



Universidad Autónoma
de Madrid



FACULTAD DE
CIENCIAS

MÁSTER EN FÍSICA NUCLEAR

DESARROLLO DE DOSIMETRÍA PARA PROTONTERAPIA

Autor:
LUIS FERNANDO HORTA CAMACHO

Directora:
BELÉN CORTÉS LLANOS

Codirector:
PABLO DE LA FUENTE FERNÁNDEZ

Tutor Académico:
CÉLIA TAVARES DE SOUSA

Lugar de realización:
CENTRO DE MICROANÁLISIS DE LA MATERIA

Trabajo Fin de Máster. Curso 2024 – 2025

Gracias a la vida y al azar por haberme permitido encontrar un equipo de trabajo como el que me guió en este proyecto, siempre comprometido a orientar y a dar lo mejor de sí mismos. Con cariño, para Belén y Pablo.

Resumen

El presente Trabajo de Fin de Máster se enfoca en el desarrollo y la validación de una metodología dosimétrica para experimentos de radiobiología en la línea de protones del Centro de Microanálisis de Materiales (CMAM). Esto responde a la necesidad de un método de dosimetría que ofrezca alta resolución espacial. A diferencia de los dosímetros activos estándar como las cámaras de ionización, que promedian la dosis sobre un volumen de detección relativamente grande, las películas radiocrómicas permiten obtener mapas de dosis en 2D con resolución micrométrica. La visualización de la forma y la homogeneidad del haz es una ventaja indispensable de la dosimetría con películas radiocrómicas. Para aprovechar esta ventaja: primero, se realizaron simulaciones Monte Carlo con TOPAS para caracterizar el campo de radiación y derivar factores de corrección. Segundo, se llevó a cabo la dosimetría experimental con las propias RCF. El análisis de estas películas se optimizó mediante un software desarrollado en Python y, además, se evaluó la viabilidad de un espectrofotómetro, para lo cual se investigaron y compararon tres métodos de análisis espectral. Los resultados de la simulación cuantificaron el efecto del Pico de Bragg y permitieron derivar factores de corrección para la dosis en células. El análisis comparativo de los tres métodos de lectura espectral (Integral, Lorentziano y 663 nm) mostró que el análisis para el OD en 663 nm es el más fiable, con desviaciones inferiores al 5% respecto al método de referencia. Como conclusión, se ha validado un método de trabajo dosimétrico completo que proporciona una medida fiable de la dosis absorbida, constituyendo una herramienta indispensable para garantizar la calidad de la investigación radiobiológica en el CMAM.

Abstract

This Master's Thesis focuses on the development and validation of a dosimetric methodology for radiobiology experiments in the proton line of the Center for Microanalysis of Materials (CMAM). This responds to the need for a dosimetry method that offers high spatial resolution. Unlike standard active dosimeters such as ionization chambers, which average the dose over a relatively large detection volume, radiographic films allow 2D dose maps with micrometric resolution to be obtained. The visualization of the shape and homogeneity of the beam is an indispensable advantage of dosimetry with radiographic films. To exploit this advantage, two approaches were combined: first, Monte Carlo simulations were performed with TOPAS to characterize the radiation field and derive correction factors. Second, experimental dosimetry was carried out with the RCFs themselves. The analysis of these films was optimized using software developed in Python, and the feasibility of a spectrophotometer was also evaluated, for which three spectral analysis methods were investigated and compared. The simulation results quantified the Bragg peak effect and allowed correction factors for the dose in cells to be derived. Comparative analysis of the three spectral reading methods (Integral, Lorentzian, and 663 nm) showed that the analysis for OD at 663 nm is the most reliable, with deviations of less than 5% from the reference method. In conclusion, a complete dosimetric working method has been validated that provides a reliable measurement of the absorbed dose, constituting an indispensable tool for ensuring the quality of radiobiological research at CMAM.

Índice

Resumen	3
Abstract	3
1 Introducción	6
1.1 Interacción de los fotones con la materia.	7
1.2 Interacción de los neutrones con la materia.	9
1.3 Interacción de partículas cargadas con la materia.	9
2 Protonterapia	12
2.1 Ventajas de la Protonterapia.	13
2.2 Métodos y técnica de administración.	14
2.2.1 Método dispersión pasiva (Scatter Beam)	14
2.2.2 Método escaneo activo o Pencil Beam Scanning (PBS)	15
2.2.3 Método de arco con protones (PAT/SPArc)	15
2.2.4 Protonterapia FLASH	15
2.3 Dosimetría en Protonterapia	16
2.3.1 Detectores Centelladores	16
2.3.2 Cámaras de ionización	17
2.3.3 Dosímetro Operacional	18
2.3.4 Detectores Geiger	19
2.3.5 Dosímetros por termoluminiscencia (TLD)	19
2.3.6 Dosímetros MOSFETs	20
2.3.7 Películas Radiocromicas (RCF)	20
2.3.8 En la frontera de la dosimetría.	23
3 Metodología Experimental y de Simulación	24
3.1 Simulación Monte Carlo	24
3.2 Montaje Experimental en el CMAM	25
3.2.1 Acelerador tipo Tándem	25
3.3 Contexto Radiobiológico: Irradiación de Células de Glioblastoma	31
3.4 Metodología de Lectura y Calibración de las RCF	32
3.4.1 Calibración de las RCF	32
3.4.2 Medición de dosis con el Espectrofotómetro.	34
3.5 Procedimiento de Irradiación.	36
3.6 Optimización del software para el análisis de las RCF.	38
4 Resultados y Discusión	41
4.1 Resultados de la Simulación	41
4.2 Resultados de la calibración	43
4.3 Evaluación del Software Desarrollado.	44
4.4 Evaluación de la viabilidad del espectrofotómetro como herramienta dosimétrica.	44
4.4.1 Ajuste Integral	44

4.4.2 Ajuste con Lorentzianas	46
4.4.3 Ajuste del OD a 663 nm.	48
4.5 Análisis Comparativo de Dosis.	49
5 Conclusiones	50
6 Anexo A: Composición Materiales Simulación	51
7 Anexo B: Datos experimentales	52

Motivación

El uso de películas radiocrómicas representa una técnica ampliamente empleada en el ámbito de la investigación para medir la dosis absorbida por tejidos, cultivos celulares u objetos de interés. Esta metodología se vuelve especialmente útil en entornos donde no se dispone de equipamiento especializado propio de la medicina nuclear, ya que permite una estimación fiable y precisa de la dosis entregada durante un proceso de irradiación.

Actualmente, en el *Centro de Microanálisis de Materiales (CMAM)*, se utiliza un software específico para la lectura de las películas radiocrómicas transcurridas 24 horas desde su exposición. Dichas películas son escaneadas mediante un escáner convencional EPSON, y los datos obtenidos se analizan posteriormente con este software. Sin embargo, el proceso de escaneo y análisis puede resultar poco intuitivo y algo laborioso, lo que dificulta su implementación rutinaria, especialmente en contextos donde se requieren múltiples mediciones en tiempos reducidos.

Por ello, uno de los objetivos que impulsan este trabajo es contribuir a la optimización del software ya existente, con el fin de agilizar el análisis y mejorar la experiencia del usuario. Asimismo, se propone explorar la viabilidad del uso de un espectrofotómetro como herramienta alternativa para la lectura de las películas radiocrómicas. Este enfoque permitiría reducir considerablemente los tiempos de medición, incrementar la precisión espectral y facilitar la adquisición de datos de forma más automatizada y eficiente.

Objetivos

- Estudiar la bibliografía relacionada con técnicas dosimétricas, tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación.
- Realizar dosimetría utilizando películas radiocrómicas: emplear y desarrollar un software de medición que permita mejorar y optimizar las herramientas actualmente utilizadas en los experimentos de protonterapia llevados a cabo en el *Centro de Microanálisis de Materiales (CMAM)*. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es desarrollar y validar un sistema dosimétrico robusto que garantice la fiabilidad de los datos en experimentos biológicos.
- Investigar y evaluar el uso de técnicas espectrométricas para la lectura de películas radiocrómicas, como una alternativa a los métodos convencionales de medición.

1. Introducción

Dentro del espectro de la radiación ionizante, es posible encontrar distintos tipos de partículas, cada una con características propias que determinan su comportamiento al interactuar con la materia. Estas incluyen partículas cargadas masivas, como protones e iones, partículas cargadas ligeras, como electrones y positrones, y partículas neutras, como fotones y neutrones. Cada una de estas partículas posee ventajas y limitaciones específicas, tanto en términos de penetración como de capacidad de ionización, lo que influye en su aplicación en áreas como la medicina, la física nuclear y la protección radiológica.

A continuación, se describen los principales mecanismos mediante los cuales la radiación ionizante interactúa con la materia, procesos fundamentales para comprender su efecto biológico y su aprovechamiento en distintas tecnologías.

1.1. Interacción de los fotones con la materia.

Los fotones tienen diversos mecanismos para interactuar con la materia, como por ejemplo a bajas energías están Rayleigh y Thomson, los cuales no se abordarán en este trabajo. Mientras que a altas energías existen tres que son los más importantes en el proceso de ionización: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares.

Efecto fotoeléctrico

Cuando en la materia inciden fotones con energías entorno a unos cuantos eV hasta unos 100 keV, interactúan con electrones de capas mayoritariamente externas [25], cediéndole toda su energía a estos electrones, electrones que escapan del material a los cuales se les conoce como fotoeléctrones. La energía del fotoelectrón esta dada por :

$$K_{e^-} = hv - \Phi \quad (1)$$

En donde hv es la energía del fotón incidente y Φ es la función de trabajo (o energía de enlace) del electrón en la capa atómica considerada.

Efecto Compton

El fotón incidente con energías desde 0.01 MeV hasta 10 MeV (dependiendo del material como se puede ver en la figura 3) interacciona con un electrón del medio, siendo dispersado un ángulo θ respecto a la dirección original de propagación (ver figura 1), transfiriéndole una porción de su energía al electrón [18]. La energía del fotón eyectado y la del electrón Compton están dadas por:

$$\begin{aligned} E_K &= hv \frac{\varepsilon(1 - \cos(\phi))}{1 + \varepsilon(1 - \cos(\phi))} \\ hv' &= hv \frac{1}{1 + \varepsilon(1 - \cos(\phi))} \\ \cot(\theta) &= (1 + \varepsilon) \tan(\phi/2) \end{aligned}$$

En donde $h\nu$ es la energía del fotón incidente, $\varepsilon = h\nu_0/m_0c^2$, y m_0c^2 es la energía en reposo del electrón (0.511 MeV). En este proceso tenemos que al final resulta con menor energía el fotón y el electrón con mayor energía.

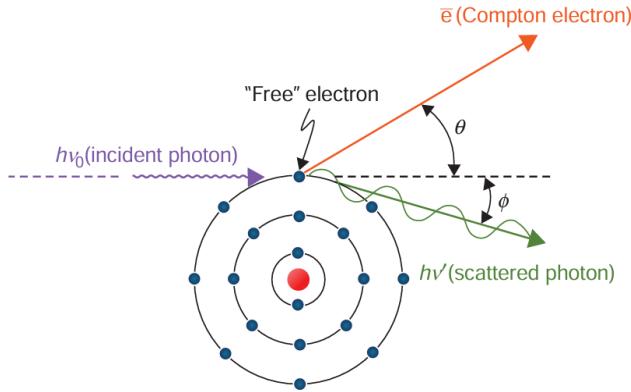


Figura 1: Representación gráfica del efecto Compton [13].

Producción de pares

En el caso en donde el fotón incidente tiene una energía superior al doble de la masa en reposo del electrón, es decir, de $2m_e c^2$, y el fotón interactúa con el campo Coulombiano del núcleo, son producidos un par electrón positrón con una energía de $h\nu - 2m_e c^2$ en donde la energía sobrante es repartida en energía cinética en las dos partículas [18].

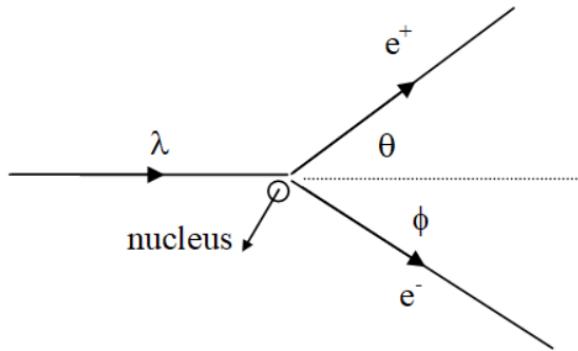


Figura 2: Representación gráfica del proceso de producción de par electrón-positrón

No todas las interacciones ocurren siempre, cada una tiene un rango de energías específico, y no todas se dan de igual manera en todos los elementos. De la figura 3 se aprecian las tres secciones en donde es posible que ocurran, estas se dividen en por $\sigma = \tau$ que ocurre cuando la sección eficaz del efecto fotoeléctrico es igual a la sección eficaz del efecto Compton, del mismo modo para la línea de $\sigma = \kappa$, ocurren cuando las secciones eficaces del efecto Compton y la producción de pares son iguales.

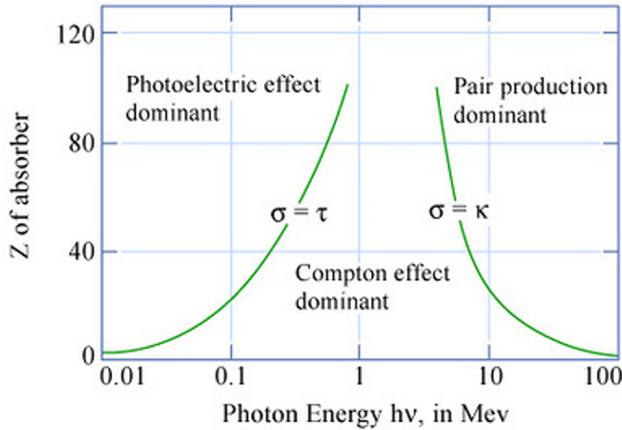


Figura 3: Rangos de energía para los diferentes tipos de interacción del fotón con la materia, para diferentes elementos.

1.2. Interacción de los neutrones con la materia.

Dado que los neutrones no poseen un campo de fuerza Coulombiano como las partículas cargadas, su interacción con la materia puede ocurrir principalmente de dos formas: mediante **colisiones**, que generan retrocesos, especialmente con átomos ligeros como el hidrógeno (debido a la similitud de masas) o con núcleos más pesados; y a través de **desintegraciones nucleares**, donde el neutrón es capturado por un núcleo atómico, desestabilizándose y provocando su desintegración.

La primera forma de interacción es más eficiente cuando las masas de las partículas son similares. Por otro lado, si el neutrón impacta contra un núcleo mucho más pesado, pierde muy poca energía y continúa su trayecto. Debido a esto, materiales densos como el plomo son poco efectivos para atenuar neutrones; en cambio, es recomendable utilizar materiales ricos en hidrógeno, como el polietileno. En cuanto a la dosis producida por un haz de neutrones, esta proviene mayoritariamente del retroceso de los protones generados en las colisiones. Además, las reacciones nucleares inducidas por neutrones generan partículas cargadas adicionales, rayos gamma y otros neutrones, contribuyendo al aumento de la dosis total absorbida en el tejido.

1.3. Interacción de partículas cargadas con la materia.

Dentro de las partículas cargadas se encuentran los electrones, positrones, protones, iones y partículas alfa. Estas partículas interactúan con la materia principalmente a través de dos mecanismos: la **ionización** y la **excitación**.

En el proceso de *ionización*, un electrón es removido de un átomo, dejando a este último en un estado ionizado. El electrón liberado se desplaza a través del medio, con la posibilidad de interactuar con otros electrones y depositar la energía adquirida. Posteriormente, el átomo ionizado puede capturar un electrón del entorno para regresar a su estado neutro.

Por otro lado, la *excitación* ocurre cuando un electrón de un átomo absorbe energía y es promovido a un nivel de energía superior. Eventualmente, el electrón regresa a su órbita original, liberando la energía absorbida en forma de un fotón.

Electrones y Positrones

Las interacciones de un electrón con la materia se dan por medio de su campo Coulombiano, este interacciona con el campo de los electrones orbitales y el núcleo de los átomos de la materia. Dada estas interacciones, el electrón puede perder su energía cinética por medio de colisiones y pérdidas radiactivas, o también puede cambiar su trayectoria y dispersarse.

La energía inelástica perdida por un electrón en movimiento a través de un medio material con densidad ρ se describe mediante el *poder de frenado*, el cual representa la energía cinética que pierden los electrones por unidad de longitud recorrida x [18].

$$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{\text{tot}} = \frac{1}{\rho} \frac{dE_K}{dx} \quad (\text{MeV} \cdot \text{cm}^2/\text{g}) \quad (2)$$

en donde $(S/\rho)_{\text{tot}}$ tiene dos componentes; el poder de frenado másico $(S/\rho)_{\text{col}}$, que es el resultado de las interacciones de los electrones con los electrones del orbital, y $(S/\rho)_{\text{rad}}$ que es el poder de frenado radiactivo, resultado de la interacción electrón núcleo. En el primero ocurren eventos como las excitaciones atómicas y las ionizaciones, y en el segundo la producción de bremsstrahlung.

$$(S/\rho)_{\text{tot}} = (S/\rho)_{\text{col}} + (S/\rho)_{\text{rad}}$$

El término $(S/\rho)_{\text{tot}}$ es de gran importancia en dosimetría, dado que expresamos la dosis D en el medio por medio de $D = \phi(S/\rho)_{\text{col}}$ en donde ϕ es la fluencia de electrones. Este término se puede ver con más claridad en la ecuación 3.

Por otro lado, el positrón, tiene la misma masa que el electrón, $0.511 \text{ MeV}/c^2$, con la misma carga $1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$, pero opuesta a la del electrón.

Los positrones al igual que los electrones interactúan por medio del campo electromagnético, sin embargo estos al ser antipartículas, sus trayectorias varían, y pueden ocurrir aniquilaciones, en donde un positrón choca con un electrón y libera 1.022 MeV en forma de dos fotones. Esta última es de alta importancia en física médica, ya que por medio del decaimiento β^+ son utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). Este método nos permite observar de manera clara el interior del cuerpo en áreas específicas, al introducir un fármaco como el Flúor-18 que se acumula en regiones del cuerpo con alta actividad metabólica. Esto hace posible realizar un diagnóstico temprano de cáncer, llevar a cabo monitoreos de respuesta a tratamientos oncológicos y mucho más.

Partículas pesadas

Se considera partícula pesada a partículas que se sean mucho más grandes que el electrón, como los protones e iones. Los cuales son producidos en aceleradores de partículas. Las principales partículas pesadas que se maneja en física médica están dadas por:

Átomo	Símbolo	Abundancia natural (%)	Nombre (núcleo)	p	n	Estabilidad nuclear
Hidrógeno-1	${}_1^1\text{H}$	99.985	Protón	1	0	Estable
Hidrógeno-2	${}_1^2\text{H}$	0.015	Deuterón	1	1	Estable
Hidrógeno-3	${}_1^3\text{H}$	—	Tritón	1	2	Radiactivo
Helio-3	${}_2^3\text{He}$	0.00014	Helión	2	1	Estable
Helio-4	${}_2^4\text{He}$	99.99986	Partícula alfa	2	2	Estable
Carbono-12	${}_6^{12}\text{C}$	98.93	—	6	6	Estable
Carbono-14	${}_6^{14}\text{C}$	—	—	6	8	Radiactivo
Oxígeno-16	${}_8^{16}\text{O}$	99.76	—	8	8	Estable
Oxígeno-18	${}_8^{18}\text{O}$	0.20	—	8	10	Estable

Tabla 1: Propiedades básicas de partículas cargadas pesadas utilizadas en física nuclear y medicina [19].

La tasa de energía perdida por la partícula a través del medio, también conocida como *stopping power* (poder de frenado), causada por la ionización de las partículas cargadas, es proporcional a la carga de la partícula e inversamente proporcional a la raíz de su velocidad. Esto quiere decir que, a medida que las partículas van perdiendo energía, van ionizando aún más el medio, por lo que la dosis absorbida aumenta. La fórmula de Bethe-Bloch que representa el tasa de energía transferida esta dada por:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{n z^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (3)$$

En donde; m_e masa del electrón, c velocidad de la luz en vacío, n densidad electrónica del blanco, I energía de excitación del material blanco, z numero atómico del proyectil, e carga electrón, β velocidad relativista del proyectil, ρ densidad del blanco, I energía media necesaria para ionizar el blanco.

Si se representa este comportamiento, se observa que al principio la dosis absorbida es bastante baja, hasta que se alcanza un punto donde aparece un pico muy pronunciado en el cual se deposita casi toda la dosis. A esto se le conoce como el *pico de Bragg*, el cual abordaremos con más detalle en la siguiente sección (figura 4).

Como se ha visto a lo largo de esta sección, la manera en que interactúan las partículas masivas con la materia es a través de varios procesos, depositando energía en el medio a lo largo de su trayectoria. Esta transferencia de energía es medible y se conoce como **LET** (*Linear Energy Transfer*), aunque puede confundirse con la pérdida de energía o (*stopping power*). La diferencia radica en que el poder de frenado incluye la energía que se pierde por la radiación, es decir, por la producción de partículas secundarias con energía relativamente alta que recorren distancias significativas, y también la energía que se pierde por las interacciones con los electrones (ionizaciones). Mientras que el LET representa la pérdida de energía de un haz de radiación al atravesar un espesor dx de material, pero en este caso se refiere únicamente a la pérdida de energía debido a las interacciones con electrones (ionizaciones). Dado que en medicina es necesario saber el daño biológico producido por la reacción, se usa el LET, ya

que mide la energía de las ionizaciones producidas localmente. Es decir:

$$LET_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl}. \quad (4)$$

que es la tasa de perdida de energía asociada a los electrones secundarios con energía mayor a Δ .

2. Protonterapia

A la hora de tratar el cáncer, la medicina cuenta con diversos métodos, como la terapia interna (medicina nuclear interna) y la terapia externa. En el caso de la terapia interna, se utilizan fármacos radiactivos que se incorporan al cuerpo para irradiar las células tumorales desde el interior. La otra opción es emplear haces de partículas externos, como fotones, electrones o protones. En ambos casos —ya sea mediante terapia interna o externa— el objetivo de la irradiación es dañar el ADN de las células tumorales para provocar su muerte y evitar que se sigan duplicando [18].

Las ventajas de un haz de protones fueron propuestas por Wilson en 1946 por primera vez en un artículo sobre el uso de radiación con protones de alta energía. Los estudios comenzaron con animales una vez se completara el primer sincrociclotrón en el laboratorio de Berkeley de la Universidad de California, EE.UU. Para los primeros experimentos con ratones se mostró que los protones de alta energía (340 Mev) son comparables en eficiencia de daño biológico (RBE) con rayos X de 200 kVp. Esto mostró que los protones pueden ser igual de efectivos en los tratamientos médicos, lo que abrió una puerta a la protonterapia.

Los protones como partícula cargada tienen una tasa de pérdida de energía por ionización y excitación al atravesar un medio que es proporcional al cuadrado de su carga e **inversamente proporcional al cuadrado de su velocidad** (ver ecuación 3). Cuando la velocidad de la partícula se aproxima a cero, cerca del final de su recorrido, esta tasa alcanza su valor máximo. Este fenómeno se puede explicar considerando que, cuando la partícula cargada pierde energía cinética, las demás partículas comienzan a experimentar su campo Coulombiano y son repelidas o atraídas por este, lo que provoca una mayor actividad en esa región [13].

La distribución de dosis en profundidad refleja este comportamiento. En el caso de un haz de protones monoenergético, se observa inicialmente un aumento gradual de la dosis con la profundidad, seguido por un incremento abrupto cerca del final de su alcance. Este aumento pronunciado en la deposición de dosis es el **pico de Bragg**. Como se puede apreciar en la figura 4.

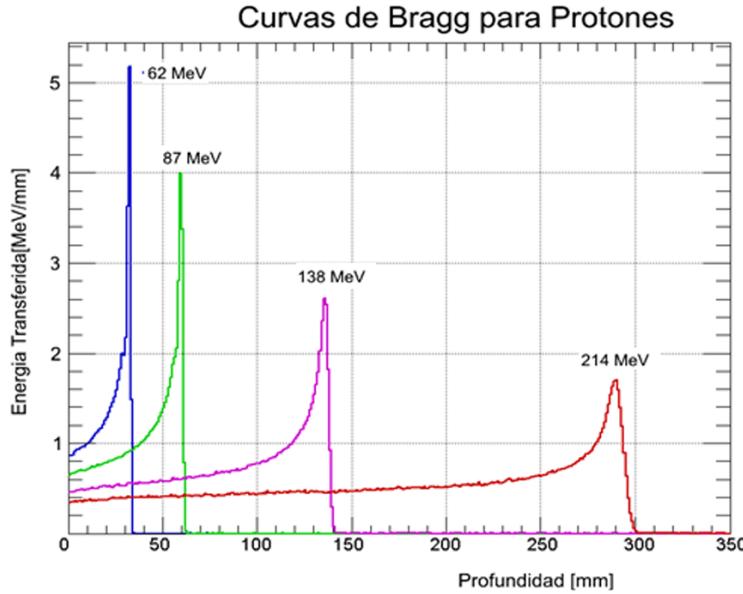


Figura 4: **Distribución de dosis en profundidad sobre el eje central** para un haz de protones a diferentes energías sobre un phantom de agua. [20].

2.1. Ventajas de la Protonterapia.

El tratamiento del cáncer mediante radioterapia se fundamenta en la capacidad de eliminar las células tumorales minimizando el daño a los tejidos sanos. Esto ha sido posible gracias a los avances tecnológicos, que han permitido el desarrollo de equipos capaces de administrar la dosis con alta precisión en las zonas afectadas. [3].

La manera en que los protones transfieren su energía a los tejidos permite una dosificación precisa a los tumores, minimizando daños en los tejidos sanos colindantes. No obstante, la geometría del paciente, los movimientos internos del cuerpo, y la heterogeneidad de los tejidos atravesados por el haz de protones son problemas significativos en la implementación del tratamiento, y que requieren ser solucionados [1]. Por esto, delimitar un margen de tratamiento adecuado se vuelve relevante para la efectividad de la protonterapia, así como para minimizar los efectos secundarios.

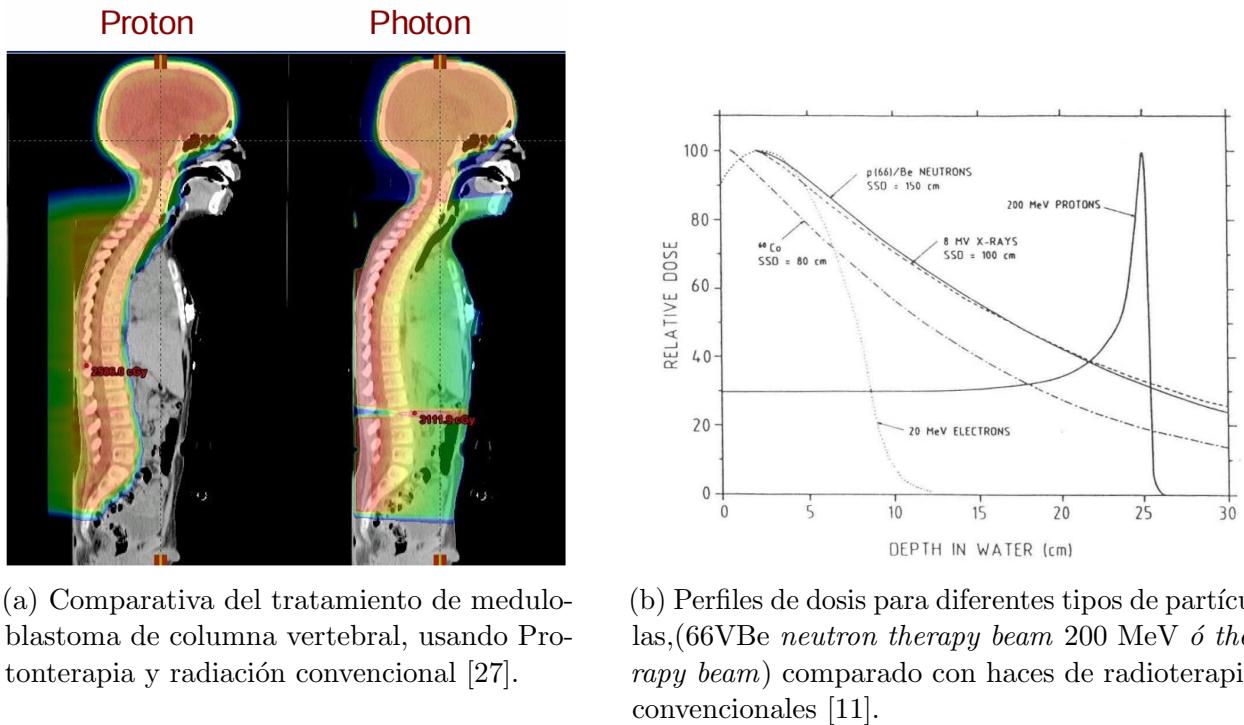


Figura 5: Diferencias en el daño de células sanas para dos tipos de haces.

Esta entrega total de la dosis tan focalizada hace que la protonterapia destaque entre las otras vías para tratar tumores cancerígenos. Si se desea cubrir un volumen tumoral lo que se hace es aumentar la energía del haz de tal manera que el pico de Bragg se desplace al interior del tumor, este flujo constante con diferentes energías se le conoce como *radioterapia de intensidad modulada con protones (IMPT)*, y mediante el uso de brazos mecánicos isocéntricos que permiten un giro de 360 grados alrededor del paciente es posible irradiar el tumor casi en su totalidad.

2.2. Métodos y técnica de administración.

Dentro de los tratamientos de protonterapia que se encuentran en la actualidad, existen varios métodos de administración para los pacientes: dispersión pasiva (Scatter Beam), escaneo activo o Pencil Beam Scanning (PBS), escaneo uniforme, terapia de arco con protones (PAT/SPArc), protonterapia FLASH, y otros métodos que se encuentran bajo investigación. A continuación se describen brevemente los métodos más comunes:

2.2.1. Método dispersión pasiva (Scatter Beam)

El método de dispersión pasiva, utiliza un haz monoenergético, en el cual se emplean láminas metálicas para ampliar su área de irradiación. Esto se logra mediante colimadores y ventanas para ajustar un perfil preciso al tumor del paciente. Un modulador de energía genera haces de diferente energía lo que permite tener una zona denominada **spread-out Bragg peak (SOBP)**, esto permite que el pico de Bragg se extienda a un volumen mayor.

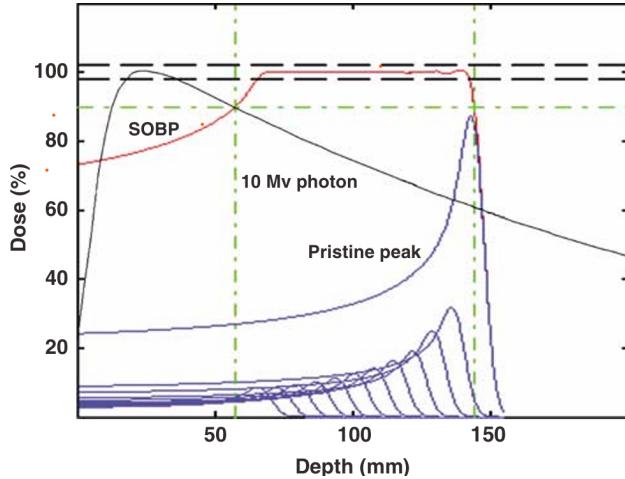


Figura 6: Distribución profundidad - dosis para un haz de protones con un spread-out Bragg peak (SOBP). El SOBP se crea gracias a la contribución de los picos individuales de Bragg. Al mismo tiempo es comparado con la distribución de un haz de fotones de 10 MV [14].

2.2.2. Método escaneo activo o Pencil Beam Scanning (PBS)

A diferencia del método de dispersión pasiva, el método de dispersión activa utiliza haces de protones que se mueven a lo largo del área a irradiar, esto gracias a un sistema de imanes que permiten mover el haz en dos dimensiones. Gracias a este movimiento se puede tratar el tumor con mucha mayor precisión. Del mismo modo que el método anterior con este se puede modular la energía del haz de tal manera que se genere un SOBP.

2.2.3. Método de arco con protones (PAT/SPArc)

Combinando el pencil beam scanning a medida que el gantry giratorio se mueve alrededor del paciente, se maximizan las ventajas geométricas de un arco continuo y las beneficios dosimétricos de los protones para conservar el tejido sano. Esto es fundamental para tratar tumores en movimiento, o aquellos situados en áreas difíciles de alcanzar.

Actualmente se está modificando la salida del haz con un SpeleoFilter, un filtro con capilares muy pequeños con diferentes longitudes, por donde pasa el haz de protones. Esto significa que los protones cambian su energía dependiendo del capilar por donde pasan, de esta manera se tiene un espectro de energía variable y con ello obtener un SOBP [26]. Con ello lo que se busca es aumentar la eficiencia de la terapia de arco con protones, y PBS con menos capas energéticas y menos tiempo de entrega.

2.2.4. Protonterapia FLASH

La protonterapia FLASH es una técnica emergente que se basa en la administración de dosis por encima de 40 Gy/s [29]. Esta manera de administrar la dosis ha demostrado que tiene un efecto menos perjudicial en los tejidos sanos en comparación a los tratamientos convencionales. Además, se ha aumentado la eficacia de la muerte celular utilizando esta técnica. La alta eficacia y la baja toxicidad para los tejidos sanos han hecho que este

campo sea uno de los más estudiados en protonterapia en la actualidad [29].

A pesar de que la terapia convencional (0.1 Gy/s) y la terapia flash (40 Gy/s) han demostrado un daño similar al ADN genómico (ADN que contiene todos los genes y se encuentra ubicado en el núcleo) en las células epiteliales intestinales, el tratamiento FLASH provoca menos fragmentos de ADN citoplasmáticos (ADN que se encuentra fuera del núcleo y codifica las proteínas esenciales para el funcionamiento celular) que la terapia convencional. Lo que quiere decir que a mayor tiempo de exposición mayor daño de ADN, por lo que un tiempo de 100 milisegundos nos permite que el ADN conserve su integridad relativa, de esta manera reducimos los fragmentos de ADN y aliviando el daño inflamatorio a las células intestinales [29].

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) es un actor importante en el daño celular producido por la irradiación. Aunque a niveles bajos de ROS, este participa en el proceso de iniciar una reparación en las células posirradiación. A niveles altos de concentración generada por la radiación ionizante, este genera un estrés oxidativo severo, atacando las macromoléculas biológicas. Causando, ruptura de hebras del ADN, así como cambios de las bases, que al no ser reparadas causan mutaciones o muerte celular programada.

La muerte celular por irradiación se puede producir a través de un daño directo al ADN o indirecto, como puede ser muerte celular a causa un alto nivel de ROS. Se ha visto que la terapia FLASH produce más ROS que la convencional, por lo que en su mayoría mataría la célula de manera más indirecta, de tal manera el ROS es un factor importante a la hora de evaluar la eficacia de la terapia FLASH [29].

2.3. Dosimetría en Protonterapia

Desde el descubrimiento de la radiación misma es de vital importancia conocer la cantidad de energía que se deposita en un cuerpo. Para conocer esta cantidad existen en el mercado diversos métodos dependiendo de qué tipo de radiación es lo que se requiere en el estudio o tratamiento. Este tipo de artefactos son llamados **dosímetros**, y se utilizan para medir la cantidad de energía que ha recibido un punto en específico, ya sea de un lugar o de una persona. Estos dosímetros los hay de dos tipos, los que se utilizan para hacer dosimetría de forma activa o lo que se utilizan para hacer dosimetría pasiva. Los de **dosimetría activa** son aquellos que miden la radiación en tiempo real, como los detectores de centelleo, los detectores de ionización, los dosímetros de diodos, entre otros. Por otro lado, los de **dosimetría pasiva** son aquellos que no miden la radiación en tiempo real, sino que almacenan la información de la radiación recibida y se analizan posteriormente, como las películas radiocromáticas, los termoluminiscentes (TLD), los dosímetros de luminiscencia ópticamente estimulada (OSLD), entre otros. A continuación explicaremos brevemente el funcionamiento de algunos de los dosímetros comúnmente más usados.

2.3.1. Detectores Centelladores

Un detector centellador es un dosímetro de forma activa, la radiación incide sobre un material que excita los átomos de este al cambiar de nivel energético a sus electrones, estos

al desexcitarse emiten fotones, de los cuales una parte de ellos se dirigen a un photocátodo que por medio del efecto fotoeléctrico generan electrones, estos por medio de una diferencia de potencial inducida por ánodos y diodos se multiplican en un foto multiplicador (PMT), para que al final estos electrones generados en cascada sean colectados y convertidos en señal eléctrica y así poder procesar esta señal. La cantidad de fotones generados por el material centellador es proporcional a la energía con la que es excitado, del mismo modo su señal eléctrica generada da cuenta de ello. Un diagrama que muestra como es este funcionamiento se puede apreciar en la figura 7.

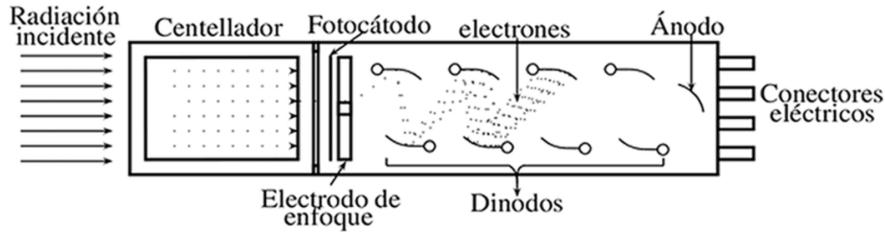
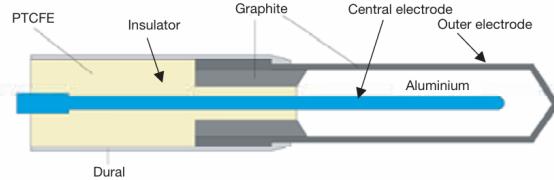


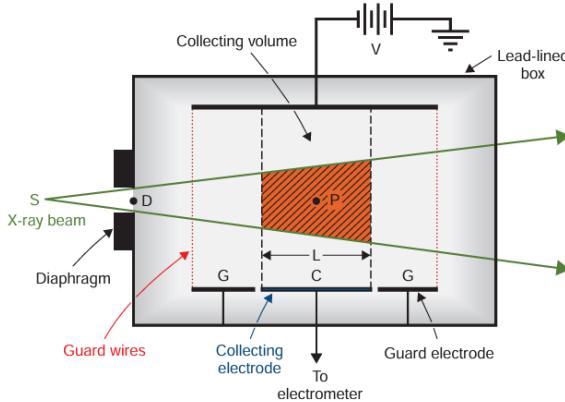
Figura 7: Nociones básicas del funcionamiento de un detector centellador.

2.3.2. Cámaras de ionización

Las cámaras de ionización son dosímetros de forma activa. A cada dosímetro hay que hacerle una previa calibración, de tal manera que tenga una escala de referencia frente a la energía recibida y la dosis que le corresponde. Su funcionamiento consta de una cámara de gas recubierta por un material de bajo número atómico Z (equivalente a tejido o aire), con espesor inferior a 0.1 g/cm^2 , y un electrodo en el centro. Al incidir la radiación en el gas, esta ioniza al gas, los electrones y los iones son recogidos por un electrodo bajo un pequeño voltaje, de tal manera que genera una pequeña corriente eléctrica capaz de ser medida. Por lo general se usan electrodos de guarda para evitar las fugas, al interceptar la corriente de fuga permitiendo que fluya a tierra. Estos electrodos de guarda son anillos, situados alrededor del electrodo colector principal, cuya función principal es proteger al electrodo colector del ruido eléctrico [18].



(a) Diseño básico de una cámara de ionización tipo Farmer cilíndrica. Con grafito de pared, y aluminio como material para el electrodo [18]



(b) Esquema de funcionamiento de una cámara de ionización [13].

Para obtener mediciones precisas, se requiere un riguroso cuidado. Se necesita aplicar una serie de factores de corrección para convertir la carga medida con la dosis absorbida. Tales como: corrección por atenuación del aire, corrección por recombinación de iones (que ocurre cuando los iones positivos y negativos se combinan antes de ser recolectados), corrección por condiciones ambientales (temperatura, presión, humedad).

Son comúnmente usadas en los hospitales y se consideran el dosímetro de referencia en radioterapia a la hora de calibrar haces. Para el caso del presente trabajo fueron usadas para corroborar la dosis que se le suministraba a las RCF cuando se calibraron (ver sec 3.4.1) en la Clínica Universitaria de Navarra (CUN).

2.3.3. Dosímetro Operacional

El dosímetro Operacional se utiliza para medir la radiación que recibe en tiempo real la persona que lo lleva puesto. Es ideal para trabajadores que estén expuestos a radiación ionizante constantemente. Aunque también es más habitual que lo utilicen los visitantes dada su inmediatez de lectura. Este funciona a partir de una cámara de ionización, de la misma manera que en el apartado anterior, junto a electrometro se amplia la señal de corriente generada y por medio un condensador se mide la carga acumulada.



Figura 9: Dosímetro operacional, con pantalla digital y botón de reset.

2.3.4. Detectores Geiger

Los contador Geiger-Müller (GM) funcionan por medio de un tubo cilíndrico con un alambre fino por centro de este. El cilindro se llena con un gas con una mezcla de gas a una presión de 100 mmHg. El voltaje que se aplica a los electrodos es mucho mayor que el que se utiliza en las cámaras de ionización. Este potencial es tan alto que las partículas que ingresan al tubo y son capaces de ionizar, generan una avalancha de electrones. Los contador GM son mucho más sensibles que las cámaras de ionización. Por ejemplo, se puede detectar fotones o partículas individuales que no se podrían detectar en una cámara de ionización. A pesar de esto los contadores GM tienen un tiempo de recuperación entre cuenta y cuenta que es muy lento (de 50 a 300 μ s), por lo que son incapaces de medir un flujo de radiación muy alto. Este tipo de detectores son útiles para medir radiación de manera preliminar ya que podría subestimar significativamente la radiación recibida [13].

2.3.5. Dosímetros por termoluminiscencia (TLD)

Un dosímetro de termoluminiscencia (TLD) consisten en una serie de chips de materiales termoluminiscentes recubiertos por un plástico que posee aberturas con distintos filtros. Las dosis registradas por las diferentes secciones de los filtros β , X, y γ se pueden leer por medio de un lector de termoluminiscencia.

Existen varios materiales termoluminiscentes utilizados para los TLD, uno de los comúnmente usados es el fluoruro de litio (LiF) o el sulfuro de calcio ($CaSO_4$), enriquecidos con diferentes impurezas, como el magnesio (Mg) estas actúan como trampas para los electrones excitados por la radiación. Cuando la radiación ionizante, X, γ , β , etc, ioniza los átomos del cristal, se liberan electrones de la la banda de valencia a la banda de conducción, creando huecos en la banda de valencia. Estos electrones libres son capturados en las trampas cristalinas, quedando como energía almacenada. Estos electrones quedan atrapados por un largo periodo de tiempo, semanas o incluso meses. Para la lectura de la dosis, se calientan los chips en temperaturas de 50 a 100 grados centígrados. Una vez calientes los electrones ganan suficientemente energía para recombinarse con el hueco, liberando fotones que están en el espectro visible. Esta emisión de luz es proporcional a la energía absorbida y, por lo tanto, a la dosis recibida [18].



Figura 10: Dosímetros (TLD), con diferentes filtros para medir la radiación.

Estos dosímetros de forma pasiva son comúnmente usados por el personal hospitalario, control de calidad en radioterapia, en investigaciones de radiación ambiental, y como verificadores de dosis en áreas de radioterapia.

2.3.6. Dosímetros MOSFETs

El transistor de efecto de campo de semiconductor de óxido de metal (MOSFETs), es un pequeño dispositivo para obtener y leer la tasa de dosis de radiación. Su funcionamiento es similar al de los detectores semiconductores. Su tamaño pequeño y su buena resolución espacial los hacen idóneos para el trabajo hospitalario con haces de radioterapia, aprovechando del mismo modo que son dosímetros de forma activa.

Al ingresar la radiación ionizante, interactúa con el material semiconductor. Esta ioniza los átomos del semiconductor, produciendo pares electrón hueco. Estos pares son generados dentro del dióxido de silicio por la radiación. Dado que los electrones dentro del SiO_2 se mueven hasta 4 veces más rápido que los agujeros, salen del electrodo de la puerta mientras los agujeros se mueven de manera estocástica hacia la interfaz Si/SiO_2 donde quedan atrapados por largo tiempo, lo que causa un cambio de voltaje de umbral (ΔV_{TH}). Esta diferencia es puede medir antes y después de la irradiación y es proporcional a la dosis. En otras palabras se basan en la medición de la tensión umbral, que es una función lineal de la dosis absorbida. La radiación ionizante que penetra en el óxido genera carga que queda atrapada de forma permanente, causando así un cambio en la tensión umbral [18].

Una de las ventajas de estos dosímetros es que poseen alarmas que avisan cuando se llega a ciertos valores de exceso de dosis, como también su tamaño compacto a menudo reemplazan a los TLDs.

2.3.7. Películas Radiocromicas (RCF)

El empleo de películas radiocrómicas (RCF) en física médica e investigaciones relacionadas, constituye un recurso de relevancia fundamental dado que su versatilidad, facilidad de manipulación y elevada resolución espacial las posicionan como una herramienta indispensable en dosimetría. La variación cromática que presentan en función de la dosis absorbida constituye una ventaja significativa, ya que permite una lectura versátil sin requerir equipos de alta complejidad tecnológica para su utilización. En el mercado podemos encontrar varios modelos según el rango de energía con el que vayamos a trabajar, por lo que a nosotros nos concierne son los modelos EBT3 y EBT4 si vamos a trabajar en el rango de 1-20 Gy, y EBT-XD para el rango de 1-50 Gy. La diferencia entre modelos radica en 2 cosas, la composición; de los sustratos y la capa activa, y el ancho de estas. En la mayoría de los modelos la capa activa viene en medio de dos capas de poliéster [16].

La forma en que funciona una RCF se basa en la capa activa, los monómeros de diacetileno se polimerizan formando un polímero con estructura de butatrieno cuando se exponen a radiación ionizante. Una vez que las cadenas poliméricas crecen lo suficiente, se reorganizan en una estructura de acetileno mediante un intermedio con un carbino (átomo de carbono con dos electrones desapareados) en cada extremo de la cadena. Con más detalle, la radiación ionizante rompe el enlace doble de la cadena, lo que lleva a la creación de un radical libre, los electrones de los enlaces dobles son atraídos a este radical lo que con lleva a la ruptura de los enlaces

dobles, y la creación del enlace simple con el radical. El segundo radical libre queda desapareado por lo que este rompe el enlace doble siguiente, este proceso repetido se detiene cuando el extremo de la cadena alcanza una impureza o reacciona con un carbino (otro polímero). La creación de polímero-monómero aumenta, en proporción a la dosis suministrada [8].

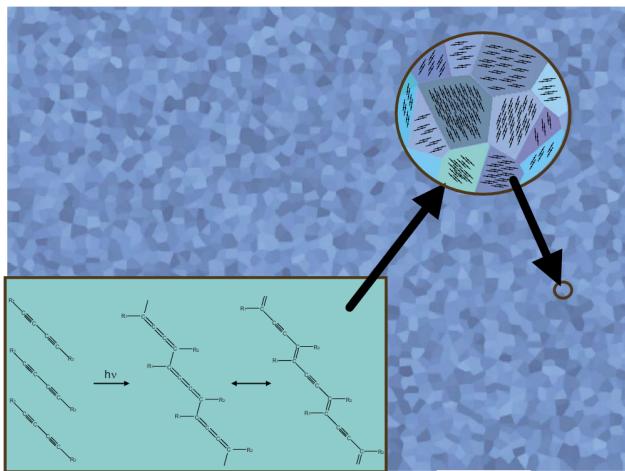


Figura 11: Representación de los cristales monoméricos de una RCF y la química de la polimerización inducida por la radiación [8].

La modificación en la configuración de los cristales se refleja en las propiedades de absorción óptica de la película radiocrómica; a medida que aumenta la formación de polímeros a partir de los monómeros, el material absorbe una mayor cantidad de luz, lo que se traduce en un incremento de la opacidad en el rango visible.

GAFCHROMIC EBT3 Dosimetry Film

Debido al rango de energías que se utiliza en el presente trabajo las RCF que utilizamos son las EBT3 y EBT4 ambas muy similares en composición y estructura. En términos de estructura son iguales, ambas tienen una capa activa de $28 \mu m$, que esta situada entre capas de poliéster de $125 \mu m$. El rango dinámico de uso para estas RCF es de 0.1 a 20.0 Gy, y el rango óptimo es de 0.2 a 10.0 Gy. Estas cambian su densidad óptica si reciben más de 5×10^{-3} unidades por 1000 lux-dia [10].

Para un almacenamiento adecuado de las películas radiocrómicas (RCF) es importante considerar que, a temperatura ambiente ($23^\circ C$), su densidad óptica varía a una tasa aproximada de 5×10^{-4} unidades por dia; mientras que, al conservarlas en condiciones de refrigeración, dicha tasa se reduce a 2×10^{-4} unidades por dia. La variación en la respuesta de las películas EBT3 y EBT4 es inferior al 5 % para una dosis de 10 Gy. Este comportamiento fue evaluado a tasas de dosis de $3.4 \text{ Gy}/\text{min}$ y $0,034 \text{ Gy}/\text{min}$, observándose que la diferencia en la densidad óptica (OD) no supera el 5 %. Esto indica que, independientemente de la rapidez con la que se administre la dosis, las películas registran prácticamente el mismo valor de respuesta [10].

Corrección por Quenching

Como se mostró en la sección 1.3, el LET se define considerando la energía cedida en el medio por partículas ionizantes y se toma en cuenta solamente el trabajo que efectúan las partículas cargadas. Por esta limitación, la magnitud del LET que se asigna a los fotones es considerablemente inferior a la que se obtiene en las mismas condiciones experimentales para protones.

El **quenching** es un efecto de perdida de eficiencia de las RCF cuando son irradiadas por partículas de alto LET, como es el caso de los protones. Lo que quiere decir esto es, por ejemplo si suministramos un 1 Gy de dosis con fotones (bajo LET) y 1 Gy con protones lentos (alto LET), la RCF se pondrá de un color menos opaco con los protones. A pesar de que la dosis es la misma, la RCF registra menos dosis. Esto se puede explicar debido a como funcionan las RCF; los fotones depositan su energía de manera dispersa y espaciada, rompiendo cadenas que al reorganizarse crecen libremente hasta unirse con otras; mientras que los protones depositan su energía de manera densa y concreta, lo que hace que las cadenas se saturen localmente. Esta polarización ineficiente es extensamente trabajada en Daniel Sanchez-Parcerisa et al 2021 Phys [24], en donde se mide el LET para diferentes modelos de películas RCF y se define la *Eficiencia Relativa (RE)*,

$$RE = \frac{DosisFotones}{DosisProtones}, \quad (5)$$

de modo que si $RE = 1$ quiere decir que no hay quenching. A partir del LET medido y las curvas obtenidas de la RE, llegan a mostrar como la RE disminuye linealmente con el aumento del LET:

$$RE_{AL} = 1 - A * LET_{AL}^B \quad (6)$$

en donde A y B son parámetros que se obtuvieron a partir del ajuste exponencial de la gráficas, con unos valores de, $A = 0.01117 \mu\text{m}/\text{keV}$ y $B = 1.01$ [24]. Ahora bien el LET_{AL} (AL :Active Layer) lo podemos aproximar en función de la energía superficial de la RCF (E_s) mediante la expresión:

$$LET_{AL} = ae^{-bE_s} + ce^{-dE_s} \quad (7)$$

los parámetros encontrados para este ajuste vienen dados por:

Tabla 2: Coeficientes de ajuste válidos hasta 10 MeV.(Producto de una simulación en TOPAS)

	$a (\text{keV } \mu\text{m}^{-1})$	$b (\text{MeV}^{-1})$	$c (\text{keV } \mu\text{m}^{-1})$	$d (\text{MeV}^{-1})$
EBT3	$(4.1 \pm 1.5) \times 10^5$	2.88 ± 0.12	22.5 ± 1.9	0.142 ± 0.013

Por ultimo es posible estimar la perdida de energía causada por el GAP de aire entre la salida del acelerador y la muestra, esta relación viene dada por la siguiente ecuación :

$$E_s(z, E_n) = \left[(E_n - sE_n^q)^p - \frac{z}{r} \right]^{\frac{1}{p}} \quad (8)$$

Donde E_n es la energía nominal del acelerador (MeV), s es el parámetro de pérdida inicial (2.2717 MeV^{1.73}), q es el exponente adimensional para la dependencia en E_n (-0.73), p es el exponente adimensional para el rango (1.75), r parámetro de rango (2.08 cm · MeV^{-p}), y z es el GAP de aire (cm) [24].

A partir de estas relaciones es posible corregir el valor para el calculo de dosis usando las RC a la hora de irradiar protones:

$$D_{Real} = D_{Aparente} * RE \quad (9)$$

2.3.8. En la frontera de la dosimetría.

Entre las técnicas de administración de protonterapia descritas en la Sección 2.2, se identifican diversos desafíos en el ámbito de la dosimetría, tales como: en la radioterapia flash, los dosímetros activos estándar, como cámaras de ionización, se saturan con una tasa de dosis de esta magnitud. La recombinación de iones en las cámaras es tan alta que deja de ser lineal y fiable. Este hecho crea una necesidad crítica de encontrar dosímetros que sean independientes de la tasa de dosis para poder verificar que la dosis prescrita en un tratamiento FLASH se entrega correctamente.

Las RCF son una herramienta viable para la protonterapia FLASH. Debido a que es un dosímetro pasivo basado en una reacción química, su respuesta es intrínsecamente insensible a la tasa de dosis [12].

Por otro lado en la radioterapia de minihaces, se hace indispensable medir con precision los perfiles de dosis con gradientes altos (diferencias enormes de dosis en distancias muy cortas). Donde se necesita caracterizar el "Peak-to-Valley Dose Ratio" (**PVDR**), que es la relación de dosis que hay entre el centro del haz y el valle entre estos. El problema con los detectores convencionales es que son muy grandes y promedian la dosis. Esto nos lleva al uso de las RC debido a que su alta resolución espacial, y con herramientas como escáneres de cama plana es posible medir dosis pixel a pixel, con lo que se puede generar mapas 2D y 3D, con lo que ya es posible tener una aproximación a priori del **PVDR**, parámetro clave en esta técnica de radioterapia [9].

Ahora, una de las estrategias actualmente en estudio consiste en aplicar Protonterapia acompañada de visualización en tiempo real de la zona irradiada. Esta técnica se basa en la generación de isótopos radiactivos mediante el propio haz de protones, permitiendo el análisis de la región tratada mediante imágenes PET (tomografía por emisión de positrones). Sin embargo, presenta limitaciones como la baja intensidad de señal en la región del pico de Bragg y la pérdida de emisores PET debido a la actividad biológica de los tejidos [5].

En el estudio de España et al. [5], mostraron que el uso de agua-18 (H_2O con ^{18}O) como agente de contraste permite la ejecución de escaneos PET con precisión milimétrica para verificar la extensión del haz en la terapia con protones. Con un modelo tumoral de cabeza y cuello en embriones de pollo, se observó la formación (vía la reacción $^{18}O(p,n)^{18}F$) y retención de ^{18}F , lo que permite estimar el rango del haz a través de imágenes PET fuera de línea. Además, la mayor vida media de ^{18}F ayuda en su detección por escáneres PET convencionales libres de otros isótopos interferentes, como se había demostrado en trabajos anteriores [6]. Estos hallazgos justifican la necesidad de pruebas adicionales con modelos animales más grandes.

3. Metodología Experimental y de Simulación

3.1. Simulación Monte Carlo

En este estudio, las RCF se emplean no solo para determinar la dosis suministrada por el haz, sino también para verificar su correcta posición y garantizar que la irradiación se produzca en el punto de interés. Adicionalmente, estas películas se utilizan para modificar la energía del haz sin necesidad de alterar el voltaje del terminal del acelerador, lo que permite estudiar distintas condiciones de Linear Energy Transfer (LET) en la muestra mediante la variación controlada de la posición del pico de Bragg. Una manera de ver esto de forma más clara es usando herramientas de simulación Monte Carlo, en nuestro caso se realiza una simulación con las librerías de C++, **TOPAS**.

TOPAS 4.0 integra diversas herramientas de simulación basadas en Geant4, ofreciendo una interfaz más accesible y de fácil aplicación en el ámbito de la física médica, así como para usuarios sin experiencia previa en programación en C++. Dado el exclusivo sistema de control de parámetros le permite al usuario de TOPAS ensamblar y controlar una extensa biblioteca de geometrías, fuentes de partículas, marcadores, etc, sin la necesidad de escribirlo en el complejo código de C++ [7].

El esquema de las simulaciones en TOPAS siguen el mismo formato, el cual consta de 5 partes [7]:

- La construcción de los materiales que se van a usar, con su respectivo porcentaje de los elementos que contiene.
- La geometría, es donde esta toda la información de la forma física de la simulación.
- La fuente, en esta sección se especifica el tipo de fuente, la energía de esta, como se desea distribuir, etc.
- Scores, donde se configura lo que se desea guardar como datos.
- La configuración, donde se define la física que se desea usar, si se desea abrir ventana de visualización, y demás parámetros.

Los materiales que se utilizaron para esta simulación son: el aire -por donde pasan los protones-, el material de la capa activa, y las láminas de poliéster de las RCF. Por otro lado la geometría usada se puede apreciar en la figura 12. Para el caso donde solo tenemos una RCF, la geometría es la misma.

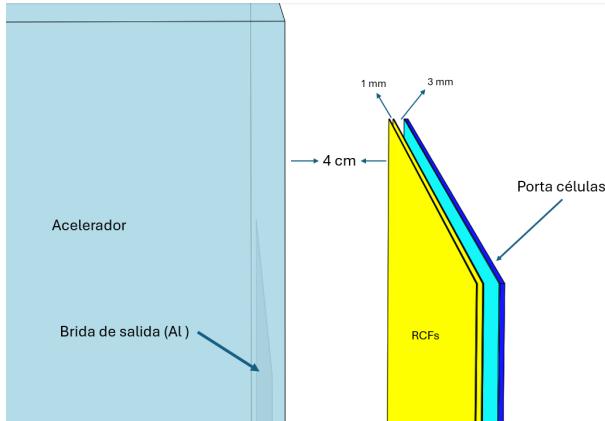


Figura 12: Representación de la simulación realizada en TOPAS. Consta de izquierda a derecha ; el foil de Al, (brida de salida del acelerador $50 \mu m$) ; $4 cm$ de aire ; la RCF externa, ($28 \mu m$ de capa activa, entre dos capas de $125 \mu m$ de sustrato) ; $1 mm$ de aire ; segunda RCF, (misma estructura que la primera), $180 \mu m$ del poliéster del portacelulas (G4_ POLYSTYRENE) ; $1 \mu m$ de células, (definidas como agua) ; $1 mm$ de agua, y por ultimo; $3 mm$ de aire.

Una vez definida la geometría se configura una fuente fuente de protones de energía $10 MeV$ y distribución uniforme en una superficie cuadrada de $35 mm$ de lado. Para el cálculo de dosis usamos el scorer DoseToMedium y en el caso del LET, ProtonLET. La física usada en esta simulación es la que viene por defecto Default_Plus AllCharged_SS. El tamaño del voxel en la capa activa esta definido por $2.6 mm \times 2.6 mm \times 35 nm$.

3.2. Montaje Experimental en el CMAM

3.2.1. Acelerador tipo Tándem

El acelerador tipo tandem que posee el Centro de Micro Análisis de Materiales (CMAM), alcanza tensiones de hasta 5 MV. Este acelerador posee dos tipos de fuentes de iones, la primera fuente Duoplasmatrón (modelo HVEE-358) productor de helio (He) e hidrógeno (H). Consta de dos etapas, en la primera se inyecta el gas, este es ionizado con electrones emitidos por un filamento incandescente (cátodo). Los electrones mantienen una corriente frente al electrodo intermedio, que posee un orificio en el centro (ver figura 13). El plasma que se ha creado se redirige por este orificio gracias al campo electromagnético.

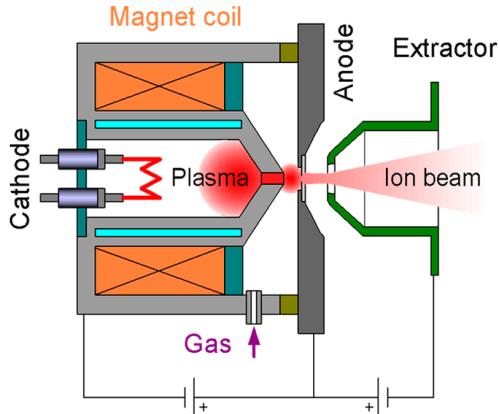


Figura 13: Representación gráfica del funcionamiento de la fuente Duoplasmatrón [22].

Una vez atravesado el orificio, el plasma es dirigido a una segunda cámara en donde es producida una segunda descarga, en donde el electrodo intermedio que ahora hace el papel de cátodo, y el ánodo principal. El plasma es comprimido en este región gracias a la fuerte presencia de un campo eléctrico, para que de esta manera se extraiga finalmente a través de una apertura en el ánodo. Este tipo de fuentes se puede configurar para la producción de iones positivos o negativos. En el caso de los H^- se obtienen directamente, mientras que para el He^- no se producen de manera eficiente en la fuente. Para este caso se genera primero He^+ , las cuales alcanzan corrientes de cientos de microamperios. Posteriormente el haz pasa por un canal de litio (Li), en donde interactúa con este. Durante este proceso se intercambia carga, de esta manera el He^+ pasan a ser iones de He^- . La eficiencia de este proceso es baja, de alrededor del 2 %, por lo que la corriente de este ion es de escasos microamperios [22].

Por otro lado, la segunda fuente de iones negativos por pulverización catódica (HVEE-860), consta de un blanco con las características químicas adecuadas al ion que se desea extraer. El blanco es incidido por un haz de iones de cesio (Cs^+). Al mismo tiempo, átomos de cesio neutros provenientes de un vaporizador se condensan formando una delgada capa sobre la superficie del blanco. Los átomos de la fuente atraviesan esta capa de Cs capturando electrones y de esta manera convirtiéndose en iones negativos (ver figura 14). Estos iones negativos son repelidos hacia la región de extracción. Los electrones generados de las colisiones secundarias se eliminan gracias a un campo magnético permanente y de esta manera el haz no es contaminado con estos.

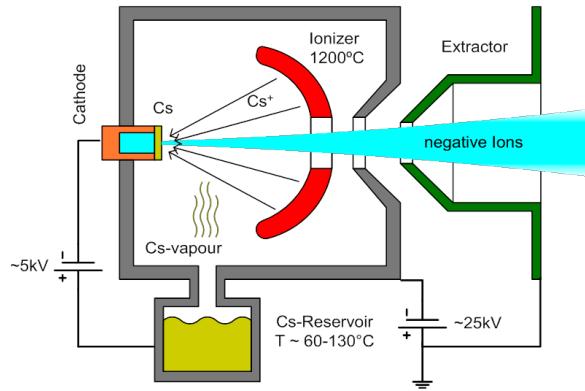


Figura 14: Representación gráfica del funcionamiento de la fuente de iones negativos por pulverización catódica (HVEE-860) [22].

Los iones negativos son introducidos en la cámara del acelerador, donde son sometidos a un campo eléctrico que los acelera en función del voltaje de terminal. Al tratarse de un acelerador tipo tandem, los iones intercambian la carga en la mitad del recorrido gracias a un gas (en este caso N_2) denominado *stripper*. Una vez que se intercambia dicha carga y se obtienen los cationes correspondientes vuelven a ser acelerados en una segunda etapa en donde el voltaje del terminal está invertido, ver la figura 15 [22].

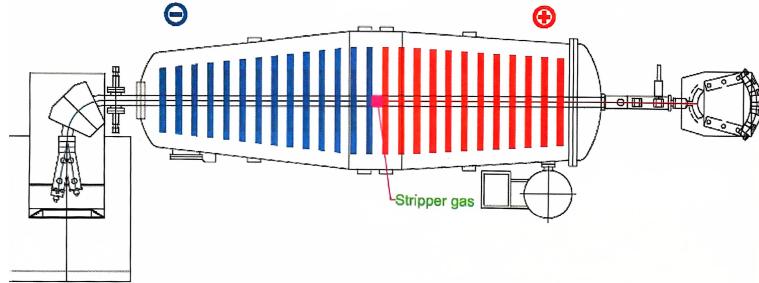


Figura 15: Esquema del acelerador tipo tandem del CMAM [22].

La fuerza aplicada a las partículas debido al campo eléctrico del acelerador viene dada por 10

$$\vec{F}_L = q \cdot \vec{E} \quad (10)$$

Con el fin de aislar los anillos que generan dicho campo eléctrico dentro del acelerador con el exterior, este se encuentra aislado eléctricamente con un gas de hexafluoruro de azufre (SF_6), que tiene una alta rigidez eléctrica, lo que significa que puede soportar altos voltajes sin descomponerse eléctricamente. Además, es químicamente estable y no inflamable.

La energía que alcanzan los iones son impuestas según el experimento las requiera, y estas vienen dadas por la ecuación 11.

$$E = (1 + q)V_T \quad (11)$$

De esta ecuación podemos apreciar que si utilizamos todo el potencial del acelerador es decir, $V_T = 5 \text{ MV}$, una partícula con carga $q = 1$ saldrá con una energía de hasta 10 MeV . Esta ecuación se debe a que al final del primer tramo del acelerador tiene una carga q por lo que su energía sería qV_T , después al pasar por el stripper el ion pierde electrones de carga, y queda solo con carga unitaria de modo que termina ese segundo tramo con energía $E = V_T$. Dado que son varios los usos que se le puede dar un haz de iones con estas energías es posible tener varias líneas experimentales gracias a un imán de deflexión, con el que podemos redirigir el haz.

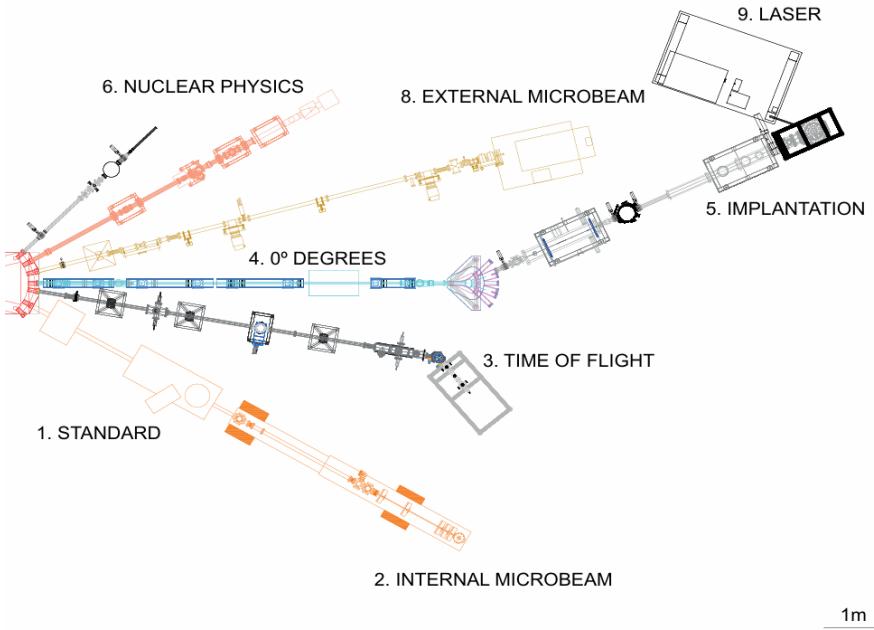
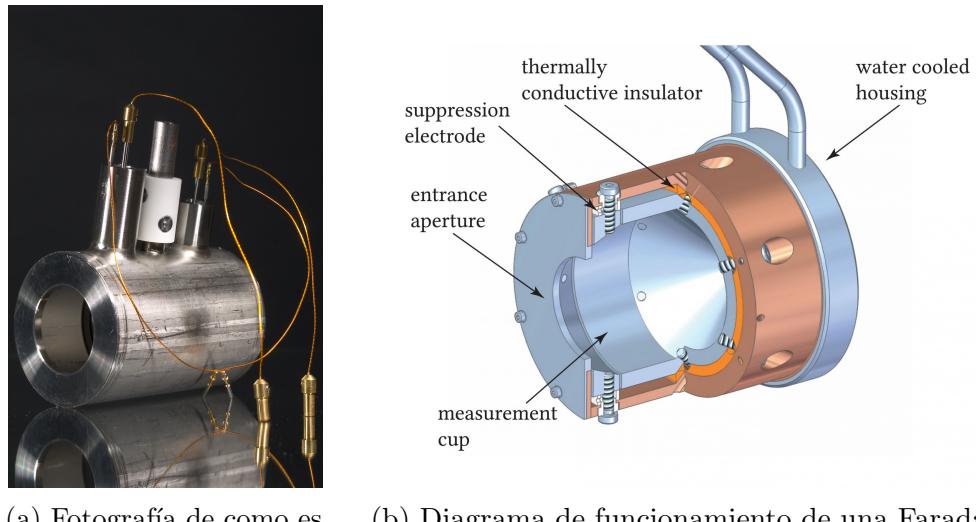


Figura 16: Líneas experimentales del acelerador del CMAM [22].

Faraday cups

Las *Faraday cups* son dispositivos comúnmente usados en aceleradores de partículas, ya que permiten medir corrientes de electrones o protones, adicionalmente también actúan como un interruptor del haz, lo que quiere decir que corta por completo el haz de partículas cuando se mide.



(a) Fotografía de como es una Faraday.

(b) Diagrama de funcionamiento de una Faraday cup para altos voltajes.

Figura 17: Faraday cup y su diagrama de funcionamiento [21].

Cuando un protón golpea el electrodo de la Faraday Cup se generan electrones secundarios, los cuales generan una corriente eléctrica que puede ser medida. La cantidad de electrones generados dependen del ángulo de apertura de la Faraday cup. Uno de los principales problemas de las Faraday cups son los electrones secundarios que escapan y no son medidos, por consiguiente se puede tener una lectura errónea de la corriente. Una manera de corregir esto es usando un electrodo de supresión con un potencial negativo respecto a la copa de tal manera que se repelan los electrones y estos regresen. El incremento de la intensidad y la corriente del haz hace que la Faraday cup se caliente, por lo que es necesario utilizar un refrigerante como en este caso el agua (figura 17b) [21].

En el Centro de Micro-Análisis de Materiales (CMAM) se desarrollan diversas líneas de investigación (véase la Figura 16), cada una con objetivos científicos particulares. El presente trabajo se enmarca dentro de la línea de implantación, cuyo propósito principal es el estudio y la modificación de las propiedades de los materiales mediante técnicas como la implantación iónica, con el fin de alterar sus características eléctricas, ópticas o mecánicas.

Dentro de esta misma línea, también se investiga el efecto de la radiación en sistemas biológicos, especialmente en células eucariotas, lo cual permite evaluar posibles aplicaciones en campos como la medicina o la biotecnología.

La estación experimental correspondiente se encuentra situada en el puerto -20° del segundo imán de conmutación, el cual está conectado al puerto 0° del acelerador. Esta disposición permite realizar irradiaciones homogéneas sobre superficies de hasta $100 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$, incluso en condiciones de energía elevada (hasta 10 MeV), gracias a un sistema de **RASTER** (deflectores electrostáticos) de haz electrostático rápido (operando a frecuencias del orden de kHz) proporcionado por la empresa HVE.

Por otro lado en el caso en el que estemos trabajado en la configuración FLASH (40 Gy/s) el haz no usa este sistema de raster, dada la alta tasa de dosis por segundo, el raster no alcanza la distribución de esta de manera eficiente, por lo que se hace uso de un degradador de haz.

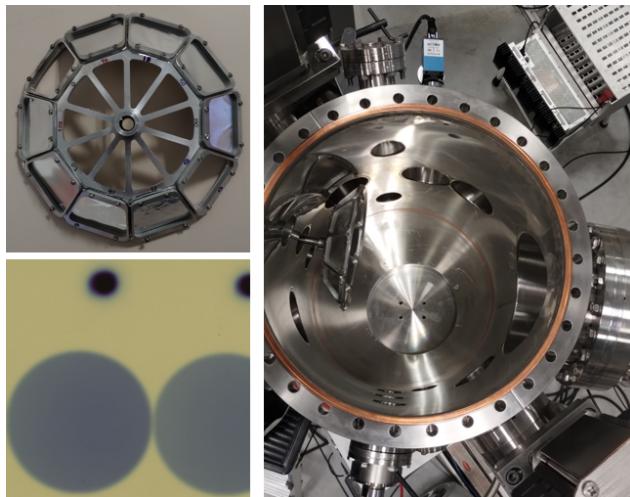


Figura 18: Superior izquierda: Degradador del haz con diferentes espesores de aluminio. El espesor de degradador usado en nuestro caso es de $18 \mu m$. Inferior izquierdo: ejemplo de dosis suministrada con y sin degradador (entendiéndose sin degradador arriba y con degradador abajo). Derecha: campana en donde se sitúa el degradador dentro de la línea del haz.

La función principal del degradador consiste en expandir el haz de partículas de manera que cubra uniformemente toda el área de irradiación.

La cámara de irradiación se encuentra eléctricamente aislada y ha sido diseñada para operar bajo condiciones de ultra alto vacío. La fluencia se controla mediante la medición de la corriente del haz a través de dos métodos complementarios: varias Faraday Cups ubicadas a lo largo de toda la línea [22]. Al final de la línea experimental se sitúa una brida de aluminio de salida de un espesor de $50 \mu m$ y un diámetro de $35 mm$.

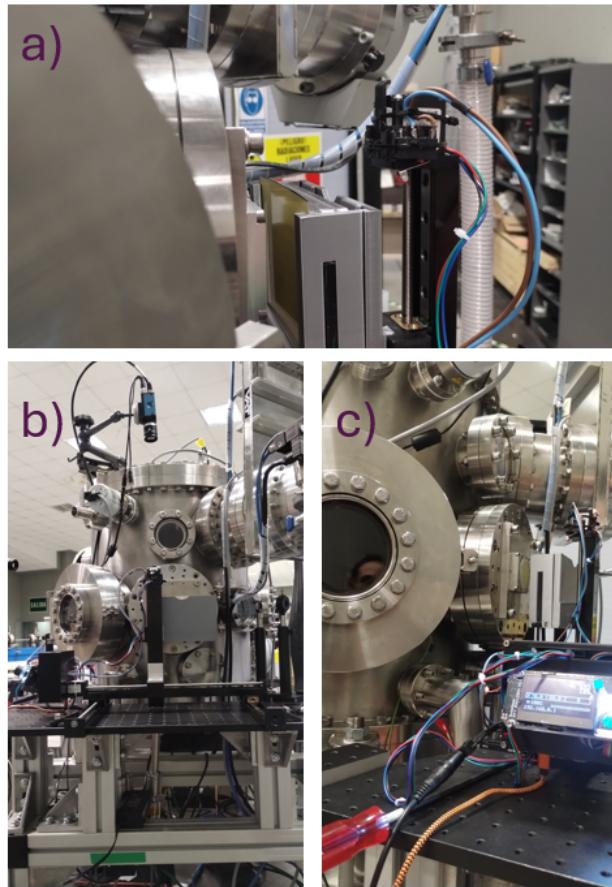


Figura 19: a) Vista lateral del brazo del stage portando una RCF que apunta a la brida del acelerador, b) Vista panorámica de todo el stage. c) Control del brazo del stage, que es conectado al computador para poder ser manejado remotamente.

Para optimizar el tiempo de irradiación y precisión en la posición tanto de las RCF como de las células se utiliza un stage, que permite mover las células y las RCF de manera controlada y precisa. Con esto se evita que por cada irradiación se tenga que entrar al acelerador y mover manualmente las muestras (ver fig 19).

3.3. Contexto Radiobiológico: Irradiación de Células de Glioblastoma

El propósito de esta sección es describir el escenario experimental en el que la dosimetría fue implementada, y no presentar un análisis radiobiológico completo, el cual es objeto de estudios paralelos. Este estudio está centrado en los efectos biológicos de la protonterapia sobre la línea celular **U-87MG (ATCC HTB-14)** derivada de un glioblastoma multiforme (GBM), que es un tipo de tumor cerebral agresivo.

Las células fueron cultivadas en *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM, Cytiva) suplementado con un 10% de suero fetal bovino (v/v) y un 1% de penicilina-estreptomicina (v/v). Los cultivos se mantuvieron a 37 °C en una incubadora humidificada con 5% de *CO₂*. Posteriormente, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 5×10^3

células por pocillo (ver figura 30a) las cuales, tras 24 horas de incubación, se someten al tratamiento de protonterapia.

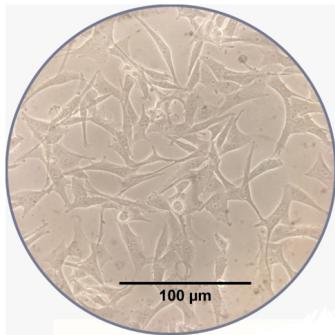


Figura 20: Células de Glioblastoma multiforme **U-87MG**.

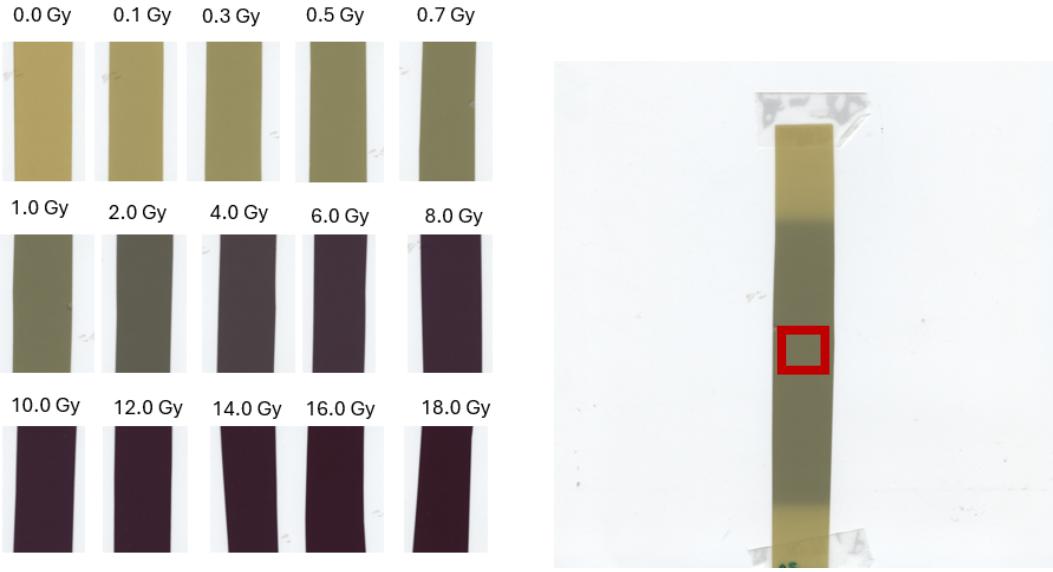
3.4. Metodología de Lectura y Calibración de las RCF

3.4.1. Calibración de las RCF

Para el buen uso de las RCF es necesario realizar una calibración que consiste en irradiar una serie de RCF con dosis conocidas y bien definidas con un equipo preciso, de tal manera que al medir los colores por los canales **RGB** (*Red Green Blue*) estos se puedan ajustar a una curva.

El procedimiento se realizó en el centro hospitalario Clínica Universidad de Navarra (CUN), el cual posee un acelerador lineal (LINAC) de electrones. De manera general, el funcionamiento de este sistema se basa en la aceleración de electrones mediante campos electromagnéticos, los cuales son posteriormente colisionados contra un material metálico de elevado número atómico. Este proceso da lugar a la generación de radiación de rayos X de alta energía, la cual es conducida y modulada en su forma e intensidad conforme a los requerimientos específicos del paciente. Dado que este equipo es de uso clínico, es ideal para calibrar las RCF, debido a que tiene un sistema bastante robusto y preciso.

Se hicieron 16 irradiaciones en RCF de $1.5 \times 5 \text{ cm}^2$, con diferentes dosis (ver fig 21a). Pasadas 24 horas se realiza un escáner de las RCF utilizando un equipo EPSON STYLUS CX5400, estos se guardan en formato .tiff con 300 DPI de resolución. Una vez guardados todos los archivos procedemos a realizar la calibración, utilizando el software que desarrollamos a lo largo de este trabajo 3.6. La función principal de este programa consiste en la selección de una Región de Interés (ROI) de 20×20 píxeles (véase Fig. 21b), procurando localizar siempre el centro de la RCF, con el fin de garantizar la homogeneidad.



(a) Tonalidades que toman las RCF a la hora de ser irradiadas con diferentes dosis.
 (b) Área seleccionada en cada RCF para el cálculo de la dosis.

Figura 21: Cortes tomados para realizar la correcta calibración de las RC.

Una vez seleccionada las ROI de todas las RCFs de calibración, se tendrá cada dosis conocida D_i con el valor de pixel promedio PV_i medido. A continuación se establece una función matemática, o modelo que describa esta relación. En este trabajo se utiliza un modelo empírico, el cual utiliza tres parámetros (a, b, c) que viene dado por:

$$D(Gy) = a + \frac{b}{PV - c} \quad (12)$$

donde D es la dosis calculada y PV es el valor del pixel medido.

Para encontrar los parámetros a , b y c más óptimos que se ajustan mejor a la curva de calibración, se utiliza el método de ajuste por mínimos cuadrados. El cual busca los valores a , b y c que minimizan la suma de los residuos al cuadrado para todos los datos de calibración. El residuo al cuadrado para un único punto se define por:

$$[D_i - \text{model}(PV_i; a, b, c)]^2, \quad (13)$$

en donde D_i es la dosis real que hemos introducido, y $\text{model}(PV_i; a, b, c)$ es la dosis que el modelo predice para el valor del pixel medido. El algoritmo buscará la curva que más cerca pase por los puntos de calibración.

El modelo se aplica de forma independiente a cada uno de los canales de color Rojo, Verde y Azul (RGB), debido a que el valor PV se descompone en estos tres. De esta manera, se obtienen tres curvas de calibración distintas, una para uno de los canales, como se muestra en la sección 4.2.

3.4.2. Medición de dosis con el Espectrofotómetro.

A fin de optimizar la precisión y la rapidez en la determinación de la dosis, se evalúa la viabilidad del empleo del espectrofotómetro como herramienta para la lectura de películas radiocrómicas. El espectrofotómetro usado fue un *Ocean Optics QE65000 High-Sensitivity Fiber Optic Spectrometer*, este incorpora un detector retroiluminado con una disposición 2D de píxeles (1044 horizontales x 64 verticales) que responde de 200 a 1100 nm. Adicional a esto el detector se pude enfriar hasta -15 °C, lo que reduce el ruido de oscuridad [15].

La fuente de luz utilizada fue una *Mikropack DH-2000* de deuterio-tungsteno. El rango de luz capaz de emitir esta fuente va desde los 215 hasta los 2000 nm, que corresponde al rango de ondas que se usarán. En donde de 215-400 nm es producida por el deuterio y de 400-2000 nm por el tungsteno.

El montaje experimental usado para la lectura de las RCF con el espectrofotómetro se muestra en la figura 22.

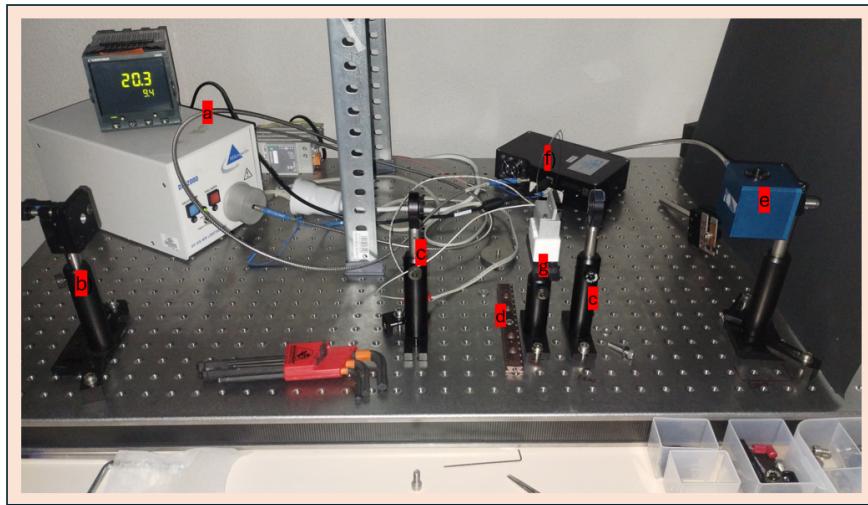


Figura 22: Montaje experimental usado en la espectrofotometría de las RCF. a) fuente de luz blanca, b) lentes colimadores, c) lentes focales, d) posición de las muestras, e) esfera de integración, f) espectrofotómetro. Las distancias entre los componentes están dadas por: la esfera de integración de la fuente (e) al primer lente focal (c) es de 145 mm, de este lente a las RCF es de 145 mm, de las RCFs al segundo lente focal es 80 mm, y por último, de este segundo lente al lente colimador (b) es de 320 mm.

Una vez que se tiene el montaje experimental, se procede a configurar el software del espectrofotómetro para registrar las mediciones [15]. Antes de iniciar la medición se tiene que tener en cuenta la medición del fondo, que es la medición de luz sin RCF, esta es restada a todas las mediciones posteriores, adicionalmente se mide el espectro de la RCF sin irradiar, esta medida se usa como referencia para el resto de RCFs, el tiempo de integración para todas las medidas es de 3 segundos.

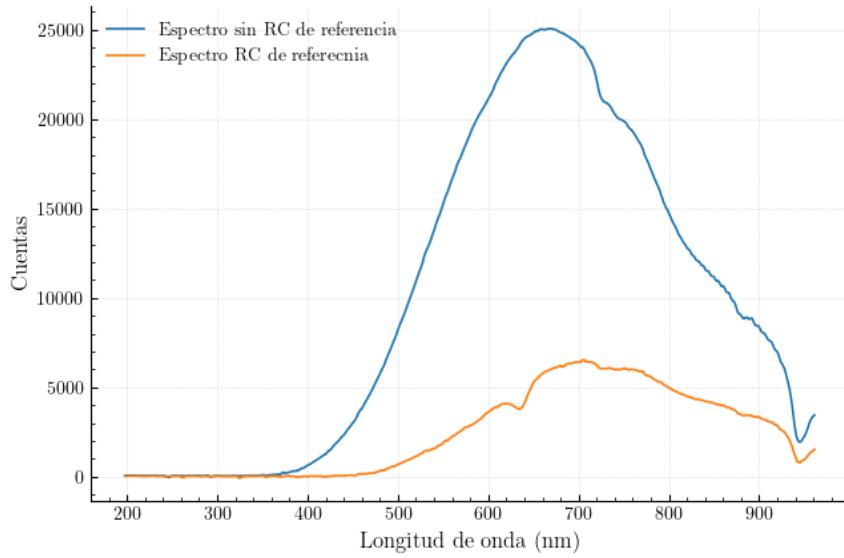


Figura 23: Espectros de referencia, el que se usa como background (azul) y el de la RCF sin irradiar (naranja).

Una vez se han tomado los espectros de referencia, procedemos a medir las RCF irradiadas. Las tiras de RCF que se muestran en la imagen 24 son las mismas usadas para la calibración del software de la sección anterior.

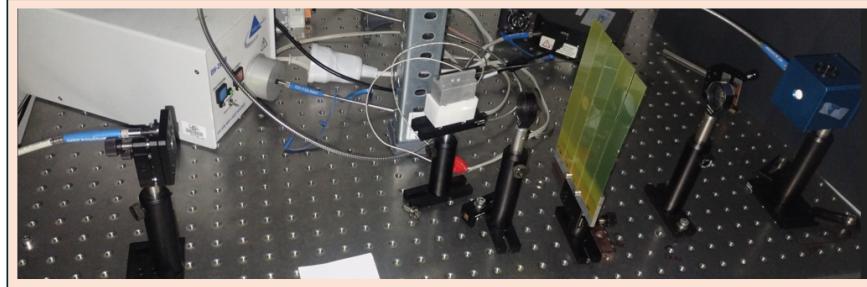


Figura 24: Montaje experimental con las RCF de calibración listas para ser medidas con el espectrofotómetro.

A partir de los espectros obtenidos de todas las RCF, procedemos a sacar la densidad óptica (OD), esta viene dada por la ecuación (14), en donde I_0 es la intensidad del espectro para la RCF sin irradiar, e I son los valores para el resto RCF.

$$O.D = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (14)$$

Los espectros de OD obtenidos para las diferentes dosis de calibración, se muestran a continuación:

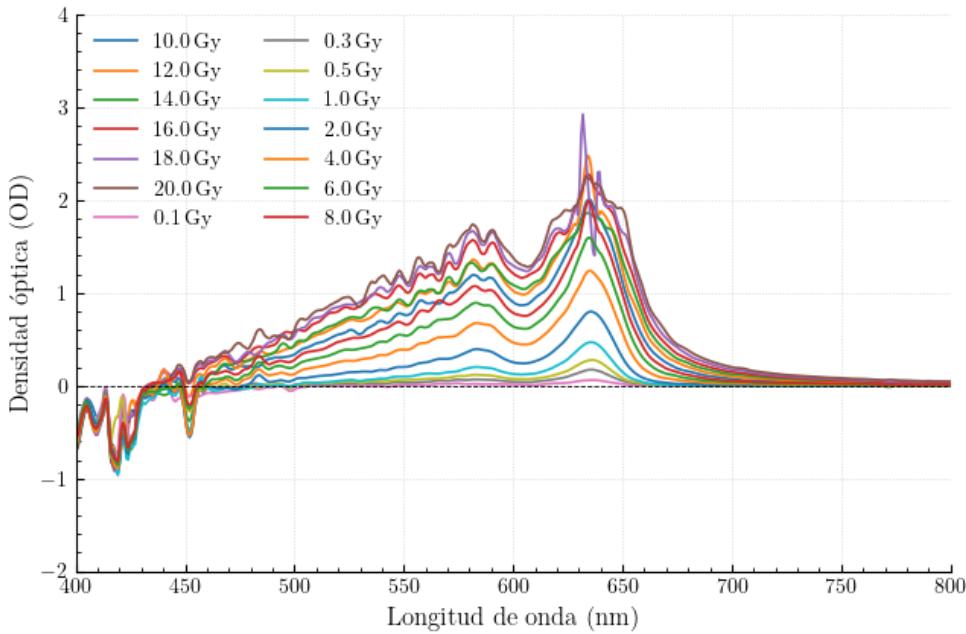


Figura 25: Densidad óptica de las diferentes RCF de calibración.

Los valores negativos obtenidos en los espectros OD son producidos por ruido UV del ambiente, ruido instrumental y fluctuación de la lámpara. Dado que una intensidad I ligeramente mayor en esas longitud de onda con respecto a I_0 nos conduciría a valores negativos en la absorbancia. Dado el tratamiento que se quiere llevar en nuestro caso estos valores son irrelevantes.

3.5. Procedimiento de Irradiación.

Debido a que existen ligeras variaciones en la configuración de los parámetro del haz en cada experimento, para cada beamtime se hacen 6 irradiaciones de diferentes tiempos sobre la RCF con la configuración final del haz que se va utilizar. Dichos tiempos serán distanciados de manera que abarquen el rango de dosis planificado en el experimento. A partir de esto, se miden las seis áreas irradiadas de la RCF utilizando el software **RC-Analyzer**, desarrollado como parte de este trabajo (ver Sección 3.6). El programa extrae la dosis de cada punto y, a continuación, se realiza una regresión lineal de la dosis en función del tiempo para determinar la tasa de dosis.

Para calcular la dosis se utilizan los parámetros obtenidos en la calibración, ver sección 3.4.1, y se realiza una regresión lineal entre el tiempo de irradiación con el haz y la dosis adquirida. En la figura 26, se muestra un ejemplo de las RCF que se utilizan para la calibración previa. Es importante aclarar que dada la complejidad del acelerador no siempre se obtiene la misma corriente por lo que es necesario conocer esta relación, el tiempo de incidencia del haz puede variar cada vez que se va a irradiar dependiendo de la dosis requerida.

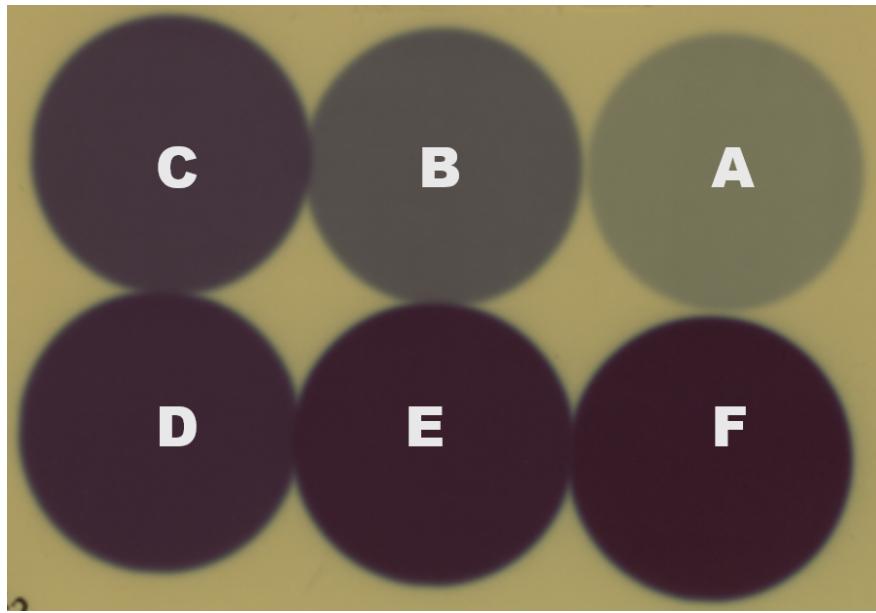


Figura 26: RCF de calibración previa a un experimento con el acelerador (Las posiciones que se muestran son las utilizadas para su posterior análisis).

Gracias a la automatización integral del stage (ver figura 19) experimental, ubicado a la salida de la línea, permite un control preciso y sincronizado del movimiento secuencial de las muestras. Mediante un software de control, se coordinan tanto el tiempo de exposición como el cambio de posiciones con la activación del deflector electrostático de las fuentes de baja energía, lo que posibilita irradiar de forma selectiva las diferentes áreas de interés con el haz.

Posición	Tiempo	Dosis	STD
A	2	0.62	0.03
B	5	1.95	0.12
C	10	3.98	0.20
D	20	6.79	0.76
E	30	9.91	2.11
F	40	13.20	2.41

Tabla 3: Valores de dosis obtenidas para cada tiempo con 0.5 nA de protones.

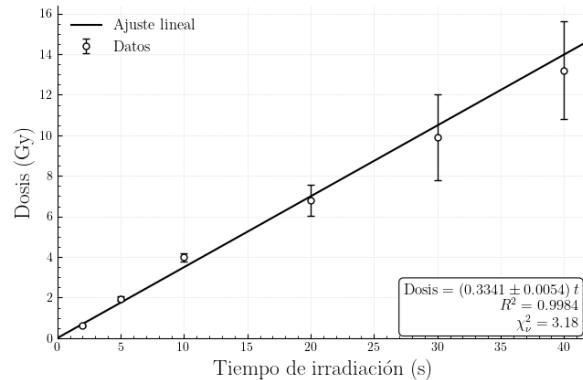


Figura 27: En esta gráfica se observa como para dosis por encima de 10 Gy (límite de la RCF), la respuesta pierde linealidad y el ajuste empeora.

A partir del ajuste lineal de la dosis en función del tiempo de irradiación (fig 27), se determinó la tasa de dosis calibrada en la posición de la RCF, obteniendo un valor de $0.3341 \pm 0.00545 \text{ Gy/s}$, con una correlación lineal de $R^2 = 0.9984$. Para estimar la dosis final

entregada a las células, esta tasa de dosis debe ser ajustada mediante la aplicación de varios factores de corrección que modelan las condiciones específicas del experimento.

Corrección por Atenuación en el portacélulas: Las células y la RCF las separa el portacélulas de $180\ \mu\text{m}$ de espesor (ver sec 3.1) que atenúa y modifica el haz, para lo cual se aplica un factor de corrección de 1.20. Factor derivado de realizar su debida simulación Monte Carlo (sec 4.1), este ajusta la dosis medida en la RCF a la dosis real que reciben las células. El factor es producto del stopping power del material del portacélulas, representando el aumento de la deposición dosis debido al frenado del haz.

Corrección por desarrollo del Color Posirradiación: Las RCF consiguen su máximo oscurecimiento 24 horas después de la irradiación [10], esto hace necesario establecer un protocolo que nos permita estimar la dosis final. Es por este motivo que se aplicó un factor de corrección de 1.15 ± 0.015 . Este factor se basa en un estudio previo del ennegrecimiento de este lote de películas (Sánchez-Parcerisa y García, [28]), y aproxima la dosis final que se habría alcanzado tras 24 horas. La aplicación secuencial de estos factores a la tasa de dosis permite obtener una estimación precisa de la dosis final absorbida por las células para un tiempo de irradiación determinado. De manera que la tasa final está dada por:

$$0.3341 \times 1.20 \times 1.15 = 0.461 \pm 0.010 \text{ [Gy/s]}$$

Una vez obtenida la tasa de dosis, sabremos qué tiempo se deben de irradiar las muestras según la dosis que necesitamos impartirles.

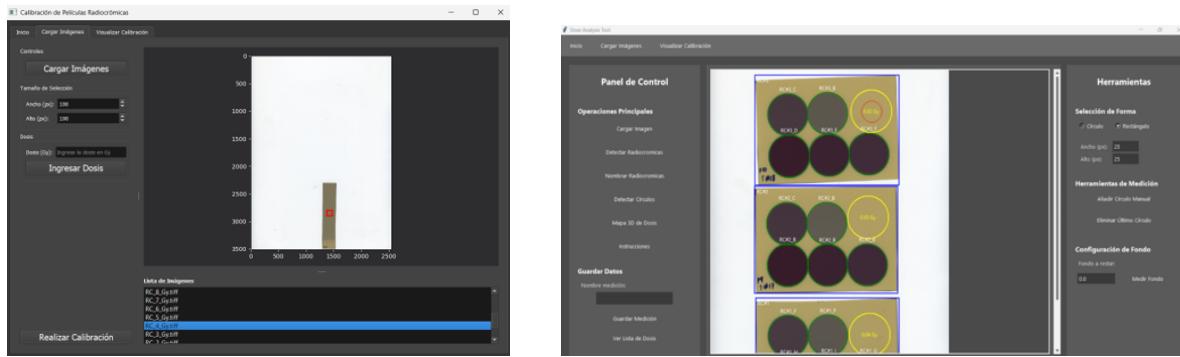
Una tercera corrección, debido a la respuesta no lineal la RCF frente al LET, conocida como quenching, (véase sección 2.3.7), no se ha considerado aquí, debido a que está integrada en el software de lectura.

3.6. Optimización del software para el análisis de las RCF.

Uno de los objetivos del presente trabajo es la optimización del software para el análisis y lectura de las **RCF** empleado en el CMAM. Lo que se busca es reducir el trabajo de análisis y errores estadísticos a la hora de seleccionar las zonas de interés asegurando la reproducibilidad del proceso. Adicionalmente se le agrega una interfaz gráfica para el usuario, de tal manera que sea más intuitivo su uso. Se optimizan los dos programas, tanto el de lectura como el de calibración.

El código fuente que fue la base de nuestro software es el proporcionado por Silvia¹, el cual se adapto para el lenguaje de Python, por comodidad de uso y por la facilidad de crear una interfaz gráfica.

¹silvia.vinnals@inv.uam.es



(a) Interfaz gráfica del software de calibración de las RCF.

(b) Interfaz gráfica del software de lectura de las RCF.

Figura 28: Optimización del software de análisis de las RCF.

Las principales funciones que tiene el software de calibración son:

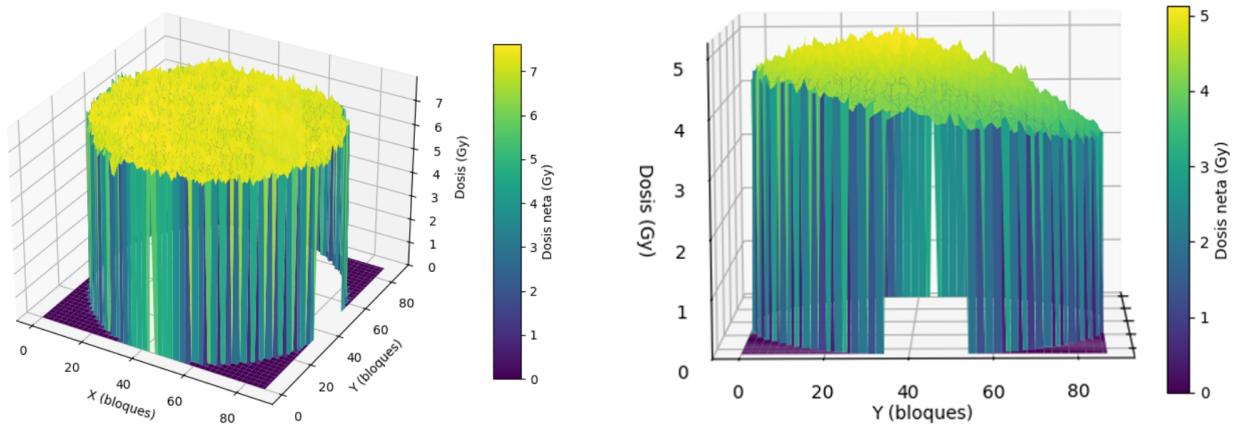
- Elección del tamaño de la zona de interés, de tal manera que todas las RCF de calibración se midan con la misma área.
- Posibilidad de desplazarse entre las distintas RCF de calibración y modificar sus valores, de modo que, en caso de cometerse un error, no resulte necesario reiniciar la carga completa del programa.
- Posibilidad de almacenar los resultados de la calibración en un archivo con formato .txt, de manera que puedan ser utilizados posteriormente para la lectura de las RCF. Adicionalmente, se dispone de información estadística más detallada acerca del proceso de calibración.

En el caso del software de lectura, las principales funciones son:

- Leer automáticamente cuantas RCF hay en el archivo seleccionado.
- Permite modificar el nombre de estas, de manera que, al momento de guardar los resultados, pueda asignarse la denominación deseada.
- Detecta los círculos de irradiación automáticamente, y da la dosis por cada uno de estos.
- Guarda estos datos de forma automática.
- El programa permite generar una representación gráfica en 3D de la distribución de dosis. Esta visualización resulta útil para verificar la homogeneidad de la dosis impartida por el haz.
- En el caso que no se pueda detectar el círculo de irradiación, este permite seleccionar manualmente el círculo de interés, y da su correspondiente dosis.
- El software cuenta con una función para la consulta de dosis en tiempo real. Al seleccionar un área de la imagen, el software calcula y muestra de manera inmediata el valor de la dosis en la pantalla.

Análisis de dosis recibida por pocillo

Una de las ventajas del uso de radiocrómicas es que permite tener una medida espacial de la dosis suministrada, es por esto que el software desarrollado puede generar un mapa espacial 3D de la distribución de dosis. Esto es útil ya que en experimentos de radiobiología se dan casos en donde la dosis no se entrega de manera homogénea.



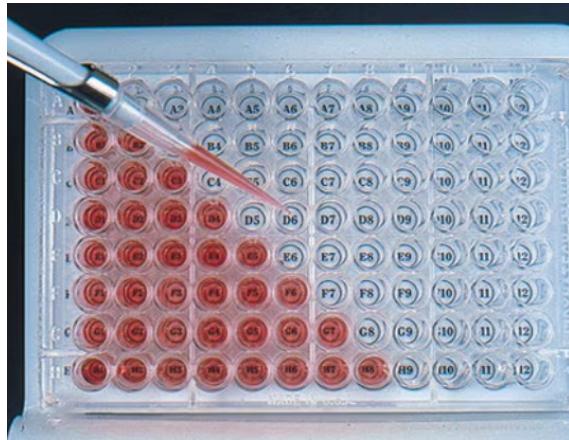
(a) Mapa 3D de la dosis suministrada con el haz en forma convencional con RASTER.

(b) Mapa 3D de la dosis suministrada para un haz sin RASTER.

Figura 29: Homogeneidad de dosis, con un haz sin y con degradador.

Como se aprecia en las figura 29b el uso del degradador (ver figura 18), cambia la distribución de dosis.

En este punto y considerando la forma del portacélulas, los pocillos, y la forma en que sale el haz del acelerador, (ver figura 30) y a esto sumándole el hecho de que el haz distribuye la dosis de manera inhomogénea. Si deseamos precision en nuestras mediciones a la hora de usar un degradador debemos tener en cuenta la dosis que recibe cada pocillo, por lo que se implementa en el software de lectura una función que me permite analizar la dosis pocillo por pocillo.



(a) Portacelulas blanca $\times 96$ pocillos.



(b) Portacelulas negra $\times 96$ pocillos, con una RCF que deja ver a que pocillos le llega la radiación.

Figura 30: Distribución de los pocillos en el portacelulas y la determinación de los pocillos irradiados.

Esta función del software se pudo realizar gracias a la RCF irradiada que se ve en la figura 30b y la función del software que permite ver el perfil de dosis en 3D. Y dado que el

portacélulas, el stage y la RCF siempre que se realice un experimento se van a colocar en la misma posición, se puede asegurar que la posición de los pocillos siempre van a estar muy cercana a su análisis posterior.

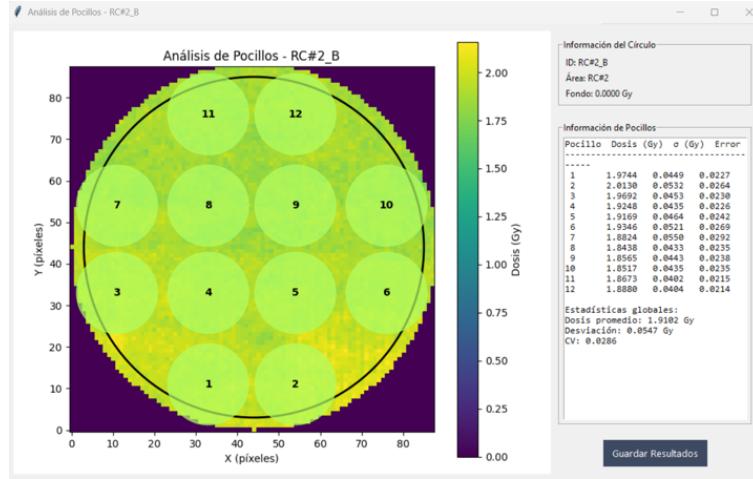


Figura 31: Lectura de los pocillos irradiados, con la dosis recibida por cada uno de estos.

4. Resultados y Discusión

4.1. Resultados de la Simulación

En la tabla 4 se muestra una comparación de la dosis media absorbida en la capa celular para las configuraciones con una RCF (1RCF) y dos RCF (2RCF), en función del número de protones simulados.

Dosis en las Células ($\times 10^{-5}$ Gy)			
Historias	1RCF	2RCF	Aumento
10000	0.1	0.1	0 %
55000	0.3	0.5	66.67 %
100000	0.6	0.9	50.00 %
150000	0.9	1.3	44.44 %
200000	1.2	1.7	41.67 %
300000	1.8	2.6	44.44 %

Tabla 4: Dosis en las células y aumento relativo al pasar de 1RCF a 2RCF.

Como principal resultado tenemos que la dosis en las células es considerablemente mayor en la configuración de 2RC. Como ejemplo, en el caso de 300000 historias (número de protones simulados), la dosis aumenta de 1.8×10^{-5} Gy a 2.6×10^{-5} Gy, lo que representa un incremento del 44 %. Al colocar una segunda RCF, la energía de los protones al llegar a la células disminuye, lo que los sitúa en una región de mayor Transferencia Lineal de Energía (LET) y, por consiguiente, mayor deposición de dosis.

Se observa también que la dosis absorbida por la células aumenta linealmente con número de historias en ambos casos. Esto valida la consistencia del modelo de simulación, mostrando que la dosis depositada escala con el numero de protones simulados. En la columna *Aumento* cuantificamos el efecto en la dosis al utilizar una segunda RCF. Adicional a esto se evidencia el hecho de que el aumento sea del 67 % a 55000 historias y luego se estabilice en $\sim 44\%$, nos da como ejemplo la incertidumbre estadística en las simulaciones Monte Carlo. A menor número de historias, los resultados son más ruidosos y las fluctuaciones relativas son mayores.

Estos resultados demuestran que las películas RCF no solo sirven como dosímetros, sino que también pueden ser empleadas estratégicamente como moduladores pasivos del rango del haz para controlar y aumentar la dosis depositada en un objetivo puntual.

De las aplicaciones más importantes que se le dan a las simulaciones Monte Carlo en este trabajo es en la derivación de factores de corrección que permitan estimar con precisión la dosis absorbida en las células, a partir de la dosis medida en una RCF durante un experimento. Son de vital importancia estos factores debido a que tienen en cuenta la atenuación de haz de protones al atravesar el material que separa las RCF del cultivo celular.

Dosis $[\times 10^{-5} \text{ Gy}]$			
Capa	1RCF	2RCF	Factor de corrección
RCF Ext	0.5	0.5	1.2
RCF Int		0.6	1.7
Células	0.6	1.0	
LET $[\text{keV}/\mu\text{m}]$			
Capa	1RCF	2RCF	Factor de corrección
RCF Ext	11.637	11.646	1.25
RCF Int		13.262	1.43
Células	14.530	18.968	

Tabla 5: Comparación de LET $[\text{keV}/\mu\text{m}]$ entre las dos simulaciones. La RCF Ext corresponde a la que esta de cara al acelerador y la interna a la que está entre la RCF Ext y el portacélulas, ver fig 12.

A partir de los resultados de la simulación presentados en la tabla 5, se calculan los factores de corrección para ambas geometrías. Este se calcula como el cociente entre la dosis media en las células y la dosis media en la película de referencia.

En el caso de una sola RCF, el factor de corrección es de 1.20, lo que significa que las células reciben un 20 % más de dosis que la película. Esto se debe a que al haz al llegar a las células ya ha sido frenado tanto por la RCF como por el portacélulas, situando al cultivo en una región con mayor LET y por tanto, mayor deposición de dosis, de acuerdo al pico de Bragg (ver figura 32). De manera análoga, cuando se utilizan 2RCF, el factor viene dado por 1.67, significativamente mayor que en el caso anterior. Esto debido a que hemos desplazado aún más el pico de Bragg.

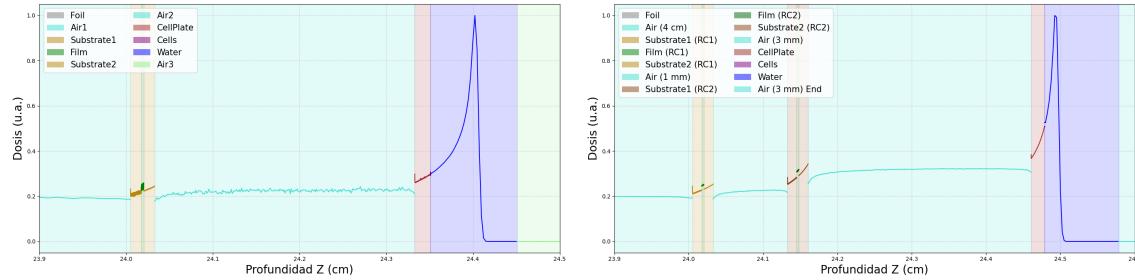


Figura 32: Perfiles de dosis normalizados de la simulación, en el caso en donde tenemos una y dos RCF.

La simulación Monte Carlo ha demostrado ser una herramienta esencial no solo para entender la física subyacente, sino también para generar datos prácticos. Los factores de corrección derivados aquí permiten a los experimentadores utilizar una RCF en una posición conveniente y, aún así, determinar con alta precisión la dosis real entregada al objetivo biológico, mejorando significativamente la fiabilidad de los resultados.

4.2. Resultados de la calibración

Una vez seleccionados las áreas de las RCF de calibración con su respectivo valor de dosis, y a partir del código del código desarrollado (ver sección 3.6) obtenemos las curvas de calibración (ver fig 33), con sus respectivos valores.

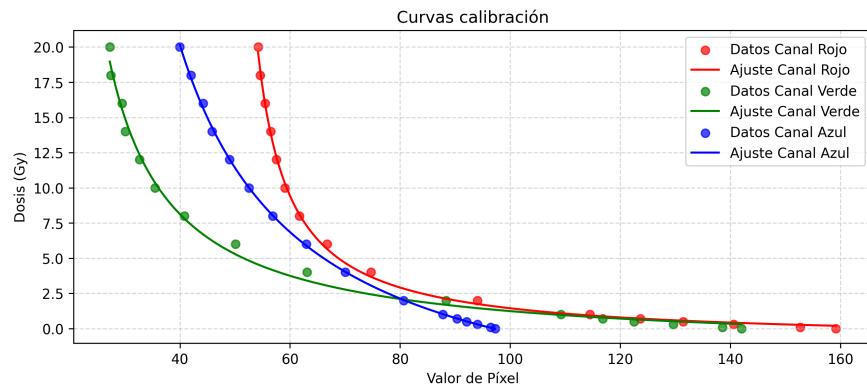


Figura 33: Curvas de calibración de las RCF, en los canales RGB, con un $R^2 = 0.999$ para los tres canales.

Los valores obtenidos en la calibración son guardados en un archivo .txt para su posterior uso en la lecturas de las RCF.

Canal	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Rojo	-0.9 ± 0.3	121 ± 10	48.3 ± 0.5
Verde	-1.5 ± 0.7	230 ± 50	15.9 ± 2.3
Azul	-7.8 ± 0.5	620 ± 50	17.9 ± 1.4

Tabla 6: Parámetros de calibración de las RCF en los canales RGB (valor \pm 95 % CI).

4.3. Evaluación del Software Desarrollado.

Una de las principales ventajas de la herramienta optimizada es una reducción del tiempo de análisis. En un experimento de irradiación de células se tienen que analizar un promedio de 30 RCF, con el método anterior requería de aproximadamente 240 minutos o incluso más, incluyendo la carga de imágenes al programa, la toma del registro y su posterior guardado. Con el software optimizado se logró reducir este tiempo a tan solo 10 minutos. Esta mejora, de un orden de magnitud transforma el análisis en una tarea eficiente. El software en cuestión es posible encontrarlo en el repositorio Git ².

La reproducibilidad de la medición constituye otro aspecto fundamental, alcanzado mediante la implementación de una Región de Interés (ROI) de tamaño fijo (en píxeles), aplicada de manera consistente a todas las imágenes tanto del conjunto de calibración como de lectura. Garantizar que la dosis se calcule promediando la misma cantidad de píxeles en la región de mayor homogeneidad de la irradiación permite disminuir de manera significativa el error estadístico y optimizar la consistencia entre mediciones.

A pesar de estas mejoras significativas, el software actual presenta áreas para futuro desarrollo. Si bien la detección automática de los círculos de irradiación funciona de manera fiable en condiciones de alto contraste, se ha observado que puede fallar en películas de muy baja dosis o con artefactos de escaneo. En estos casos, el software reverte a un modo de selección manual, lo cual, aunque funcional, no aprovecha la automatización completa.

4.4. Evaluación de la viabilidad del espectrofotómetro como herramienta dosimétrica.

A partir de los espectros presentados en la Figura 25 se analizan diversas estrategias de calibración y ajuste en aquellos casos donde las curvas obtenidas no resultan coincidentes. El objetivo de este procedimiento es estandarizar las curvas para su utilización en la determinación futura de la dosis.

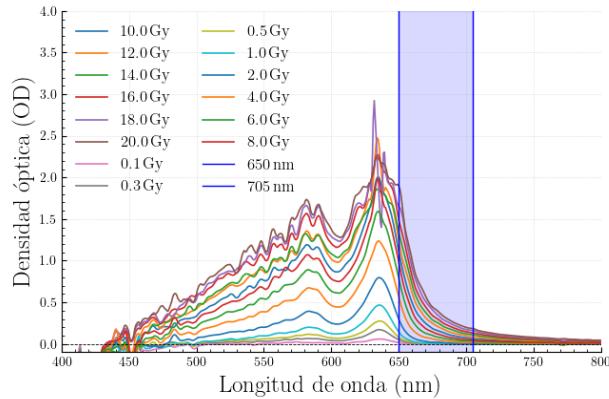
4.4.1. Ajuste Integral

Una de las primeras aproximaciones consideradas consiste en evaluar el área bajo la curva de los espectros, también denominada método de absorbancia integral. El cual ha sido postulado de manera similar por Rodríguez y Martínez (2019) [23], en donde se discute que la absorbancia total es una superposición de las absorbancias de distintas fases de color del

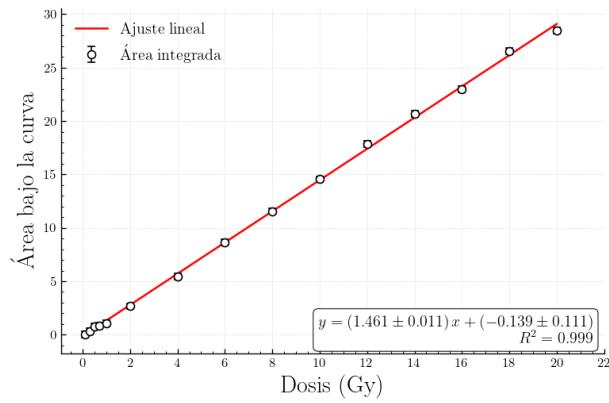
²<https://github.com/lfhortac/SoftwareDosimetria>

polímero. Cuando integramos el espectro OD en un rango de longitud de onda definido, se obtiene una métrica que representa la contribución acumulada de todas las fases de color activas en esa región. Este método es robusto ya que promedia el ruido instrumental y es menos sensible a pequeños desplazamientos espectrales, de tal manera que proporciona una medida estable de la respuesta de la RCF a la dosis.

Se ha seleccionado el rango de integración entre 650 - 705 nm (ver figura 34a). Esto debido a que se basa en el modelo de dos fases de color propuesto por Rodríguez y Martínez (2019) [23]. Al integrar en esta región, se aísla de manera efectiva la respuesta de la fase de color más prominente, minimizando la complejidad y las errores asociadas a la saturación e incertidumbres de múltiples fases en otras regiones del espectro, como lo son en las regiones de longitudes de onda bajas. Para determinar el rangopectral óptimo, se realiza un análisis empírico de optimización. De manera sistemática se evalúan diferentes ventanas de integración, calculado el OD integrado y ajustándola a un modelo lineal con la dosis. Se observa que este rango maximiza el coeficiente de relación R^2 , validando esta región como óptima para el modelo de calibración (ver figura 34b).



(a) Rango de integración utilizado para el ajuste.



(b) Regresión lineal de la absorbancia integral y su correspondiente dosis.

Figura 34: Ajuste lineal para los valores obtenidos por la integración. Ecuación característica $y = 1.46x - 0.14$.

La relación entre la absorbancia integral y la dosis se modeló mediante un ajuste lineal. Aunque la respuesta intrínseca de la película sigue una función de saturación, tal como se muestra en la Figura 3 del trabajo de Rodríguez y Martínez (2019) [23], en el rango de dosis empleado para esta calibración (0–20 Gy) la curva de respuesta presenta un comportamiento suficientemente lineal, lo que permite su aproximación con alta precisión mediante un modelo de primer orden. Se obtiene un ajuste con $R^2 = 0.999$ lo que asegura la validez de un ajuste lineal para este rango específico de longitudes de onda.

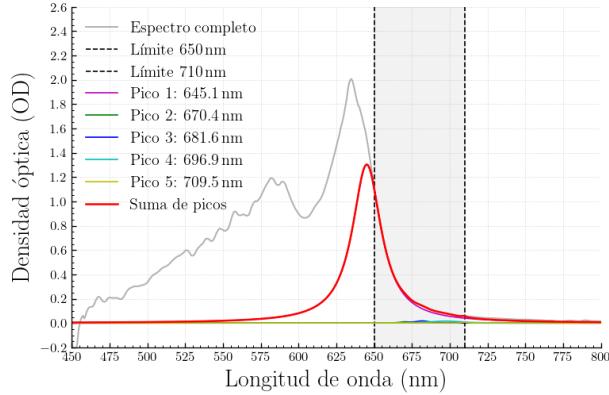
4.4.2. Ajuste con Lorentzianas

Un forma más fundamental de análisis es seguir el método usado por Devic et al. (2007) [4] y empleada en estudios recientes como el de Pecić et al. (2025) [17], que consiste en usar una descomposición del espectro de absorción en perfiles Lorentzianos. Es una técnica que se basa en el principio físico de que el espectro obtenido es la sumatoria de multiples picos de absorción discretos, en donde cada uno corresponde a una fase o configuración del polímero. Al descomponerlos nos permite aislar y cuantificar estas contribuciones individuales, de tal manera que tenemos una caracterización más robusta de la RCF ante la radiación. La descomposición Lorentziana usada viene dada por la expresión:

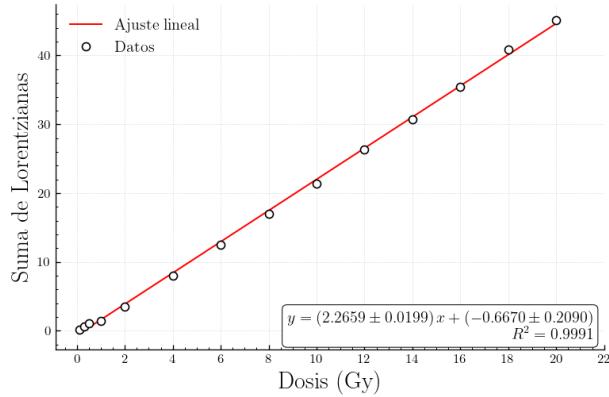
$$\text{Abs}_{\text{fit}} = \sum_{i=1}^n \frac{\frac{2I_i}{\pi} \omega_i}{4(x - x_{ci})^2 + \omega_i^2} \quad (15)$$

En donde, n número total de picos considerados en la suma, x variable independiente (en nuestro caso longitud de onda), I_i intensidad integrada del pico i (área total bajo la curva del pico), x_{ci} posición central del pico i (valor de x donde el pico alcanza su máximo), ω_i ancho del pico i (full width at half maximum, FWHM); Abs_{fit} valor ajustado de la absorbancia como suma de todos los picos Lorentzianos.

Para realizar el análisis es seleccionado el rango espectral de 650 a 710 nm. Se ha determinado esta región debido a dos criterios; primero, esta región abarca la parte del pico de absorción principal del polímero de diacetileno (capa activa de la RCF) centrado alrededor de 635 nm, que muestra la mayor sensibilidad y mayor cambio con la dosis, de la misma manera que es mostrado en (Pecić et al., 2025) [17]; segundo, de manera empírica preliminarmente en nuestro análisis se observa que la integración de la señal en este rango específico maximizaba la linealidad de la respuesta con la dosis, de forma que el coeficiente de correlación R^2 es más alto en el ajuste lineal de la respuesta a la dosis. Lo que sugiere que los picos de absorción dentro de este rango son los que más contribuyen de manera más notable y uniforme al oscurecimiento de la RCF.



(a) Ejemplo de la descomposición Lorentziana del espectro OD a partir de una dosis de 10.0 Gy, en el rango de 650-710 nm.



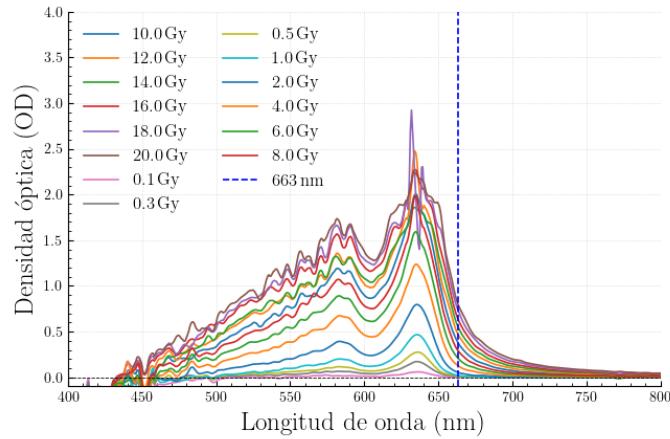
(b) Regresión lineal para la calibración de las RCF a partir de la suma del área de las curvas Lorentzianas en el rango de 650-710 nm.

Figura 35: Correlación lineal entre la suma de áreas Lorentzianas y la dosis, $R^2 = 0.9991$, la ecuación característica $y = 2.266 * x - 0.667$

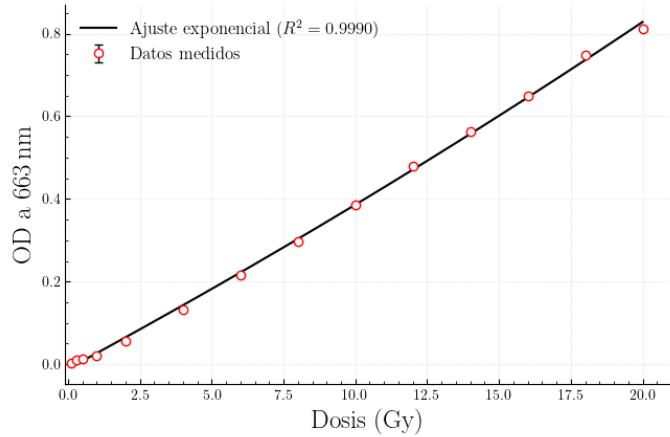
En el análisis de Devic et al. (2007) [4], se reconoce que el pico de absorción principal en la región de 635 nm no es una entidad única, sino que está compuesto por la superposición de varios picos Lorentzianos. Por lo tanto, en lugar de depender de un único pico, se adoptó un enfoque más robusto: la suma del área de todos los perfiles Lorentzianos ajustados dentro de nuestro rango de interés (650-710 nm), se determinó que el número óptimo de perfiles Lorentzianos que se necesitaban para la descomposición en la ventana de 650-710 nm, se hizo mediante un ajuste iterativo, añadiendo y quitando picos para que de esta forma se evalué la mejora del ajuste minimizando el residuo cuadrado (χ^2). Se encontró que con 5 picos Lorentzianos eran suficientes para describir la forma del espectro de esta región de manera fidedigna, sin llegar a la inestabilidad o el sobreajuste con más picos. A pesar de que el estudio de (Pecić et al., 2025) [17] sugiere un total de 9 picos para todo el espectro, dado nuestro caso con solo 5 picos representa una aproximación robusta, que se optimiza específicamente para la regiónpectral de este trabajo.

4.4.3. Ajuste del OD a 663 nm.

Otra manera de enfocar la calibración de las curvas es optando por un análisis de una única longitud de onda. Según Casolaro et al. (2019) [2], se selecciona la longitud de onda de 663 nm debido a que, si bien el pico principal de absorción se localiza en 635 nm, este se satura rápidamente incluso a dosis moderadas. Por otro lado, para la longitud de onda de 663 nm que se encuentra en ladera del pico principal (fig 36a), muestra una menor sensibilidad para un rango dinámico significativamente mayor. De esta manera nos permite una caracterización de dosis precisa y fiable en todo el rango de dosis utilizadas en nuestro estudio (0-20 Gy), sin necesidad de usar el pico principal.



(a) Posicionamiento de la longitud de onda 663 nm.



(b) Regresión exponencial de la OD a 663 nm en función de la dosis.

Figura 36: Ajuste exponencial con una correlación de valores $R^2 = 0.999$.

El ajuste entre la dosis absorbida y la densidad óptica a 663 nm no es intrínsecamente lineal, debido a que muestra un efecto de saturación a dosis altas. Para acercarnos a este comportamiento se utiliza un ajuste exponencial. Este tipo de ajustes se usa ampliamente en la dosimetría con RCF, debido a que describe de forma efectiva el agotamiento progresivo

de los monómeros en la capa activa. En el artículo de Casolaro et al. (2019) [2] mostraron que un modelo exponencial se puede llegar a tener un muy buen acuerdo entre la dosis y el OD a 663 nm para un amplio rango de dosis. En nuestro análisis confirmamos este hallazgo, obteniendo un valor del coeficiente de correlación (R^2) de 0.9989, lo que valida la elección de este modelo de ajuste para la calibración

Los expresión exponencial que se obtuvo para el ajuste viene dada por:

$$OD = a e^{bD} + c \quad (16)$$

En donde :

Parámetro	Valor
a	3.490 ± 0.013
b	$(1080 \pm 4) \times 10^{-5}$
c	-3.500 ± 0.013

Tabla 7: Parámetros de calibración con sus incertidumbres asociadas.

4.5. Análisis Comparativo de Dosis.

La manera de validar y comparar los tres ajustes espectrales desarrollados (Ajuste Integral, Lorentziano y 663 nm), es necesario contrastar sus resultados con un sistema dosimétrico de referencia. Para ello, se toman diferentes RCF usadas en experimentos realizados en el CMAM en marco de radiobiología.

El método de referencia seleccionado es la lectura por escáner de cama plana y el software desarrollado, este sistema ya es establecido y validado. Se calcula la dosis utilizando el método de referencia y cada uno de los tres ajustes.

A continuación, se cuantifica la diferencia relativa porcentual entre las dosis obtenidas por cada nuevo método y el de referencia. Los resultados de esta comparación se resumen en la tabla 8. Esta tabla permite establecer jerarquía de precision entre los métodos estudiados.

Set	Integral	Lorentz	663 nm
RC#15_P7	13 %	5 %	5 %
RC#19_P15	11 %	9 %	7 %
RC#16_P8	11 %	3 %	3 %
RC2 (7/5/2025)	2 %	10 %	8 %
RC3 (7/5/2025)	8 %	4 %	8 %
RC6 (7/5/2025)	8 %	9 %	14 %
Media	8.8 %	6.7 %	7.5 %

Tabla 8: Diferencias relativas con el escáner para dos diferentes sets de RCF, promedio global de las diferencias relativas. La tabla completa se puede ver en el Anexo B 7.

El método de 663 nm demuestra ser el más preciso, con una diferencia promedio del 3-7 % con respecto al escáner, llegando a diferencias inferiores al 1 % para dosis altas. El método de descomposición Lorentziana también muestra un excelente rendimiento, con una desviación

promedio del 3-9 %. Por último, el método de ajuste Integral, aunque conceptualmente robusto, resulta ser el menos preciso, con desviaciones sistemáticas superiores al 10 %. A pesar de esto no invalida la absorbancia integral, por el contrario pone en manifiesto las diferencias fundamentales entre un escáner de cama plana y un sistema de espectrofotometría de fibra óptica.

El escáner de cama plana no mide cada una de las longitudes de onda por separado, por el contrario combina información del color y del espacio. El valor de cada pixel (por ejemplo en el canal rojo) se deriva de la luz de espectro amplio que es reflectada a la RCF y esta es separada por un filtro Bayer (tipo de matriz de filtros, rojos, verdes y azules, que se sitúa sobre un sensor digital de imagen). Con ello, el escáner promedia la señal sobre varias longitudes de onda y sobre el área de cada pixel, de esta manera no es tan sensible a los cambios en el espectro. En otras palabras los valores del pixel en el canal rojo (por ejemplo) es el promedio de todo el rango de longitudes de onda para este color, mientras que en el método de integral trabajado, solo toma una ventana estrecha de estas longitudes de onda.

A pesar de ello, la desviación observada en este método no se debería interpretar como una falta de fiabilidad, sino como la máxima divergencia metodológica respecto al sistema de referencia. El escáner de cama plana, aunque validado para uso rutinario, consta de un modelo de medición ponderada. Por tanto, la diferencia refleja las diferencias entre una integración matemática explícita y la respuesta promediada del escáner.

El método Lorentzianos como el de 663 nm son más selectivos. El método de 663 nm se enfoca en una única longitud de onda con un excelente rango dinámico y comportamiento predecible, minimizando la influencia del ruido de otras regiones. De manera similar, el método Lorentziano aísla y cuantifica únicamente los picos de absorción que contribuyen a la señal, separándoles de la línea base y de ruido que aporte a la señal. Esta selectividad explica su mayor precisión.

Para los tres métodos se tiene que pequeños errores en la sustracción del espectro de fondo, causados por fluctuaciones de intensidad de la lámpara o ruido electrónico, se magnifica al ser integrado en una ventana ancha.

Se aprecia también que la precisión de algunos métodos parece depender del nivel de dosis. El método Integral, por ejemplo, muestra mayores desviaciones a dosis bajas, donde la relación señal-ruido es mayor. El método de 663 nm, en cambio, demuestra ser robusto en todo el rango de dosis estudiado, lo que lo posiciona como el candidato más fiable para la dosimetría.

5. Conclusiones

Durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster se ha desarrollado, implementado y validado una ruta de trabajo completa para la dosimetría en experimentos de radiobiología con protones en el CMAM. A partir de los resultados obtenidos, se llegan a las siguientes conclusiones principales:

- Las simulaciones Monte Carlo han demostrado ser una herramienta fundamental no solo para comprender la física de la interacción proton-materia, sino que además para generar datos prácticos. Se han caracterizado los perfiles de dosis y LET, cuantificando el efecto del pico de Bragg y la influencia de los moduladores de rango. En concreto se

han derivado factores de corrección que son de primordial importancia para relacionar las dosis medida en una posición conveniente (RCF) con el cultivo biológico.

- Se ha evaluado la viabilidad del espectrofotómetro como una herramienta dosimétrica de alta precisión, alternativa a los escáneres convencionales. Tras comparar tres métodos de análisis espectral, se concluye que el basado en la Densidad Óptica a 663 nm es el más robusto y preciso, obteniendo desviaciones promedio del 3-7% con respecto al dosímetro de referencia. Este método se beneficia de un excelente rango dinámico y un comportamiento predecible, minimizando la influencia del ruido de otras regiones espectrales.

Aunque en algunos casos se observaron diferencias relativas superiores a las esperadas, el análisis de los espectros sugiere que estas desviaciones no se deben a una limitación importante del método, sino a factores del montaje experimental, como el ruido ambiental y la estabilidad de la fuente de luz.

Este resultado abre una línea de trabajo futura muy prometedora: la implementación de un sistema basado en un fotodiodo simple filtrado para la longitud de onda de 663 nm. Un sistema de este tipo, además de ser considerablemente más económico que un espectrofotómetro completo, podría diseñarse para ser compacto, permitiendo su instalación cerca de la salida del haz. Esto transformaría la dosimetría con RCF, tradicionalmente pasiva, en una dosimetría activa y en tiempo real, permitiendo monitorizar la entrega de la dosis durante la propia irradiación.

- La optimización del software de análisis ha hecho una mejora significativa en la eficiencia y reproducibilidad del flujo de trabajo dosimétrico. Se ha reducido el tiempo de análisis en casi un orden de magnitud y se ha eliminado la variabilidad del operador mediante la implementación de regiones de interés (ROI) de tamaño fijo, fortaleciendo la consistencia de las mediciones.
- Se ha mostrado que la ruta dosimétrica usada en el CMAM es una herramienta importante para garantizar la fiabilidad de los resultados en la investigación. La aplicación de esta en el estudio de modelos biológicos, como las células de GBM, nos ha permitido corroborar que las dosis físicas correspondían a los hallazgos biológicos observados.

6. Anexo A: Composición Materiales Simulación

Los materiales que se definen en la simulación Monte Carlo de la sección 3.1 se muestran en la siguiente tabla.

Material	Elemento	Fracción másica	Densidad (g/cm ³)
G4_POLYSTYRENE	H	0.077418	1.06
	C	0.922582	
G4_MYLAR	H	0.041959	1.40
	C	0.625016	
	O	0.333025	
Aire (Madrid)	C	0.000124	1.10×10^{-3}
	N	0.755268	
	O	0.231781	
	Ar	0.012827	
ActiveLayer	H	0.088000	1.20
	C	0.606000	
	N	0.011000	
	O	0.290000	
	Li	0.003000	
	Cl	0.002000	

Tabla 9: Composición elemental por fracción másica de materiales definidos en TOPAS/Geant4 v4.0.

7. Anexo B: Datos experimentales

A continuación se presenta la tabla completa de las dosis obtenidas de algunos de los experimentos, a partir de los ajustes realizados usando en espectrofotómetro como dosímetro (el resumen de esta tabla se puede ver en la sección 4.5).

3/25/2025

RC#15_P7

Posición	DosisEscaner	StdEscaner	DosisIntegral	StdIntegral	DosisLorentz	StdLorentz	Dosis663
A	0.1220	0.0912					
B	2.0325	0.1623	2.2766	0.0890	2.3317	0.0940	2.2889
C	5.2486	0.2841	6.1342	0.0970	5.6042	0.1020	5.5299
D	8.9276	0.3088	9.7218	0.1100	8.7033	0.1150	8.6234
E	13.0887	0.2092	14.6710	0.1320	12.9706	0.1370	13.1034
F	20.1234	0.2866	22.6879	0.1760	19.9443	0.1810	19.6123

RC#19_P15

Posición	DosisEscaner	StdEscaner	DosisInte	ErrorInte	DosisLorentz	StdLorentz	Dosis663
A	0.1114	0.1088	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
B	1.9010	0.1919	2.2777	0.1002	2.3542	0.1058	2.1629
C	5.1800	0.3338	5.9440	0.1092	5.4399	0.1294	5.3273
D	17.8468	0.3647	18.7323	0.1733	16.4411	0.1789	16.1328
E	11.3193	0.3224	11.8925	0.1339	10.5455	0.1395	10.7256
F	8.1759	0.1737	8.8676	0.1204	7.9617	0.1249	7.8548

RC#16_P8

Posición	DosisEscaner	StdEscaner	DosisInte	ErrorInte	DosisLorentz	StdLorentz	Dosis663
A	0.1330	0.0922	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
B	2.3741	0.2167	2.4859	0.1013	2.4904	0.1058	2.4330
C	4.9795	0.3080	5.8292	0.1092	5.3273	0.1137	5.2351
D	8.9359	0.2625	9.7173	0.1238	8.6628	0.1294	8.6775
E	13.0878	0.2754	14.6845	0.1485	12.9976	0.3117	12.9143
F	20.6159	0.1503	23.1279	0.1924	20.3899	0.2082	19.8295

Tabla 10: Mediciones del 3/25/2025.

7/5/2025							
Posición	DosisEscaner	StdEscaner	DosisInte	ErrorInte	DosisLorentz	StdLorentz	Dosis663
RC2_A	1.5033	0.1195	1.5316	0.1002	1.6936	0.1092	1.6734
RC2_B	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
RC2_C	3.7226	0.3738	3.6922	0.1035	3.4818	1.1242	3.4514
RC2_D	13.8094	0.6483	14.2805	0.1463	12.5644	1.1242	12.6082
RC2_E	9.7583	0.4208	10.0661	0.1249	8.9284	0.1384	9.0106
RC2_F	5.9953	0.4059	5.8360	0.1092	5.2778	0.1193	5.5670
RC3_A	0.1787	0.1652	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
RC3_B	1.4134	0.1844	1.1253	0.0990	1.3785	0.1080	1.2480
RC3_C	3.7315	0.4675	3.7766	0.1035	3.6270	0.1137	3.3794
RC3_D	12.4418	0.3936	12.9267	0.1395	11.4109	1.1242	10.9405
RC3_E	7.8616	0.3170	8.5120	0.1182	7.6523	1.1242	7.5240
RC3_F	5.3943	0.4272	5.6661	0.1080	5.1945	0.1170	5.1473
RC6_A	0.1963	0.1586	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
RC6_B	1.4080	0.1855	1.1366	0.0990	1.3684	0.1069	1.0826
RC6_C	3.2087	0.4592	2.7998	0.1013	2.7582	0.1103	2.7481
RC6_D	10.8623	0.6488	10.3688	0.1260	9.2367	0.1373	9.1872
RC6_E	6.7762	0.5058	6.8848	0.1125	6.2400	0.1215	6.1916
RC6_F	4.4723	0.4133	4.4327	0.1047	4.1390	0.1103	4.0467

Tabla 11: Mediciones del 7/5/2025.

Referencias

- [1] Mariana Brás, Hugo Freitas, Patrícia Gonçalves, João Seco, Joana Vaz, Pedro Vaz, and Pedro Almeida. In vivo dosimetry for proton therapy: A monte carlo study of the gadolinium spectral response throughout the course of treatment. *Medical Physics*, 51(1):123–134, 2024.
- [2] P. Casolaro, L. Campajola, G. Breglio, S. Buontempo, M. Consales, A. Cusano, A. Cutolo, F. Di Capua, F. Fienga, and P. Vaiano. Real-time dosimetry with radiochromic films. *Scientific Reports*, 9:5307, 2019.
- [3] Helen H. W. Chen and Marcus Tien Kuo. Título del artículo. *Oncotarget*, 8(37):62742–62758, 2017.
- [4] Slobodan Devic, Nada Tomic, Zhiyu Pang, Jan Seuntjens, Ervin B. Podgorsak, and Christopher G. Soares. Absorption spectroscopy of ebt modelgafchromic film. *Medical Physics*, 34(1):112–118, 2007.
- [5] Samuel España, Daniel Sánchez-Parcerisa, Paloma Bragado, Álvaro Gutiérrez-Uzquiza, Almudena Porras, Carolina Gutiérrez-Neira, Andrea Espinosa, Víctor V. Onecha, Paula Ibáñez, Víctor Sánchez Tembleque, José M. Udías, and Luis M. Fraile. In vivo production of fluorine-18 in a chicken egg tumor model of breast cancer for proton therapy range verification. *Scientific Reports*, 12, 2022.
- [6] Samuel España, Daniel Sánchez-Parcerisa, Paula Ibáñez, Víctor Sánchez-Tembleque, Jose Manuel Udías, Víctor V. Onecha, Álvaro Gutiérrez-Uzquiza, Claus Maximilian

- Bäcker, Christian Bäumer, Ken Herrmann, Pedro Fragoso Costa, Beate Timmermann, and Luis Mario Fraile. Direct proton range verification using oxygen-18 enriched water as a contrast agent. *Radiation Physics and Chemistry*, 182:109385, 2021.
- [7] B. Faddegon, J. Ramos-Méndez, J. Schuemann, A. McNamara, J. Shin, J. Perl, and H. Paganetti. The topas tool for particle simulation, a monte carlo simulation tool for physics, biology and clinical research. *Physica Medica*, 2020.
- [8] Paul Heyes. Characterization of beam quality effects on film dosimeters in proton beam therapy. Master's thesis, Technische Universität Wien, 2014.
- [9] B. T. Hsieh et al. Dosimetric characterization of a proton minibeam radiation therapy nozzle using radiochromic films. *Medical Physics*, 49(8):5323–5334, 2022.
- [10] Ashland Inc. *GAFCHROMIC TM Dosimetry Media, Type EBT-3*, n.d.
- [11] Donna S. Jones, Sally E. McNagny, and Mark V. Williams. Lack of a regular source of care among children using a public hospital emergency department. *Pediatric Emergency Care*, 15(1):13–16, 1999.
- [12] P. G. Jorge et al. Dosimetry for flash radiotherapy: a review of the challenges and current solutions. *Radiation Oncology*, 16(1):1–20, 2021.
- [13] Faiz M. Khan and John P. Gibbons. *Khan's The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, PA, 5 edition, 2014. Professor Emeritus, Department of Radiation Oncology, University of Minnesota Medical School; Chief of Clinical Physics, Mary Bird Perkins Cancer Center.
- [14] W. P. Levin, H. Kooy, J. S. Loeffler, and T. F. DeLaney. Proton beam therapy. *Massachusetts General Hospital Northeast Proton Therapy Center*, 2005.
- [15] Ocean Optics. QE65000 Spectrometer User's Guide. Technical report, Océan Optics, 2018. Spectrometers and Software Documentation.
- [16] Antony L. Palmer, Alexis Dimitriadis, Andrew Nisbet, and Catharine H. Clark. Evaluation of gafchromic ebt-xd film, compared to ebt3 film, and application in the verification of high-dose radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(22):8741–8752, 2015.
- [17] Stevan Peci'c, Slobodan Devi'c, Ivan Belv ca, Mladen Mov si'c, Lj Kurij, Bojan Nidv zovi'c, and Strahinja Stojadinovi'c. Spectral characterization and comparison of ebt3, ebt4, and ebt-xd radiochromic films. *Physics in Medicine and Biology*, 70(1):015013, 2025.
- [18] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
- [19] Ervin B. Podgoršak. *Radiation Physics for Medical Physicists*. Graduate Texts in Physics. Springer, Cham, 3rd edition, 2022.

- [20] Adriana Quiroga. *Diseño y construcción de un sistema de irradiación con haces de electrones para aplicaciones industriales*. Tesis doctoral, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, 2014.
- [21] U. Raich. Beam diagnostics. In *CAS - CERN Accelerator School: Small Accelerators*, pages 297–317, Geneva, Switzerland, 2006. CERN.
- [22] A. Redondo-Cubero, M. J. G. Borge, N. Gordillo, P. C. Gutiérrez, J. Olivares, R. Pérez Casero, and M. D. Ynsa. Current status and future developments of the ion beam facility at the centre of micro-analysis of materials in madrid. *The European Physical Journal Plus*, 136(2):175, 2021.
- [23] C. Rodríguez and L. C. Martínez. Radiochromic ebt2 and ebt3 sensitometry based on growth of two color phases of the polymer. *Medical Physics*, 46(4):1896–1904, 2019.
- [24] Daniel Sanchez-Parcerisa, Carolina Gutiérrez-Neira, Irene Sanz-García, Paula Ibáñez, Samuel España, Andrea Espinosa, Alfonso López, Juan Antonio Vera, Alejandro Mazal, Luis Mario Fraile, and José Manuel Udiás. Radiochromic film dosimetry for protons up to 10 mev with ebt2, ebt3 and unlaminated ebt3 films. *Physics in Medicine and Biology*, 66(11):115005, 2021.
- [25] J. H. Scofield. Relativistic hartree–slater values for k- and l-shell photoelectric absorption coefficients. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 14(4):121–137, 1974.
- [26] Blake R. Smith, Ryan T. Flynn, Alonso N. Gutiérrez, Daniel E. Hyer, et al. Range-compensated pencil beam scanning proton arc therapy: a feasibility study. *Communications Engineering*, 4:139, 2025.
- [27] Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) and Sociedad Española de Física Médica (SEFM). Recomendaciones de la seor para la protonterapia en españa. Informe técnico ISBN 978-84-09-10877-0, SEOR / SEFM, 2019.
- [28] Laura García-Arias Tajuelo. Dosimetría con películas radiocrómicas: aspectos prácticos. radiochromic film dosimetry: practical aspects. Trabajo de Fin de Grado, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Físicas, Departamento de Estructura de la Materia, Física Térmica y Electrónica, 2023. Código de TFG: ETE32; Grado en Física; Curso académico 2022–2023; Supervisor: Daniel Sánchez Parcerisa.
- [29] Xiang-Xiang Yang, Hui Luo, Jia-Jun Zhang, Heng Ge, and Liang Ge. Clinical translation of ultra-high dose rate flash radiotherapy: Opportunities, challenges, and prospects. *World Journal of Radiology*, 17(4):105722, Apr 2025.