° de la dirección antero-posterior, contenida en el plano sagital ($18^\circ = \arctan\left(\frac{10+18,5}{110-22,5}\right)$). Por tanto, un semieje será 2,5 mm y el otro $3 \cdot \cos^2(18^\circ) + 5 \cdot \sin^2(18^\circ) = 3,2 \text{ mm}$. El cociente de ángulos sólidos queda por tanto:

$$\frac{S_{Hipófisis}}{S_{Tumor}} = \frac{\pi \cdot 2,5 \cdot 3,2}{\pi \cdot 2^2} = 1,99 \quad (5.2)$$

Se obtiene que el cociente de energías absorbida por ambos tejidos es mayor que el de secciones eficaces. Se puede concluir de esto que el pico de Bragg es de al menos 4 mm y es relevante por tanto que la hipófisis tiene mayor tamaño longitudinal. Dándose esto no se pueden sacar conclusiones de la distribución de probabilidad de depósito de energía frente al ángulo de separación respecto al eje, aunque parece relativamente homogénea para ángulos pequeños. Aunque parezca que la hipófisis tiene mayor densidad de energía por la comparación de los cocientes, como se verá más adelante, si se tiene en cuenta el tamaño longitudinal, tiene mucha mayor densidad el tumor.

5.1. Relación entre la longitud de la trayectoria y su energía

Para esta sección se usará la figura 4.3, en la que se aprecian claramente los máximos de energía absorbida en el tumor y la hipófisis. Se dedujo que el máximo de energía en la hipófisis se encontraba en $113,0 \pm 0,1 \text{ MeV}$ así como para el tumor lo hacía en $109,0 \pm 0,1 \text{ MeV}$. Con esta información puede deducirse cómo se desplaza el pico de Bragg al variar la energía de los protones, suponiendo que la distancia hasta el pico y la energía siguen una relación lineal.

Los centros del tumor y de la hipófisis están separados unos $3,0 \pm 0,2 \text{ mm}$ aproximadamente, obteniendo finalmente que la pendiente en esta aproximación es de $m = 0,75 \pm 0,05 \text{ mm/MeV}$. Con el resultado anterior puede calcularse los mm de diferencia entre las longitudes de una trayectoria con 0 MeV (se quedaría en la superficie del cráneo) y la de 109 MeV. Este valor resulta ser $n = 82 \pm 6 \text{ mm}$, coincidiendo perfectamente el centro del intervalo con la distancia estimada en el comienzo de la sección 4. Finalmente, se tiene la ecuación:

$$l = n + m \cdot (E_i - 109 \text{ MeV})$$

donde l es la longitud en mm de la trayectoria, E_i es la energía inicial en MeV de los protones y los valores del ajuste son los mencionados en el párrafo anterior.

El valor de esta pendiente, $m = 0,75 \pm 0,05 \text{ mm/MeV}$, debería ser similar al valor del poder de frenado del hidrógeno obtenido de la literatura (NIST) tras el cambio de unidades necesario. Este valor es de $14,32 \text{ MeV cm}^2/\text{g}$ mientras que la pendiente $12,8 \pm 0,9 \text{ MeV cm}^2/\text{g}$, usando que el material que más atraviesa la trayectoria es cerebro, con densidad de $1,04 \text{ g/cm}^3$. El poder de frenado obtenido de NIST no está dentro del intervalo de confianza al 68%, pero dista $1,67\sigma$ del valor obtenido de la pendiente, lo cual no es demasiado.

El rango (longitud) de la trayectoria realmente no es exactamente lineal con la energía, teniendo que hacer uso de ajustes experimentales [11] [22] [23]. En concreto un ajuste típico es el dado por la ecuación 5.3.

$$R = \alpha E^p \quad (5.3)$$

R es el rango en cm, E es la energía cinética en MeV y los parámetros: $\alpha = 2,2 \cdot 10^{-3}$ y $p = 1,77$ para protones en agua [11]. Con este modelo, el rango para $E = 109,2 \text{ MeV}$ es de 89,1 mm, algo mayor que el que se ha obtenido anteriormente, quizás porque no se tiene en cuenta que la trayectoria atraviesa 6,5 mm de cráneo.

6. Estudio de la distribución de la energía para $E = 109$ MeV

Es necesario mencionar que esta energía depende directamente de las medidas de la cabeza y por tanto variará ligeramente entre pacientes. Por ejemplo, si un paciente tiene 1 cm más alejado (o más cerca) el tumor respecto a la frente que en la geometría creada, según la aproximación del apartado anterior, la energía de entrada de los protones deberá aumentar (o disminuir) 13,3 MeV. Esta variación en las distancias de la geometría, aunque 1 cm sea bastante cambio, exige un gran cambio también en la energía inicial. Esto implica que resulta imprescindible localizar correctamente el tumor para calcular esa energía. Sin embargo, como este estudio es sobre una geometría concreta, no tiene repercusión este problema y se usará la energía estimada anteriormente.

Una vez concretada la energía que deben adquirir los protones en el acelerador para situar el pico de Bragg sobre el tumor, conviene estudiar cómo se distribuyen las energías absorbidas sobre los órganos, mediante la tabla 6.1. En ella se muestra el porcentaje de la energía total que se absorbe en cada órgano, junto al porcentaje de trayectorias que depositan algo de energía en ellos. No se han añadido los errores porque se ha elegido un número suficientemente grande de trayectorias $N_p = 100.000$ como para que la desviación típica de la media sea menor al 1 %.

	E_{abs} (%)	Trayectorias (%)	Media (MeV)	Desv. Tipica (MeV)
Cerebro	37,4	99,7	41,0	10,5
Cráneo	7,7	100,0	8,5	3,7
Esfenoides	5,3	34,7	16,6	14,6
Tumor	3,7	32,9	12,3	4,1
Hipófisis	1,2	21,5	6,4	3,9
Quiasma	$4,8 \cdot 10^{-1}$	5,0	10,6	6,7
Cerebelo	$3,9 \cdot 10^{-3}$	0,2	1,7	5,3
Médula	$1,9 \cdot 10^{-3}$	0,1	1,5	4,5

Tabla 6.1: Parámetros para los diferentes órganos, lanzando protones con $E = 109,2$ MeV. Estos parámetros son el porcentaje de energía absorbida respecto a los 109,2 MeV, porcentaje de trayectorias que liberan algo de energía en ese órgano y la media y desviación típica de la distribución de energías depositadas en esos órganos, teniendo en cuenta únicamente las trayectorias que liberan algo de energía.

Es necesario mencionar que en la tabla 6.1 los porcentajes no tienen por que sumar 100 % en cada una de las filas. No se ha incluido el volumen interno por no ser un órgano concreto y ser demasiado grande y por tanto sobredimensionar los valores. En la primera fila, este último absorbe casi toda la energía restante hasta completar el 100 %. Para la segunda fila, cada trayectoria pasa por varios volúmenes y claramente cada porcentaje es independiente del resto.

En volúmenes como el cerebelo y la médula gran porcentaje de trayectorias no liberan energía ahí, debido a su lejanía a la trayectoria promedio. Esto va de la mano con que reciban poco porcentaje de la energía total. El quiasma está relativamente cerca de esa trayectoria promedio, pero es necesario tal desvío que sólamente el 5 % de las trayectorias lo realizan. De nuevo, es mínima la fracción de energía que se deposita en este tejido.

Los órganos a la izquierda de la hipófisis en la tabla 6.1, incluida esta última son alcanzadas ya por una fracción significativa de trayectorias, que es lo que se esperaba que ocurriera. El cráneo y cerebro tienen parte de la trayectoria en su interior y además en su comienzo, cuando es muy improbable que se desvíe. Es por ello que el primero es alcanzado por todas trayectorias, así como el segundo, en el que una mínima fracción falla. El tumor es el tejido objetivo por lo que claramente debe estar contenida la trayectoria promedio en él. Sin embargo, al estar justamente al final de esta y no tener gran tamaño es bastante probable que ocurran desvíos hasta llegar a él, tales que ya no caiga el final de la trayectoria en el tumor. El esfenoides y la hipófisis necesitan ligeros desvíos respecto a la trayectoria promedio para que se libere energía en ellos, como se ve en la figura 6.1 (a) por lo que también son alcanzados por bastantes trayectorias.

Respecto a las energías promedio absorbidas en cada órgano, el cerebro es el que más energía

absorbe debido a su gran tamaño y a que casi todas trayectorias lo atraviesan con mucho recorrido en su interior. El cráneo también tiene bastante energía absorbida como para estar al comienzo de la trayectoria, pero es debido a que su grosor no es pequeño (6,5 mm) y tiene mayor densidad y por tanto mayor poder de frenado en MeV/mm. El resto de órganos que absorben en torno 10 MeV es porque están a una longitud del punto de lanzamiento de los protones tal que el pico de Bragg cae sobre ellos, como se puede ver en la figura 6.1 (a). Esto ocurre para el tumor, quiasma y esfenoides, aunque para los dos últimos hace falta que la trayectoria se desvíe lo suficiente. Esta necesidad de un desvío hace que no representen estos dos órganos tanto porcentaje de la energía absorbida total, solo unas pocas trayectorias consiguen dejar esos 10-16 MeV. La hipófisis recibe 6,4 MeV debido a que está cerca del pico de Bragg pero no cae justo encima del órgano, sino solo la zona final del pico. El resto, la médula y cerebelo están demasiado lejos y aunque se tomen solamente las trayectorias que depositan energía sobre ellos, la media por trayectoria es muy baja, menor a 2 MeV.

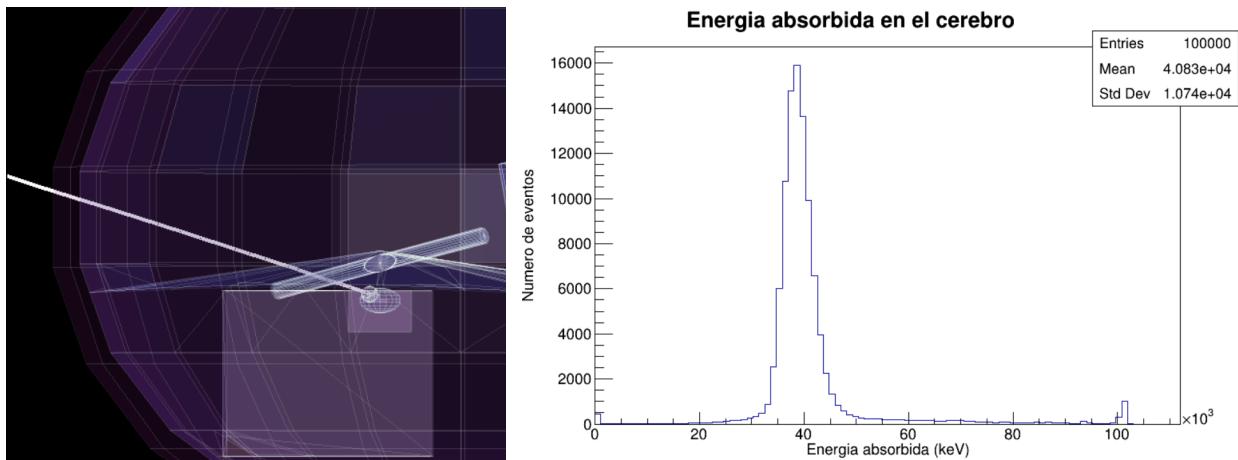


Figura 6.1: Trayectoria promedio (a) cuyo pico de Bragg cae perfectamente en el tumor. El histograma de energía absorbida para el cerebro (b) muestra una distribución muy similar a una gaussiana excepto por los bins en torno a los 100 MeV correspondientes a las trayectorias que se desvían tanto que dejan toda su energía en el cerebro.

Se añade también en la figura 6.1 (b) uno de los histogramas usados para obtener la tabla 6.1, en particular el correspondiente al cerebro. En él destaca la presencia de un pico en torno a los 100 MeV. Este pico recoge las trayectorias que se han desviado lo suficiente como para que liberen prácticamente toda la energía en el cerebro. En efecto, la energía inicial era 109 MeV y los 9 MeV restantes se absorben en el cráneo, según la tabla 6.1. Las energías de ese pico tienen más trayectorias por bin que las energías entre los 50 y 100 MeV. Esto es debido a la presencia del pico de Bragg al final de la trayectoria, el cual libera entre 15 y 20 MeV en muy poco volumen, como se ve en la figura 4.2 (a) (la energía más depositada son 15 MeV en el tumor, de poco tamaño). Esto provoca que las trayectorias que se desvían poco mas que las que liberan 80 MeV, ya lo hacen lo suficiente como para situar el pico de Bragg en el cerebro y pasen a liberar los 100 MeV. Consecuentemente, puede interpretarse como que ese pico en los 100 MeV recoge todas las trayectorias que dejarían energías a partir de 80 MeV, si la transferencia de energía de los protones fuese más uniforme y no existiera el pico de Bragg.

6.1. Cálculo de la dosis absorbida

Al mostrar la energía absoluta absorbida como en la tabla 6.1 no se tiene en cuenta que hay órganos con volúmenes mucho mayores que otros, y por tanto con más células a dañar. Para solucionar esto conviene usar magnitudes como la dosis recibida, que cuantifica la densidad de energía absorbida y determina mucho mejor el daño celular. Esto es así ya que esta se calcula dividiendo la energía absorbida en un órgano (o parte de él) por su masa. Para algunos órganos como el cerebro o el cráneo, debido al reparto no uniforme de la energía en ellos, hay que realizar una estimación del volumen que recibe la energía para usar este último y no el volumen total del cerebro.

El cerebelo y la médula reciben tan poca energía que no es necesario calcular la dosis en ellos. El quiasma recibe algo más de energía, pero 8 veces menos que el tumor, repartida además en un volumen

mayor. Para afirmar esto último no se ha tenido en cuenta sólamente que el volumen total es mayor que el del tumor, sino que las posiciones medias de deposición de energía sobre este están suficientemente distribuidas sobre el volumen total. Algo similar a lo anterior ocurre con el esfenoides: en este caso la energía es poco superior que la del tumor, pero repartida en un volumen grande, provocando que su dosis no sea lo suficientemente grande como para ser una dosis limitante y tenerse en cuenta en el estudio, además de ser un tejido menos radiosensible. Concluyendo, los órganos cuyas dosis serán necesarias tenerlas en cuenta por no ser despreciables son el cerebro, cráneo e hipófisis, además del propio tumor.

Volúmenes como el tumor o la hipófisis son lo suficientemente pequeños como para no variar demasiado la energía depositada a lo largo de ellos, pudiéndose usar sus volúmenes totales para el cálculo de la dosis. No ocurre lo mismo en el cerebro y el cráneo, siendo necesario realizar aproximaciones. Para el primero se tendrá en cuenta que la trayectoria promedio recorre 52 mm en su interior, por lo que se tomará un cilindro de 52 mm de altura y de radio tal que represente adecuadamente la dispersión de las trayectorias sobre su eje. Un estimador de este parámetro puede ser la dispersión de las posiciones medias de deposición de energía en el eje X (eje frontal, de lado a lado). Esta dispersión resulta ser menor a los 2 mm y, por tanto, menor incluso que el radio del tumor. Sin embargo, los haces de protones usados para realizar estos tratamientos tienen una superficie transversal de al menos la del tumor [6], [24] y con un mínimo de 4 mm [10]. Por tanto, se tendría un mayor reparto de la dosis en el tejido sano que el considerado con el primer estimador. Se tomará por tanto un radio de 2 mm teniendo en cuenta que con este valor se obtendrá una cota superior de la dosis.

Una dosis habitual para tratar este tipo de cánceres en la hipófisis es de 2 GyE por sesión, con una dosis total de 40 a 50 GyE [8]. Dividiendo las energías de la tabla 6.1 por los volúmenes y densidades de cada órgano, se obtiene la dosis media para un protón en cada tejido, del orden de 10^{-9} Gy. Se tomará el número de protones que sean necesarios para fijar la dosis del tumor en 2 GyE, que al ser gray equivalentes, dependerán de los valores de RBE en cada órgano. Se darán estos valores de 2 formas: RBE constante e igual a 1,1 y RBE con una tendencia similar a la gráfica 2.1, para posteriormente comparar sus resultados. Para el segundo caso, como el cráneo y el cerebro estaban en posiciones muy anteriores al pico de Bragg, se asignaron un RBE=1 en ellos. El tumor estaba justo en el pico de Bragg y poco después a él, por lo que se aproxima a que en promedio tiene RBE=2. La hipófisis se encuentra en la parte final de la trayectoria, que es donde RBE toma sus valores más altos, se le asignó RBE=3.

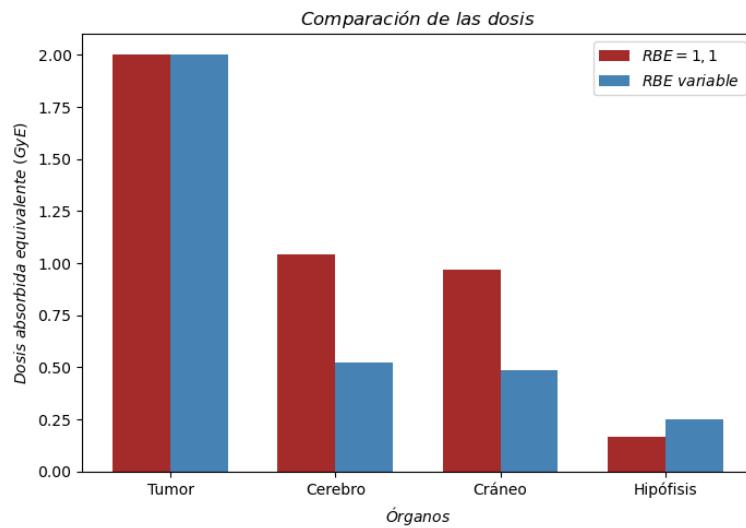


Figura 6.2: Comparación de las dosis absorbidas por los diferentes órganos, considerando una dosis en el tumor de 2 GyE. Se puede observar que si se tiene en cuenta que en el tumor la RBE es mayor (azul) se puede obtener un mejor reparto de la dosis. Recordar que GyE = Gy · RBE.

Tomando RBE constante se tiene el doble de dosis en el tumor que en el cerebro o el cráneo y unas 12 veces mayor a la hipófisis. En este caso la relación entre la efectividad en el daño biológico entre distintos órganos es el mismo que para los fotones, aunque en todos ellos es un 10% mayor. Si se toma RBE variable según el párrafo anterior, se tiene que hay más daño biológico en el tumor e hipófisis comparado con en el resto de órganos al tener los primeros RBE más altas. En este caso el tumor presenta

4 veces la dosis equivalente del cerebro o el cráneo y 8 veces la de la hipófisis. La hipófisis recibe mayor dosis equivalente al usar RBE variable, aunque sigue siendo mucho menor a la del tumor. Si se usase otra dirección, la hipófisis podría no estar en la zona de RBE máxima y tener dosis equivalentes menores.

La bondad de la aproximación de la RBE en cada tejido será por tanto crucial para calcular las dosis equivalentes correctamente y no suministrar más radiación que la estrictamente necesaria.

Además, anteriormente se ha mencionado que en la práctica se obtendrían mejores resultados al existir tratamientos como el escaneo por intensidad modulada [6] en el que se reparte todavía más la dosis en el resto de tejidos sanos. Por otro lado, hay que añadir que es frecuente el uso de técnicas como la modulación del ángulo del haz [25] en la que el haz entra por diferentes regiones del cuerpo. Este procedimiento permite distribuir la energía absorbida por tejido sano en varias zonas, obteniendo como resultado un reparto de la dosis y por tanto una dosis menor en cada región afectada. Si se utilizan 4 ángulos diferentes, la dosis del cráneo y cerebro se verán reducidas por un factor 4, mejorando mucho la supervivencia del tejido sano. Cabe mencionar que usando el modelo de RBE variable, es necesario tener en cuenta la dosis en la hipófisis y asegurar respetar la tolerancia para este órgano, ya que recibe más dosis de lo que se tenía en cuenta en el plan de tratamiento inicial. Es por tanto importante usar un RBE variable.

7. Conclusiones

A pesar del pequeño tamaño del tumor (2 mm de radio) se ha obtenido una distribución de dosis (figura 6.2) bastante consistente con el hecho de que la protonterapia permite concentrar en gran medida la dosis. Esto todavía mejora, si como se ha comentado, se realizan varias sesiones a través de diferentes direcciones. Además, si el tamaño del tumor hubiera sido mayor, varias trayectorias que se desviaban poco de este, hubieran caído dentro del tumor más grande, mejorando la proporción de dosis absorbida. Por otro lado, aunque el cráneo presenta una radiosensibilidad similar al resto de células [26], el cerebro puede verse menos afectado debido a la neuroplasticidad. Este es un proceso mediante el cual pueden traspasarse funciones cerebrales de unas zonas a otras del cerebro, en caso de una lesión [27].

En la sección 6.1 se ha podido comprobar como es necesario tener en cuenta que la aproximación de $RBE = 1,1$ no es lo suficientemente precisa y puede subestimar la dosis equivalente que reciben los órganos que se encuentren justo después del pico de Bragg. Esto resulta especialmente peligroso si se sitúa el pico de Bragg en el tumor de tal manera que el final de este pico se encuentre en un tejido sensible. En ese caso se estaría subestimando considerablemente la dosis suministrada en esa zona, pudiendo llegar a multiplicarse la dosis por un factor 3 (valor que toma RBE al final del pico de Bragg). Es por ello que, al igual que se estudia tridimensionalmente la distribución de dosis [4], convendría hacer lo mismo con la RBE.

Las mayores limitaciones presentes durante el desarrollo de este trabajo han sido respecto a la realización de la geometría, por la obligación de hacerla con volúmenes simples, según el formato de GDML. Esto tampoco facilitó añadir más direcciones sobre las que irradiar al paciente.

Podrían haberse obtenido resultados mucho más precisos si se hubiera tomado una geometría más realista, en la que se describan al menos todos los tejidos que se encuentran entre la frente y la hipófisis. Además, añadir más direcciones sobre las que lanzar protones hubiera permitido seguir un tratamiento real [25], en este caso se debería tener una geometría detallada de toda la cabeza. Se comentó en la sección 6.1 que con una dirección era suficiente para extrapolar aproximadamente lo que ocurriría con varias, multiplicando la dosis por sesión por el número de estas en los órganos que reciben la energía en el mismo lugar (tumor y quizás la hipófisis) y manteniendo la dosis por sesión en el resto. En el resto de órganos, al depositarse la energía en diferentes lugares, se multiplica por el número de sesiones tanto la energía depositada como la masa que la absorbe, manteniendo la misma dosis que una sola sesión, solo que recibida en más lugares. Si se hubiera estudiado realmente cada dirección por separado se tendrían resultados más fiables, aunque parece válida esta aproximación.

Una mejora que verdaderamente hubiera marcado la diferencia es subdividir cada órgano que absorbe energía en varios volúmenes en los que aproximadamente se deposita energía constante. De esta manera se tendría un cálculo de la dosis mucho más preciso y se tendrían claramente los volúmenes que más absorben. Además, también se podrían subdividir los órganos que reciben energía de la zona más alejada del pico de Bragg, donde más varía la transferencia lineal de energía (LET) de los protones y

en consecuencia la RBE, para asignar a cada uno de ellos el valor exacto de este parámetro. Hacer esta subdivisión de la geometría supondría mucha mayor dificultad en el análisis de los datos y sobre todo en la propia creación de la geometría. Generar la 'sencilla' geometría que se ha usado en este trabajo suponen 7 páginas de código (Anexo I 9.1) por lo que subdividir cada volumen en 3 más pequeños multiplicaría al menos por un factor 3 ese número de páginas.

Otro aspecto a mejorar puede ser la recreación en la geometría de los tejidos inmediatamente al lado del tumor y la hipófisis, ya que en esta geometría hay algunos milímetros rodeando estos que están contenidos en el volumen interno y por tanto no se han tenido en cuenta para el análisis. Podría haberse creado un volumen de forma similar a la hipófisis pero más grande, de manera que rodee a esta y al tumor para poder determinar cuanta dosis recibe ese tejido. Sin embargo, esta zona no es tan sensible como los órganos introducidos o el quiasma. Además, suele irradiarse unos 5 mm de tejido extra rodeando el tumor para asegurarse de que no se ha extendido el tejido canceroso [9].

Se eligió usar un haz monoenergético de protones porque así lo permitía Geant4 y por simplicidad. No obstante, podría haberse elegido una opción más realista, tomando una distribución de energías siguiendo una normal de la media deseada y desviación típica de algunas décimas de MeV, según [11]. Esto añadiría realismo al modelo aunque no afectaría en gran medida a los resultados. Otra variación a considerar podría ser tomar un tumor de mayor tamaño e intentar replicar el pico de Bragg extendido (SOBP). Para conseguir esto, se podría subdividir este tumor de mayor tamaño en láminas a la misma profundidad y calcular la intensidad que deberían tener los flujos de cada energía para crear una distribución de dosis homogénea en el tumor. Se tomarán los valores concretos de energías tales que sitúan el pico de Bragg encima de cada lámina. Como la dosis más allá del pico de Bragg es nula, se puede fijar la dosis en la lámina más profunda mediante la intensidad del haz de mayor energía. Posteriormente se fija la intensidad del haz de la siguiente energía menor para depositar la misma dosis en la siguiente lámina y así sucesivamente. Con este procedimiento puede conseguirse la curva azul de la figura 1.1.

En definitiva, la hadronterapia y en concreto la protonterapia es un tratamiento mucho menos invasivo que la radioterapia convencional con fotones y por tanto una mejor opción que este. Sigue siendo mucho más utilizado el segundo debido al mucho menor coste de sus tratamientos y también a la gran cantidad de instalaciones existentes de radioterapia con fotones.

En España, actualmente hay planes en marcha para implementar un total de diez unidades de protonterapia en el sistema nacional de salud. Este esfuerzo se está realizando a través de un acuerdo con la Fundación Amancio Ortega, que financiará la adquisición de estos equipos. Las unidades de protonterapia se distribuirán en siete comunidades autónomas: País Vasco, Galicia, Comunidad Valenciana, Canarias (cada una con una unidad), y Madrid, Andalucía, y Cataluña (cada una con dos unidades) (Med Tech Reimbursement Consulting).

Hasta la implementación completa de este plan, existen dos centros privados que ofrecen tratamiento de protonterapia en la Comunidad de Madrid (La Moncloa). Este despliegue permitirá a España avanzar significativamente en el tratamiento de cáncer, especialmente en casos pediátricos, donde la protonterapia ofrece beneficios clave al reducir los daños en tejidos sanos circundantes.

Hay aproximadamente 116 centros de protonterapia operativos en todo el mundo, con otros 41 en construcción o en fase de planificación (Medical Tourism Magazine). La protonterapia se ha vuelto cada vez más popular debido a la demanda global de tratamientos avanzados para el cáncer con efectos secundarios reducidos.

8. Referencias

- [1] Rajamanickam Baskar, Jiawen Dai, Nei Wenlong, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 1, 2014.
- [2] Jiwon Jung, Ji-Sun Lee, Yun-Sil Lee, and Kyunglim Lee. Radiosensitivity of cancer cells is regulated by translationally controlled tumor protein. *Cancers*, 11(3), 2019.
- [3] Michael J. Eble Wolfgang-Ullrich Müller Andrzej Wojcik Ralf Kriehuber Kinga Brzozowska, Michael Pinkawa and Sabine Schmitz. In vivo versus in vitro individual radiosensitivity analysed in healthy donors and in prostate cancer patients with and without severe side effects after radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, 88(5):405–413, 2012. PMID: 22348555.
- [4] R Orecchia, A Zurlo, A Loasses, M Krengli, G Tosi, S Zurruda, P Zucali, and U Veronesi. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer*, 34(4):459–468, March 1998.
- [5] Francesc Salvat. Bethe stopping-power formula and its corrections. *Phys. Rev. A*, 106:032809, Sep 2022.
- [6] E. Vicente S. España J. Cal-González J. M. Ud  as. E. Herranz, J. L. Herraiz. Hadronterapia. 2008.
- [7] Ignacio Petschen Verdaguer. Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia, Unknown.
- [8] G Hollis and S Astudillo. Proton therapy for pituitary adenoma. *Applied Radiation Oncology*, 2022.
- [9] Pavlos Vlachogiannis, Olafur Gudjonsson, Anders Montelius, Erik Grusell, Ulf Isacsson, Kristina Nilsson, and Erik Blomquist. Hypofractionated high-energy proton-beam irradiation is an alternative treatment for who grade i meningiomas. *Acta Neurochirurgica*, 159(12):2391–2400, Dec 2017.
- [10] Sandro Rossi. Hadron therapy achievements and challenges: The cnao experience. *Physics*, 4(1):229–257, 2022.
- [11] Pengyu Wang, Jinxing Zheng, Yuntao Song, Wuquan Zhang, and Ming Wang. Analysis and design of an energy verification system for sc200 proton therapy facility. *Electronics*, 8(5):541, 2019.
- [12] Stephen Joseph McMahon. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Physics in Medicine Biology*, 64(1):01TR01, dec 2018.
- [13] M.V. Williams, J. Denekamp, and J.F. Fowler. A review of α/β ratios for experimental tumors: Implications for clinical studies of altered fractionation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 11(1):87–96, 1985.
- [14] John F. Fowler. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology*, 62(740):679–694, 01 2014.
- [15] Fada Guan Lawrence Bronk Wenhua Cao Radhe Mohan, Christopher R. Peeler and David R. Grosshans. Radiobiological issues in proton therapy. *Acta Oncologica*, 56(11):1367–1373, 2017. PMID: 28826292.
- [16] Aimee L. McNamara, Jan Schuemann, and Harald Paganetti. A phenomenological relative biological effectiveness (rbe) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Physics in Medicine Biology*, 60(21):8399–8416, 2015. Author manuscript; available in PMC 2016 November 07.
- [17] K. Ilicic, S. E. Combs, and T. E. Schmid. New insights in the relative radiobiological effectiveness of proton irradiation. *Radiation Oncology*, 13(1):6, Jan 2018.
- [18] Marios Antonakakis, Sophie Schrader,   mit Aydin, Asad Khan, Joachim Gross, Michalis Zervakis, Stefan Rampp, and Carsten H. Wolters. Inter-subject variability of skull conductivity and thickness in calibrated realistic head models. *NeuroImage*, 223:117353, 2020.

- [19] Junhao Zhang, Valerie Treyer, Junfeng Sun, Chencheng Zhang, Anton Gietl, Christoph Hock, Daniel Razansky, Roger M. Nitsch, and Ruiqing Ni. Automatic analysis of skull thickness, scalp-to-cortex distance and association with age and sex in cognitively normal elderly. *Brain Stimulation*, 16(2):653–656, 2023.
- [20] M. Franulic Guggiana, C. Vásquez Olmos, M. Carrillo García, E. M. Núñez Peynado, and A. B. Veas López. Hipófisis. anatomía y principal patología tumoral. In *Proceedings of the SERAM 2014*, 2014. Presentación Electrónica Educativa, Keywords: Head and neck, MR-Functional imaging, CT.
- [21] Antonio Pico, Ignacio Aranda-López, Gemma Sesmilo, Óscar Toldos-González, Miguel Japón, Raul Luque, and Manel puig domingo. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomicopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. consenso de expertos de la sociedad española de endocrinología y nutrición y de la sociedad española de anatomía patológica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 68, 02 2021.
- [22] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. The physics of proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 60(8):R155–R209, April 2015.
- [23] Syed Naeem Ahmed. *Physics and Engineering of Radiation Detection*. Elsevier, 2007.
- [24] Myeongsoo Kim, Ui-Jung Hwang, Kyeongyun Park, Dohyeon Kim, Hak Soo Kim, Sang Hyoun Choi, Jong Hwi Jeong, Dongho Shin, Se Byeong Lee, Joo-Young Kim, Tae Hyun Kim, Hye Jung Baek, Hojin Kim, Kihwan Kim, Sang Soo Kim, and Young Kyung Lim. Dose profile modulation of proton minibeam for clinical application. *Cancers*, 14(12), 2022.
- [25] Wenhua Cao, Gino J. Lim, Yupeng Li, X. Ronald Zhu, and Xiaodong Zhang. Improved beam angle arrangement in intensity modulated proton therapy treatment planning for localized prostate cancer. *Cancers*, 7(2):574–584, 2015.
- [26] J. E. Till and E. A. McCulloch. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation Research*, 14(2):213–222, 1961.
- [27] Neil Jasey and Irene Ward. Neuroplasticity in brain injury: Maximizing recovery. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 7(4):333–340, December 2019.

9. Anexos

9.1. Anexo I: Código de la geometría

```

1  <?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
2
3 <!DOCTYPE gdml [
4
5 <!ENTITY materials SYSTEM "https://rest-for-physics.github.io/materials/
6   rest.xml">
7 ]>
8
9
10 <gdml xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/XMLSchema-instance" xsi:
11   noNamespaceSchemaLocation="http://service-spi.web.cern.ch/service-spi
12   /app/releases/GDML/schema/gdml.xsd">
13
14   <define>
15
16     <!-- The gas target -->
17     <variable name="quencherDensity" value="2.51*0.01" unit="mg/cm3" />
18     <!-- mg/cm3 -->
19     <variable name="quencherFraction" value="0.01"/>
20     <variable name="targetGasDensity" value="1.293e-3" unit="g/cm3" />
21     <!-- in g/cm3 -->
22     <variable name="gasTemperature" value="300" unit="K" /> <!-- K
23     -->
24     <variable name="gasPressure" value="1" unit="bar" /> <!-- bar
25     -->
26
27     <!-- M dula -->
28     <constant name="medullaPositionY" value="-25"/>
29     <constant name="medullaPositionZ" value="-40"/>
30     <position name="medullaPosition" unit="mm" x="0" y="
31       medullaPositionY" z="medullaPositionZ"/>
32     <constant name="medullaRotationAngle" value="10"/>
33     <rotation name="medullaRotation" x="-medullaRotationAngle" unit=
34       "deg"/>
35     <rotation name="medullaRotation2" x="medullaRotationAngle" unit=
36       "deg"/>
37     <!-- Se toma la y de forma que la m dula va primero -->
38
39     <!-- Cr neo -->
40     <constant name="skullThickness" value="6.5"/> <!--Visto en
41       internet (en mm): 4.8, 6, 7, 8.3 , se toma 6.5-->
42     <!-- Los ax, by, cz de la elipse son los semiejes, hay que
43       dividir entre 2-->
44     <constant name="SkullXSize" value="70"/>
45     <constant name="SkullYSize" value="100"/>
46     <constant name="SkullZSize" value="85"/>

```

```

42
43  <!-- Hip fisis -->
44  <constant name="HypophysisPositionY" value="20"/>
45  <constant name="HypophysisPositionZ" value="-20"/> <!-- Antes -20-->
46  <constant name="HypophysisWidthX" value="2.5"/>
47  <constant name="HypophysisWidthY" value="5"/>
48  <constant name="HypophysisWidthZ" value="3"/>
49  <position name="HypophysisPosition" x="0" y="HypophysisPositionY" z=
   HypophysisPositionZ" unit="mm"/>
50
51  <!-- Cerebro -->
52  <constant name="BrainRemoveRadius" value="500"/>
53  <position name="BrainRemovePosition" x="0" y="20" z="-
   BrainRemoveRadius-8" unit="mm"/>
54
55  <!-- Cerebelo -->
56  <constant name="CerebellumPositionY" value="-55"/>
57  <constant name="CerebellumPositionZ" value="-25"/>
58  <position name="CerebellumPosition" x="0" y="CerebellumPositionY" z=
   CerebellumPositionZ" unit="mm"/>
59  <position name="CerebellumRemoveMedullaPosition" x="0" y=
   medullaPositionY-CerebellumPositionY" z="medullaPositionZ-
   CerebellumPositionZ" unit="mm"/>
60
61  <!-- Esfenoides -->
62  <constant name="SphenoidRemoveSide" value="15"/>
63  <constant name="SphenoidXSide" value="50"/>
64  <constant name="SphenoidYSide" value="50"/>
65  <constant name="SphenoidZSide" value="40"/>
66  <constant name="SphenoidRemovePositionY" value="-(SphenoidYSide/2-
   SphenoidRemoveSide/2-5)"/>
67  <constant name="SphenoidRemovePositionZ" value="SphenoidYSide/2-
   SphenoidRemoveSide/2+0.1"/><!-- El 0.1 es para que sobreapse un
   poco, si no queda un plano infinitesimal -->
68  <position name="SphenoidPosition" x="0" y="HypophysisPositionY -
   SphenoidRemovePositionY" z="HypophysisPositionZ -
   SphenoidRemovePositionZ" unit="mm"/>
69  <position name="SphenoidRemovePosition" x="0" y=
   SphenoidRemovePositionY" z="SphenoidRemovePositionZ" unit="mm"/>
70
71  <!-- Quiasma -->
72  <constant name="ChiasmaWidth" value="1.9"/>
73  <!-- El grosor se ha buscado en una TC real -->
74  <constant name="ChiasmaAngle" value="30"/>
75  <rotation name="chiasmaRotationY1" x="90+ChiasmaAngle" y="0" z="0"
   unit="deg"/>
76  <rotation name="chiasmaRotationY2" x="90-ChiasmaAngle" y="0" z="0"
   unit="deg"/>
77  <position name="ChiasmaPosition1" x="0" y="200" z="0" unit="mm"/>
78  <position name="ChiasmaPosition" x="0" y="HypophysisPositionY" z=
   HypophysisPositionZ+9" unit="mm"/> <!-- Se toma 9 mm por encima de
   la hip fisis-->
79  <rotation name="chiasmaRotation" y="90" x="15" z="0" unit="deg"/>
80  <rotation name="chiasmaRemoveRotation" z="90" x="90" y="-90+15" unit=
   deg"/>
81  <!-- <rotation name="chiasmaRemoveRotation" x="0" z="90" y="-90+15" z
   = "90" unit="deg" / -->

```

```

82  <position name="chiasmaSphenoidRemovePosition" x="0" y=""
83    HypophysisPositionY - (HypophysisPositionY -
84    SphenoidRemovePositionY) " z="HypophysisPositionZ+9 - (
85    HypophysisPositionZ - SphenoidRemovePositionZ) " unit="mm"/>
86
87
88  <!-- Tumor de la hip fisis -->
89  <constant name="TumorWidthX" value="2"/>
90  <constant name="TumorWidthY" value="2"/>
91  <constant name="TumorWidthZ" value="2"/>
92  <constant name="TumorRelativePositionX" value="0"/>
93  <constant name="TumorRelativePositionY" value="HypophysisWidthY/2"/>
94  <constant name="TumorRelativePositionZ" value="HypophysisWidthZ/2"/>
95  <position name="TumorRelativePosition" x="TumorRelativePositionX" y=""
96    TumorRelativePositionY" z="TumorRelativePositionZ" unit="mm"/>
97  <position name="TumorPosition" x="TumorRelativePositionX" y=""
98    TumorRelativePositionY+HypophysisPositionY" z=""
99    TumorRelativePositionZ+HypophysisPositionZ" unit="mm"/>
100 </define>
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127

```

```

128     <union name="chiasmaGeometry1">
129         <first ref="chiasmaGeometryCent"/>
130         <second ref="chiasmaGeometryLat"/>
131         <positionref ref="center"/>
132         <rotationref ref="chiasmaRotationY1"/>
133     </union>
134     <union name="chiasmaGeometry">
135         <first ref="chiasmaGeometry1"/>
136         <second ref="chiasmaGeometryLat"/>
137         <positionref ref="center"/>
138         <rotationref ref="chiasmaRotationY2"/>
139     </union>
140
141
142
143     <!-- Geometr as para el hueso que rodea a la hip fisis -->
144     <box name="SphenoidSolid" x="50" y="50" z="40" lunit="mm"/>
145     <box name="SphenoidCavity" x="15" y="15" z="15" lunit="mm"/>
146     <subtraction name="sphenoidGeometry1">
147         <first ref="SphenoidSolid"/>
148         <second ref="SphenoidCavity"/>
149         <positionref ref="SphenoidRemovePosition"/>
150     </subtraction>
151     <subtraction name="sphenoidGeometry">
152         <first ref="sphenoidGeometry1"/>
153         <second ref="chiasmaGeometry"/>
154         <positionref ref="chiasmaSphenoidRemovePosition"/>
155         <rotationref ref="chiasmaRemoveRotation"/>
156     </subtraction>
157
158     <!-- Geometr as para el cerebelo-->
159     <ellipsoid name="cerebellumGeometry1" ax="40" by="30" cz="25"
160         lunit="mm"/>
161     <subtraction name="cerebellumGeometry">
162         <first ref="cerebellumGeometry1"/>
163         <second ref="medullaGeometry"/>
164         <positionref ref="CerebellumRemoveMedullaPosition"/>
165         <rotationref ref="medullaRotation"/>
166     </subtraction>
167
168     <!-- Geometr as para el Cr neo -->
169     <ellipsoid name="skullSolid" ax="SkullXSize" by="SkullYSIZE" cz="SkullZSize"
170         lunit="mm"/>
171     <ellipsoid name="skullCavity" ax="SkullXSize-skullThickness" by="SkullYSIZE-skullThickness"
172         cz="SkullZSize-skullThickness" lunit="mm"/>
173     <subtraction name="skullGeometry1">
174         <first ref="skullSolid"/>
175         <second ref="skullCavity"/>
176     </subtraction>
177     <subtraction name="skullGeometry2">
178         <first ref="skullGeometry1"/>
179         <second ref="medullaGeometry"/>
180         <positionref ref="medullaPosition"/>
181         <rotationref ref="medullaRotation"/>
182     </subtraction>
183     <subtraction name="skullGeometry">

```

```

182      <first ref="skullGeometry2"/>
183      <second ref="sphenoidGeometry"/>
184      <positionref ref="SphenoidPosition"/>
185  </subtraction>
186
187
188
189      <!--Geometr as para el Cerebro (utilizando skullCavity y quitando
190          la parte interior)-->
191  <orb name="BrainRemove" r="BrainRemoveRadius" lunit="mm"/>
192  <subtraction name="brainGeometry1">
193      <first ref="skullCavity"/>
194      <second ref="medullaGeometry"/>
195      <positionref ref="medullaPosition"/>
196      <rotationref ref="medullaRotation"/>
197  </subtraction>
198  <subtraction name="brainGeometry2">
199      <first ref="brainGeometry1"/>
200      <second ref="BrainRemove"/>
201      <positionref ref="BrainRemovePosition"/>
202  </subtraction>
203  <subtraction name="brainGeometry3">
204      <first ref="brainGeometry2"/>
205      <second ref="cerebellumGeometry"/>
206      <positionref ref="CerebellumPosition"/>
207  </subtraction>
208  <subtraction name="brainGeometry">
209      <first ref="brainGeometry3"/>
210      <second ref="chiasmaGeometry"/>
211      <positionref ref="ChiasmaPosition"/>
212      <rotationref ref="chiasmaRemoveRotation"/>
213  </subtraction>
214
215
216
217      <!--Geometr as para los huecos vac os (utilizando skullCavity y
218          quitando todas las partes interiores)-->
219  <subtraction name="innerGeometry1">
220      <first ref="skullCavity"/>
221      <second ref="medullaGeometry"/>
222      <positionref ref="medullaPosition"/>
223      <rotationref ref="medullaRotation"/>
224  </subtraction>
225  <subtraction name="innerGeometry2">
226      <first ref="innerGeometry1"/>
227      <second ref="cerebellumGeometry"/>
228      <positionref ref="CerebellumPosition"/>
229  </subtraction>
230  <subtraction name="innerGeometry3">
231      <first ref="innerGeometry2"/>
232      <second ref="sphenoidGeometry"/>
233      <positionref ref="SphenoidPosition"/>
234  </subtraction>
235  <subtraction name="innerGeometry4">
236      <first ref="innerGeometry3"/>
237      <second ref="brainGeometry"/>

```

```

238     <positionref ref="center"/>
239   </subtraction>
240   <subtraction name="innerGeometry5">
241     <first ref="innerGeometry4"/>
242     <second ref="hypophysisGeometry"/>
243     <positionref ref="HypophysisPosition"/>
244   </subtraction>
245   <subtraction name="innerGeometry6">
246     <first ref="innerGeometry5"/>
247     <second ref="chiasmaGeometry"/>
248     <positionref ref="ChiasmaPosition"/>
249     <rotationref ref="chiasmaRemoveRotation"/>
250   </subtraction>
251   <subtraction name="innerGeometry">
252     <first ref="innerGeometry6"/>
253     <second ref="tumorGeometry"/>
254     <positionref ref="TumorPosition"/>
255   </subtraction>
256 </solids>
257
258   <!--Hay 3 tipos de hueso en materials: G4_B-100_BONE,
259     G4_BONE_COMPACT_ICRU y G4_BONE_CORTICAL_ICRP; de cerebro hay:
260     G4_BRAIN_ICRP -->
261 <structure>
262   <volume name="SkullVolume">
263     <materialref ref="G4_BONE_COMPACT_ICRU"/>
264     <solidref ref="skullGeometry"/>
265   </volume>
266   <volume name="HypophysisVolume">
267     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
268     <solidref ref="hypophysisGeometry"/>
269   </volume>
270   <volume name="MedullaVolume">
271     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
272     <solidref ref="medullaGeometry"/>
273   </volume>
274   <volume name="BrainVolume">
275     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
276     <solidref ref="brainGeometry"/>
277   </volume>
278   <volume name="SphenoidVolume">
279     <materialref ref="G4_BONE_COMPACT_ICRU"/>
280     <solidref ref="sphenoidGeometry"/>
281   </volume>
282   <volume name="CerebellumVolume">
283     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
284     <solidref ref="cerebellumGeometry"/>
285   </volume>
286   <volume name="ChiasmaVolume">
287     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
288     <solidref ref="chiasmaGeometry"/>
289   </volume>
290   <volume name="TumorVolume">
291     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>
292     <solidref ref="tumorGeometry"/>
293   </volume>
294   <volume name="InnerVolume">
295     <materialref ref="G4_BRAIN_ICRP"/>

```

```
294     <solidref ref="innerGeometry"/>
295   </volume>
296
297   <volume name="World">
298     <materialref ref="G4_AIR"/>
299     <solidref ref="WorldSolid"/>
300
301     <physvol name="Skull">
302       <volumeref ref="SkullVolume"/>
303       <positionref ref="center"/>
304     </physvol>
305
306
307     <physvol name="Medulla">
308       <volumeref ref="MedullaVolume"/>
309       <positionref ref="medullaPosition"/>
310       <rotationref ref="medullaRotation2"/>
311     </physvol>
312
313     <physvol name="Brain">
314       <volumeref ref="BrainVolume"/>
315       <positionref ref="center"/>
316     </physvol>
317
318     <physvol name="Hypophysis">
319       <volumeref ref="HypophysisVolume"/>
320       <positionref ref="HypophysisPosition"/>
321     </physvol>
322
323     <physvol name="Sphenoid">
324       <volumeref ref="SphenoidVolume"/>
325       <positionref ref="SphenoidPosition"/>
326     </physvol>
327
328     <physvol name="Cerebellum">
329       <volumeref ref="CerebellumVolume"/>
330       <positionref ref="CerebellumPosition"/>
331     </physvol>
332
333     <physvol name="Chiasma">
334       <volumeref ref="ChiasmaVolume"/>
335       <positionref ref="ChiasmaPosition"/>
336       <rotationref ref="chiasmaRotation"/>
337     </physvol>
338
339
340     <physvol name="Tumor">
341       <volumeref ref="TumorVolume"/>
342       <positionref ref="TumorPosition"/>
343     </physvol>
344
345     <physvol name="Innerspace">
346       <volumeref ref="InnerVolume"/>
347       <positionref ref="center"/>
348     </physvol>
349   <!-- -->
350   </volume>
351
```

```
352     </structure>
353
354
355
356     <setup name="Default" version="1.0">
357         <world ref="World"/>
358     </setup>
359
360 </gdml>
```

9.2. Anexo II: Código de la simulación

```

1  <?xml version="1.0" encoding="UTF-8" standalone="no" ?>
2
3  <restG4>
4  <!--
5  <define>
6      <constant name="PositionY" value="110"/>
7      <constant name="PositionZ" value="10"/>
8  </define>
9
10 <!--
11  <TRestRun name="HadronRun" title="A basic test">
12      <parameter name="experimentName" value="CosmicScan"/>
13      <parameter name="readOnly" value="false"/>
14      <parameter name="runNumber" value="auto"/>
15      <parameter name="runDescription" value="" />
16      <parameter name="user" value="${USER}"/>
17      <parameter name="verboseLevel" value="1"/>
18      <parameter name="overwrite" value="off"/>
19      <parameter name="outputFileName" value="Run[fRunNumber]_[fRunType]_[fRunTag]_[fRunUser].root"/>
20  </TRestRun>
21
22  <TRestGeant4Metadata name="restG4 run" title="Hadron">
23
24      <parameter name="gdmlFile" value="setup.gdml"/>
25      <parameter name="subEventTimeDelay" value="100us"/>
26
27      <parameter name="nRequestedEntries" value="10000" /> <!--
28          inicialmente 10000 -->
29      <!--<parameter name="Nevents" value="100" /> -->
30      <parameter name="seed" value="137"/>
31      <parameter name="saveAllEvents" value="false"/>
32      <parameter name="printProgress" value="true"/>
33
34      <generator type="point" position="(0,110,10)" units="mm"
35          rotation="(0,90,0)" > <!-- La elipse tiene semiejes
          (70,100,85)-->
          <source particle="proton" excitedLevel="0.0" fullChain="on"
          >
              <angular type="flux" direction="(0,-(110-20-2.5)
              /92.02,-(10+20-1.5)/92.02)" /> <!--Se separa en tres
              sumandos: punto de origen, posici n hip fisis,
              posici n relativa tumor-->
              <energyDist type="mono" energy="109.2" units="MeV" />

```

```

38
39
40         </source>
41     </generator>
42
43
44     <detector>
45         <parameter name="activateAllVolumes" value="true"/>
46
47
48     <volume name="Brain" sensitive="true" maxStepSize="1mm"/>
49     <!--
50         <volume name="Skull" sensitive="true" maxStepSize="1mm"/>
51     <volume name="Hypophysis" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
52         <volume name="Medulla" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
53     <volume name="Sphenoid" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
54         <volume name="Cerebellum" sensitive="false" maxStepSize="1mm
55             "/>
56     <volume name="Chiasma" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
57     <volume name="Tumor" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
58     <volume name="Innerspace" sensitive="false" maxStepSize="1mm"/>
59     -->
60     </detector>
61
62 </TRestGeant4Metadata>
63
64 <TRestGeant4PhysicsLists name="default" title="First physics list
65     implementation." verboseLevel="warning">
66     <parameter name="cutForGamma" value="1" units="mm"/>
67     <parameter name="cutForElectron" value="1" units="mm"/>
68     <parameter name="cutForPositron" value="1" units="mm"/>
69     <parameter name="cutForMuon" value="1" units="mm"/>
70     <parameter name="cutForNeutron" value="1" units="mm"/>
71     <parameter name="minEnergyRangeProductionCuts" value="1" units=""
72         keV"/>
73     <parameter name="maxEnergyRangeProductionCuts" value="1" units=""
74         GeV"/>
75
76     <!-- EM Physics lists -->
77     <physicsList name="G4EmLivermorePhysics"/>
78     <!-- <physicsList name="G4EmPenelopePhysics"> </physicsList> -->
79     <!-- <physicsList name="G4EmStandardPhysics_option3"> </
80         physicsList> -->
81
82     <!-- Decay physics lists -->
83     <physicsList name="G4DecayPhysics"/>
84     <physicsList name="G4RadioactiveDecayPhysics"/>
85     <physicsList name="G4RadioactiveDecay">
86         <option name="ICM" value="true"/>
87         <option name="ARM" value="true"/>
88     </physicsList>
89
90     <!-- Hadron physics lists -->
91     <physicsList name="G4HadronElasticPhysicsHP"/>
92     <physicsList name="G4IonBinaryCascadePhysics"/>
93     <physicsList name="G4HadronPhysicsQGSP_BIC_HP"/>
94     <physicsList name="G4EmExtraPhysics"/>

```

```

91      </TRestGeant4PhysicsLists >
92
93  </restG4 >

```

9.3. Anexo III: Código del análisis.

```

1      <?xml version="1.0" encoding="UTF-8" standalone="no" ?>
2
3  <processes>
4
5
6  <TRestGeant4AnalysisProcess name="g4Ana" title="Geant4 TРЕХДМ analysis "
7      >
8
9      <!-- Volume observables
10         You may define an observable with the energy deposited in any
11             active volume in the restG4 simulation.
12
13         This observable must be defined as : [VOL_NAME]EDep (i.e.
14             gasEDep, vesselEDep )
15
16
17         Here -EDep- and -MeanPos- are key words, and it is recommended
18             not to use them in the definition of other observables
19         -->
20
21
22  <!--
23
24  <volume name="World">
25      <materialref ref="G4_AIR"/>
26      <solidref ref="WorldSolid"/>
27
28      <physvol name="Skull">
29
30      <physvol name="Medulla">
31
32      <physvol name="Brain">
33
34      <physvol name="Hypophysis">
35
36      <physvol name="Sphenoid">
37
38      <physvol name="Cerebellum">
39
40      <physvol name="Chiasma">
41
42      <physvol name="Tumor">
43
44
45      <observable name="gasVolumeEDep" value="ON"
46          description="Energy deposited in the gas volume in keV" />
47      -->
48      <observable name="SkullVolumeEDep" value="ON"
49          description="Energy deposited in the Skull in keV" />
50
51      <observable name="MedullaVolumeEDep" value="ON"

```

```

48     description="Energy deposited in the Medulla in keV" />
49
50 <observable name="BrainVolumeEDep" value="ON"
51     description="Energy deposited in the Brain in keV" />
52
53 <observable name="HypophysisVolumeEDep" value="ON"
54     description="Energy deposited in the Hypophysis in keV" />
55
56 <observable name="SphenoidVolumeEDep" value="ON"
57     description="Energy deposited in the Sphenoid in keV" />
58
59 <observable name="CerebellumVolumeEDep" value="ON"
60     description="Energy deposited in the Cerebellum in keV" />
61
62 <observable name="ChiasmaVolumeEDep" value="ON"
63     description="Energy deposited in the Chiasma in keV" />
64
65 <observable name="TumorVolumeEDep" value="ON"
66     description="Energy deposited in the Tumor in keV" />
67
68 <observable name="InnerspaceVolumeEDep" value="ON"
69     description="Energy deposited in the InnerSpace in keV" />
70
71 <observable name="neutronTracksEDep" value="OFF"
72     description="energy deposited by neutron tracks" />
73
74 <observable name="neutronTracksCounter" value="OFF"
75     description="number of neutron tracks" />
76
77
78
79
80 <observable name="TumorMeanPosX" value="ON"
81     description="X Mean Position of Energy depositions in the Tumor
82         volume in keV" />
83
84 <observable name="TumorMeanPosY" value="ON"
85     description="X Mean Position of Energy depositions in the Tumor
86         volume in keV" />
87
88 <observable name="TumorMeanPosZ" value="ON"
89     description="X Mean Position of Energy depositions in the Tumor
90         volume in keV" />
91
92 <observable name="BrainMeanPosX" value="ON"
93     description="X Mean Position of Energy depositions in the Brain
94         volume in keV" />
95
96 <observable name="BrainMeanPosY" value="ON"
97     description="X Mean Position of Energy depositions in the Brain
98         volume in keV" />

```

```

99      description="X Mean Position of Energy depositions in the
100     Hypophysis volume in keV" />
101
101 <observable name="HypophysisMeanPosY" value="ON"
102     description="X Mean Position of Energy depositions in the
103     Hypophysis volume in keV" />
104
104 <observable name="HypophysisMeanPosZ" value="ON"
105     description="X Mean Position of Energy depositions in the
106     Hypophysis volume in keV" />
107
107 <observable name="InnerspaceMeanPosX" value="ON"
108     description="X Mean Position of Energy depositions in the
109     Innerspace volume in keV" />
110
110 <observable name="InnerspaceMeanPosY" value="ON"
111     description="X Mean Position of Energy depositions in the
112     Innerspace volume in keV" />
113
113 <observable name="InnerspaceMeanPosZ" value="ON"
114     description="X Mean Position of Energy depositions in the
115     Innerspace volume in keV" />
116
116
117
118
119 <!-- Notice that total is not a volume but totalEdep is an
120     observable hard-coded inside the analysis process.
121     That is why we write Edep and not EDep, which is a reserved
122     word. -->
123
123 <observable name="totalEdep" value="ON"
124     description="Total energy deposited in all the volumes in keV"
125     />
126
126 <!-- Physics processes in all the volumes or in selected ones   "
127     volume+process" -->
128
128 <observable name="photoelectric" value="ON"
129     description="Its value will be 1 if the event contains at least
130         1 photoelectric interaction." />
131
131 <observable name="compton" value="ON"
132     description="Its value will be 1 if the event contains at least
133         1 compton scattering process." />
134
134 <observable name="bremstralung" value="ON"
135     description="Its value will be 1 if the event contains at least
136         1 bremstralung physics process." />
137
137 <observable name="hadElastic" value="ON"
138     description="Its value will be 1 if the event contains at least
139         1 hadElastic physics process." />
140 <observable name="neutronInelastic" value="ON"
141     description="Its value will be 1 if the event contains at least
142         1 neutronInelastic physics process." />
143 <observable name="photonNuclear" value="OFF"

```



```

185     description="Energy deposited in Compton processes." />
186 <observable name="PerProcessElectronicIoni" value="ON"
187     description="Energy deposited due to electron ionization" />
188 <observable name="PerProcessHadronicIoni" value="ON"
189     description="Energy deposited due to hadron ionization" />
190 <observable name="PerProcessProtonIoni" value="OFF"
191     description="Energy deposited due to proton ionization." />
192 <observable name="PerProcessIonIoni" value="ON"
193     description="Energy deposited due to ion ionization." />
194     <observable name="PerProcessAlphaIoni" value="ON"
195     description="Energy deposited due to alpha ionization." />
196 <observable name="PerProcessMsc" value="ON"
197     description="Energy deposited in msc process." />
198 <observable name="PerProcessHadronElastic" value="OFF"
199     description="Energy deposited in hadron elastic process." />
200 <observable name="PerProcessNeutronElastic" value="OFF"
201     description="Energy deposited in hadron elastic process." />
202
203
204 <!-- These parameters define an energy cut. Only events within the
205     range will be processed.
206     If these are defined as 0 all events will be accepted. -->
207
208 <parameter name="lowEnergyCut" value=".00001keV" />
209 <parameter name="highEnergyCut" value="0keV" />
210 <parameter name="perProcessSensitiveEnergy" value="true"/>
211 <parameter name="perProcessSensitiveEnergyNorm" value="false"/>
212     <!--to be implemented-->
213
214
215 <TRestGeant4ToDetectorHitsProcess name="g4ToHits" title="G4Hits to Hits
216     process" >
217 <!-- We can re-define the volumes considered for hits -->
218     <!--<parameter name="hitStartVolume" value="0" />--> <!--First volume
219     == "0" (gasVolume) by default -->
220     <!-- <parameter name="hitEndVolume" value="0" /> --><!--Last volume
221     == "0" (gasVolume) by default -->
222 </TRestGeant4ToDetectorHitsProcess>
223
224 <TRestDetectorHitsAnalysisProcess name="hitsAna" title="Hits analysis
225     template" >
226     <observable name="energy" value="ON" />
227     <observable name="energyX" value="OFF" />
228     <observable name="energyY" value="OFF" />
229     <observable name="balanceXYenergy" value="OFF" />
230
231     <observable name="nHits" value="ON" />
232     <observable name="nHitsX" value="OFF" />
233     <observable name="nHitsY" value="OFF" />
234     <observable name="nHitsSizeXY" value="OFF" />
235
236     <observable name="maxHitEnergy" value="ON" />
237     <observable name="minHitEnergy" value="ON" />
238     <observable name="meanHitEnergy" value="ON" />

```

```

237 <observable name="xMean" value="ON" />
238 <observable name="yMean" value="ON" />
239 <observable name="zMean" value="ON" />
240
241 <observable name="xy2Sigma" value="ON" />
242 <observable name="xySigmaBalance" value="ON" />
243 <observable name="z2Sigma" value="ON" />
244 <observable name="xySkew" value="ON" />
245 <observable name="zSkew" value="ON" />
246
247 <!-- This parameter allows to enable/disable the cylinder
248   fiducialization. -->
249 <parameter name="cylinderFiducialization" value="false" />
250
251 <!-- x0 and y0 are common coordinates for prism and cylinder. -->
252 <parameter name="fiducial_x0" value="(0,0,-${FIDUCIAL_Z})mm" /> <!--
253   pos=160.4 -->
254 <parameter name="fiducial_x1" value="(0,0,${FIDUCIAL_Z})mm" />
255
256 <parameter name="fiducial_R" value="121mm" />
257
258 <observable name="isInsideCylindricalVolume" value="OFF" />
259 <observable name="nInsideCylindricalVolume" value="OFF" />
260 <observable name="energyInsideCylindricalVolume" value="OFF" />
261
262 <observable name="distanceToCylinderWall" value="OFF" />
263 <observable name="distanceToCylinderTop" value="OFF" />
264 <observable name="distanceToCylinderBottom" value="OFF" />
265
266 <!-- This parameter allows to enable/disable the prism
267   fiducialization. -->
268 <parameter name="prismFiducialization" value="true" />
269   <!--X and Y dimensions corresponding to a readout of 0.96 of
270     pitch and 256 channels-->
271 <parameter name="fiducial_sX" value="${FIDUCIAL_X}mm" />
272 <parameter name="fiducial_sY" value="${FIDUCIAL_Y}mm" />
273   <parameter name="fiducial_theta" value="0" />
274
275 <observable name="isInsidePrismVolume" value="ON" />
276 <observable name="nInsidePrismVolume" value="ON" />
277 <observable name="energyInsidePrismVolume" value="ON" />
278 <observable name="xMeanInPrism" value="ON" />
279 <observable name="yMeanInPrism" value="ON" />
280 <observable name="zMeanInPrism" value="ON" />
281
282 <observable name="distanceToPrismWall" value="ON" />
283 <observable name="distanceToPrismTop" value="ON" />
284 <observable name="distanceToPrismBottom" value="ON" />
285
286
287
288 </TRestDetectorHitsAnalysisProcess>
289
290 <TRestDetectorElectronDiffusionProcess name="Gas-electronDiffusion"
291   title="Gas" >

```

```

290  <parameter name="electricField" value="${E_FIELD}" units="kV/cm" />
291  <parameter name="attachment" value="0" /> <!-- units?? -->
292
293  <parameter name="gasPressure" value="${PRESSURE}" />
294
295  <parameter name="longitudinalDiffusionCoefficient" value=" " /> <!--
296      Ne~ 0,01072, Ar 0.01335 -->
297      <!-- diffusion coefficient units are in cm^1/2 -->
298
299  <parameter name="transversalDiffusionCoefficient" value=" " /> <!--
300      Ne~ 0,01682, Ar 0.0221 -->
301      <!-- diffusion coefficient units are in cm^1/2 -->
302
303  <parameter name="Wvalue" value=" " units="eV"/> <!-- 36.4eV for Neon
304      , Ar~ 26.3-->
305  <parameter name="maxHits" value="50000" />
306
307  <!-- There is no need to specify additional parameters if all values
308      will be taken from the gas properties (TRestDetectorGas). -->
309  </TRestDetectorElectronDiffusionProcess>
310
311
312
313
314 <TRestDetectorHitsToSignalProcess name="hitsToSignal" title="A TReXDM
315   hits to signal" verboseLevel="silent" >
316
317  <parameter name="sampling" value="${SAMPLING}" />
318  <parameter name="electricField" value="${E_FIELD}" units="kV/cm" />
319
320  <!-- If specified, the following parameters will modify the
321      properties of the gas found in TRestDetectorGas -->
322  <parameter name="gasPressure" value="${PRESSURE}" />
323  <parameter name="driftVelocity" value=" " />
324
325  </TRestDetectorHitsToSignalProcess>
326
327
328 <TRestDetectorSignalToHitsProcess name="signalToHits" title="A Signal To
329   Hits reconstruction t." verboseLevel="silent" >
330  <parameter name="sampling" value="${SAMPLING}" />
331  <parameter name="electricField" value="${E_FIELD}" units="kV/cm" />
332  <parameter name="threshold" value="0" />
333  <!-- If not specified, the following values will be taken from
334      TRestDetectorGas properties -->
335  <parameter name="gasPressure" value="${PRESSURE}" /> <!-- in atm -->
336  <parameter name="driftVelocity" value=" " /> <!-- in cm/us -->
337
338  <parameter name="method" value=" " />
339  </TRestDetectorSignalToHitsProcess>

```

```

340
341 <TRestDetectorHitsToTrackProcess name="hitsToTrack" title="Hits to Track
342   process" >
343   <parameter name="clusterDistance" value="${CLUSTER_DISTANCE}" />
344 </TRestDetectorHitsToTrackProcess>
345
346
347 <TRestTrackReductionProcess name="trackReduction" title="Basic Template"
348   >
349   <parameter name="startingDistance" value="0.25mm" />
350   <parameter name="minimumDistance" value="1mm" />
351   <parameter name="distanceStepFactor" value="1.25" />
352   <parameter name="maxNodes" value="15" />
353 </TRestTrackReductionProcess>
354
355
356 <TRestTrackReconnectionProcess name="trackReconnection" title="basic
357   Template" >
358 </TRestTrackReconnectionProcess>
359
360
361 <TRestTrackAnalysisProcess name="tckAna" title="Track" >
362   <parameter name="nTracksXCut" value="(0,10)" /> <!-- minimum and
363   maximum values fCutsEnabled = false by default-->
364   <parameter name="nTracksYCut" value="(0,10)" />
365   <parameter name="deltaEnergy" value="0.5keV" /> <!--used to look
366   for tracks of a given energy-->
367
368   <observable name="MeanRate_InHz" value="OFF" />
369   <observable name="EventTimeDelay" value="OFF" />
370
371   <observable name="LengthX" value="OFF" />
372   <observable name="nTracks_X" value="OFF" />
373   <observable name="nTracks_Y" value="OFF" />
374   <observable name="nTracks_XYZ" value="ON" />
375
376   <observable name="trackEnergy" value="ON" />
377   <observable name="maxTrackEnergy" value="ON" />
378   <observable name="maxTrack_X_Energy" value="OFF" />
379   <observable name="maxTrack_Y_Energy" value="OFF" />
380
381   <observable name="maxTrackEnergyRatio" value="ON" />
382   <observable name="secondTrackMaxEnergy" value="ON" />
383   <observable name="secondTrackMaxEnergy_X" value="OFF" />
384   <observable name="secondTrackMaxEnergy_Y" value="OFF" />
385
386   <observable name="MaxTrackLength_XYZ" value="ON" />
387   <observable name="MaxTrackLength_X" value="OFF" />
388   <observable name="MaxTrackLength_Y" value="OFF" />
389
390   <observable name="MaxTrackVolume_XYZ" value="ON" />
391   <observable name="MaxTrackVolume_X" value="OFF" />
392   <observable name="MaxTrackVolume_Y" value="OFF" />

```

```
393     <observable name="MaxTrack_Xmean_XYZ" value="ON" />
394     <observable name="MaxTrack_Ymean_XYZ" value="ON" />
395     <observable name="MaxTrack_Zmean_XYZ" value="ON" />
396
397
398     <observable name="MaxTrack_Xmean_X" value="OFF" />
399     <observable name="MaxTrack_Zmean_X" value="OFF" />
400
401
402     <observable name="MaxTrack_Ymean_Y" value="OFF" />
403     <observable name="MaxTrack_Zmean_Y" value="OFF" />
404
405
406
407     <observable name="nTracks_LE_10" value="OFF"
408     description="Number of tracks with energy lower than 10 keV." />
409
410
411     <observable name="nTracks_HE_100" value="OFF"
412     description="Number of tracks with energy higher than 100 keV." />
413
414     <observable name="nTracks_En_3" value="OFF"
415     description="Number of tracks with energy around 3 keV." />
416
417 </TRestTrackAnalysisProcess>
418
419
420
421 </processes>
```