

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

OPTIMIZACIÓN DEL DISEÑO DE UN IRRADIADOR FLASH DE RAYOS - X PARA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

DESIGN OPTIMIZATION OF AN X-RAY FLASH IRRADIATOR FOR
PRECLINICAL RESEARCH



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE**
MADRID

AUTOR: DIEGO GARRIDO DEL EGIDO (USAL)
TUTORES: PAULA IBÁÑEZ GARCÍA Y MAILYN PÉREZ LIVA
(UCM)

MÁSTER EN FÍSICA NUCLEAR
FACULTAD DE CIENCIAS
15 DE OCTUBRE DE 2025

Resumen

La constante evolución de la radioterapia tiene como fin la mejora de los tratamientos oncológicos en los pacientes con cáncer, que se sitúa como la principal causa de fallecimiento en humanos a lo largo del mundo [1].

Es por ello que en la última década, la radioterapia FLASH, una técnica basada en la administración de tasas de dosis muy elevadas ≥ 40 Gy/s en tiempos de irradiación típicamente de < 1 s, haya suscitado gran interés en la comunidad científica debido a sus beneficios frente a la radioterapia convencional, disminuyendo las toxicidades en tejido sano y sus efectos secundarios, mientras mantiene el control tumoral a niveles similares [2, 3, 4]. Este método conlleva un aumento notable de la tasa de dosis suministrada y una reducción notable del tiempo de irradiación frente a la radioterapia convencional, con tasas típicas $\leq 0,025$ Gy/s e irradiadas durante unos minutos y generalmente a lo largo de varias sesiones.

A pesar de los beneficios comprobados del método, la generación de muy altas tasas de dosis suele conllevar el uso de irradiadores *gamma* con radioisótopos de alta actividad, cuyo uso está disminuyendo por las estrictas regulaciones en radioprotección. Pero también mediante aceleradores lineales, sincrotrones o ciclotrones. Estos últimos son equipos con un coste elevado, requieren de grandes instalaciones y su disponibilidad suele ser limitada.

Además, los mecanismos celulares subyacentes que expliquen los beneficios de las tasas FLASH, no han sido aún identificados [3] y la variación de parámetros físicos del haz (estructura temporal, duración de pulso o dosis total) podría tener efectos diferenciales en la respuesta celular [5], por lo que es necesaria una mayor investigación en estudios preclínicos a estas tasas.

La posibilidad de llegar a tasas FLASH con un equipo de Rayos - X convencional, ha sido recientemente comprobada [6], lo que ha permitido reducir enormemente el coste y tamaño del equipo, aumentar su disponibilidad y rebajar los requerimientos en cuanto a radioprotección. Estos equipos, por su compactibilidad, disponibilidad y facilidad de uso favorecen, además, la reproducibilidad de los estudios preclínicos en pequeños animales y en cultivos celulares.

En este trabajo, se va a optimizar un irradiador FLASH de Rayos - X basado en un tubo convencional de imagen con el fin de utilizarlo en experimentos preclínicos en animales y cultivos celulares. Para ello, se buscarán los parámetros óptimos de irradiación mediante medidas experimentales y realizando un modelado con simulaciones Monte Carlo. Además, se propondrá un diseño de irradiador compacto y económico basándose en los resultados obtenidos y en los cálculos de blindaje pertinentes. La optimización del irradiador permitirá su utilización en estudios preclínicos y podría fomentar su uso en la investigación radiobiológica de los parámetros de haz que afectan al efecto FLASH, ayudando así a dilucidar la causa biológica de sus beneficios.

Palabras Clave: Irradiador, Rayos - X, FLASH, Investigación preclínica.

Abstract

The constant evolution of radiotherapy aims to improve oncological treatments for cancer patients, which stands as the leading cause of death worldwide [1].

For this reason, during the last decade FLASH radiotherapy, a technique based on the delivery of very high dose rates ≥ 40 Gy/s in irradiation times typically of < 1 s, has attracted great interest within the scientific community due to its benefits compared with conventional radiotherapy, reducing toxicities in healthy tissue and minimizing radiation side effects, while maintaining tumor control at similar levels [2, 3, 4]. This method entails a marked increase in dose rate and a reduction in irradiation time compared to conventional radiotherapy, which typically uses dose rates $\leq 0,025$ Gy/s and irradiations lasting several minutes, generally delivered over multiple sessions.

Despite the demonstrated benefits of the method, generating such dose rates usually involves the use of linear accelerators, synchrotrons, or cyclotrons. These systems are costly, require large facilities, and are often of limited availability. Moreover, the underlying cellular mechanisms that explain the benefits of FLASH dose rates have not yet been identified [3], and variation of the beam's physical parameters (temporal structure, pulse duration or total dose) could have differential effects on cellular response [5], so further preclinical research is required.

The possibility of achieving FLASH dose rates with a conventional X-ray system has been recently demonstrated [6], enabling a substantial reduction in equipment cost and size, increasing availability and lowering radioprotection requirements. Due to their compactness, availability and ease of use, these systems also favour the reproducibility of preclinical studies in small animals and in cell cultures.

In this work, an X-ray FLASH irradiator based on a conventional imaging tube will be optimized for use in preclinical experiments on animals and cell cultures. To that end, the optimal irradiation parameters will be sought both through experimental measurements and by Monte Carlo simulations modelling of the tube. Additionally, a compact and economical irradiator design will be proposed based on the results obtained and on the relevant shielding calculations. The optimization of the irradiator will promote radiobiological research into the beam parameters that affect the FLASH effect and will help elucidate the biological basis of its benefits.

Keywords: Irradiator, X-Rays, FLASH, Preclinical research

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Motivación	1
1.2	Objetivos del trabajo	2
2	Principios físicos	4
2.1	Interacción radiación materia	4
2.1.1	Fotones	4
2.1.2	Electrones	9
2.2	Fundamentos de los tubos de Rayos-X	11
2.2.1	Generación de Rayos - X	12
2.2.2	Espectro del tubo de Rayos - X	13
2.2.3	Tubos de Rayos - X en investigación preclínica	17
2.2.4	Regulaciones en radioprotección	18
2.3	Fundamentos de radioterapia	20
2.3.1	Radioterapia FLASH	21
2.3.2	Dosimetría	21
2.4	Efectos biológicos de la radiación ionizante	27
2.4.1	Daño celular	28
2.4.2	Alteraciones tisulares	32
2.4.3	Mecanismos biológicos en terapia FLASH	34
2.5	Métodos Monte Carlo en radioterapia	34
2.5.1	Principios básicos	34
2.5.2	PENELOPE	35
2.5.3	Programa principal: PenEasy	36
3	Medidas experimentales	39
3.1	Irradiador	39
3.2	Materiales y métodos.	41
3.2.1	Procedimiento experimental	41
3.2.2	Tratamiento de las películas	43
3.2.3	Características del escáner	43
3.2.4	Curva de calibración	43
3.2.5	Método de análisis	44
3.2.6	Cálculo de incertidumbres	44

3.2.7	Medida de la estabilidad del tubo	45
3.3	Dosimetría con películas radiocrómicas	46
3.3.1	Medidas en la ventana	46
3.3.2	Medidas en superficie	50
3.3.3	Medidas a distancias mayores	53
3.3.4	Placa de pocillos y eppendorf	56
3.4	Discusión de resultados	57
4	Simulaciones Monte Carlo	59
4.1	Simulación del tubo de Rayos - X	59
4.1.1	Geometría del irradiador	60
4.1.2	Obtención del espacio de fases	60
4.1.3	Espectro del tubo simulado	61
4.2	Resultados dosimétricos de la simulación	62
4.2.1	Dosis sobre agua	62
4.3	Comparación con resultados experimentales	67
4.4	Cálculos de blindaje	68
4.4.1	Simulación de blindajes	69
4.4.2	Cálculo analítico aproximado	70
5	Viabilidad del efecto FLASH con el irradiador	72
5.1	Parámetros óptimos de irradiación	72
5.2	Aplicación a estudios preclínicos	73
5.2.1	Irradiaciones FLASH	73
5.2.2	Irradiaciones no FLASH	75
5.3	Propuesta de diseño y futuros pasos	77
5.3.1	Propuesta de diseño	77
5.3.2	Futuros pasos	78
6	Conclusiones	80
	Referencias	I
	Anexos	VI
.1	Energías de emisión de RX característicos	VII
.2	Curva de carga Toshiba E7525X	VIII
.3	Código Matlab	IX
.4	Parámetros de ajuste OD - Dosis	XIV
.5	Perturbación en OD de una película	XV
.6	Datos dosimétricos de las PDD	XVI
	Índice de figuras	XVIII
	Índice de cuadros	XXII

1 | Introducción

1.1. Motivación

El cáncer es la principal causa de muerte a lo largo del mundo, causando cerca de 10 millones de fallecidos en 2020 [1]. Una de las formas más comunes de tratarlo es la radioterapia, que consiste en el uso de haces energéticos de iones o fotones con el fin de reducir las células cancerosas.

Hasta ahora, el uso más extendido es la radioterapia convencional, que proporciona tasas de dosis de ≤ 150 cGy/min en fracciones de entre 1,8–2 Gy por sesión. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un aumento notable en la investigación de las denominadas irradiaciones FLASH, que proporcionan altas tasas de dosis (≥ 40 Gy/s) en duraciones inferiores a un segundo y con dosis generalmente superiores a 10 Gy.

El gran interés en el estudio de la terapia FLASH, se justifica por la búsqueda de la mejora en los tratamientos de radioterapia, con el fin de disminuir las toxicidades inducidas por la radiación en tejido sano y de la mejora del control tumoral. Se ha comprobado que el uso de irradiaciones FLASH, mantiene la reducción del tumor a niveles similares que la terapia convencional, mientras que tiene una respuesta menos nociva en tejido sano y disminuye los efectos secundarios de la irradiación [7]. Sus efectos han sido ya confirmados en tumores localizados en diferentes órganos de pequeños animales [2, 8, 9, 10], e incluso ha sido ya administrada en un paciente humano con éxito [11].

El régimen FLASH se ha alcanzado utilizando aceleradores lineales de electrones [12] y protones [13], así como con haces de Rayos-X en sincrotrones [8]. Estos métodos, requieren de grandes instalaciones y tienen un coste elevado. Por otra parte, el mecanismo biológico subyacente de la terapia FLASH es aún desconocido [3] y se debe seguir estudiando cómo afectan biológicamente los parámetros del tubo (duración de pulso, tasa de dosis instantánea, etc) en las irradiaciones, lo que motiva la realización de más estudios en cultivos celulares y pequeños animales.

Recientemente, se ha comprobado la capacidad de generar tasas FLASH con el uso de tubos de Rayos-X convencionales (~ 100 kV) utilizados en imagen médica [6, 14, 15]. En los estudios de [6] y [14], a pesar de llegar a tasas FLASH (≥ 40 Gy/s), las dosis máximas obtenidas se quedan

por debajo de 10 Gy a partir de los cuales se han asegurado los beneficios de la terapia. En el artículo de [15], por su parte, a pesar de que sí aseguran condiciones FLASH en tasa y en dosis mediante el uso de dos irradiadores enfrentados, la necesidad de la utilización de dos tubos incrementa notablemente el coste de producción y la complejidad de fabricación del irradiador. En este trabajo, se pretende llegar a condiciones FLASH con el uso de un sólo tubo notablemente más económico.

El hecho de que los irradiadores basados en tubos de Rayos - X convencionales sean más compactos, reduzcan dramáticamente el coste de la instalación, tengan una mayor disponibilidad y facilidad de uso, además de que precisen de autorizaciones más laxas en cuanto a protección radiológica, hacen que sean una fuente atractiva para su uso en investigaciones preclínicas.

La utilización de este tipo de irradiadores facilita, por tanto, la investigación en estudios radiológicos con alta tasa de dosis para su aplicación en cultivos celulares y en pequeños animales. Estas investigaciones son esenciales para comprender los mecanismos biológicos fundamentales subyacentes que expliquen los beneficios de las irradiaciones FLASH.

1.2. Objetivos del trabajo

El presente trabajo tiene como objetivo principal la optimización del diseño de un irradiador FLASH de Rayos - X, dirigido a experimentos preclínicos en animales y cultivos celulares. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Optimización del diseño y modelado físico:
Se realizará un estudio detallado de los componentes del irradiador utilizando simulaciones Monte Carlo, que permitirán evaluar parámetros críticos como la eficiencia del tubo, la distribución espacial de la dosis y la uniformidad del haz. La integración de estos modelos facilitará el ajuste de variables como el tiempo de irradiación, la distancia a la ventana de salida o el voltaje e intensidad del tubo, garantizando condiciones óptimas para la administración de dosis FLASH.
- Caracterización dosimétrica experimental:
Se llevará a cabo una rigurosa validación experimental mediante la irradiación de películas radiocrómicas (EBT4), comparando los datos obtenidos experimentalmente con los derivados de las simulaciones. Este enfoque permitirá calibrar el sistema, asegurar la reproducibilidad de la distribución de dosis y confirmar la viabilidad del dispositivo para generar tasas superiores a 40 Gy/s, tal como se ha evidenciado en estudios previos.
- Propuesta de diseño compacto y económico:
Además de la optimización del diseño con métodos Monte Carlo, junto con las medidas dosimétricas experimentales, se realizará un estudio Monte Carlo de los blindajes adecuados del equipo para no sobrepasar los límites de dosis efectiva en zonas libres, vigiladas y/o controladas y cumplir con la normativa en radioprotección vigente. Esto permitirá realizar una propuesta de diseño del dispositivo optimizado para realizar irradiaciones FLASH que

cumpla las normativas reguladoras, siendo a su vez compacto y fácil de manejar; aspectos cruciales para promover su utilización en laboratorios convencionales y su accesibilidad a un mayor número de grupos de investigación

- Fomento de la investigación radiobiológica con efecto FLASH:

Al proporcionar un dispositivo que permita la realización de irradiaciones a ultra alta tasa de dosis, se abre la posibilidad de estudiar en profundidad los mecanismos biológicos subyacentes al efecto FLASH. La capacidad para realizar experimentos preclínicos de manera accesible y controlada, contribuirá a una mejor comprensión de la respuesta de los tejidos, favoreciendo el desarrollo de terapias oncológicas que permitan el control tumoral disminuyendo las toxicidades en tejido sano.

2 | Principios físicos

2.1. Interacción radiación materia

La interacción de la radiación con la materia puede provocar una pérdida parcial o total de energía de la partícula incidente. Mientras que las partículas cargadas mantienen principalmente interacciones coulombianas con los electrones atómicos, las partículas neutras no están sujetas a la fuerza coulombiana y sufren otros procesos de dispersión u absorción.

La radiación ionizante es aquella con la energía suficiente como para poder ionizar un electrón atómico ($\gtrsim 4$ eV). Esta sección se centra en la radiación directamente ionizante (partículas cargadas) e indirectamente ionizante (partículas neutras) con energías $\gtrsim 10$ keV, que son las presentes en los tubos de Rayos - X de imagen y, por tanto, las relevantes en este trabajo.

2.1.1. Fotones

Interacciones relevantes

A las energías previamente mencionadas, la radiación electromagnética interacciona principalmente por tres procesos: dispersión inelástica con electrones atómicos (efecto Compton), o bien por absorción del fotón incidente con emisión de un electrón atómico (efecto fotoeléctrico) o con la generación de un par electrón - positrón (producción de pares). La dispersión elástica o Rayleigh por electrones atómicos no se tendrá en cuenta debido a que no produce intercambio de energía en la interacción fotón - electrón.

El efecto fotoeléctrico se caracteriza por la absorción del fotón incidente por el átomo y la emisión de uno de los electrones atómicos. Se trata de un proceso en un sólo paso, que no se puede dar con electrones libres (conservación energía - momento).

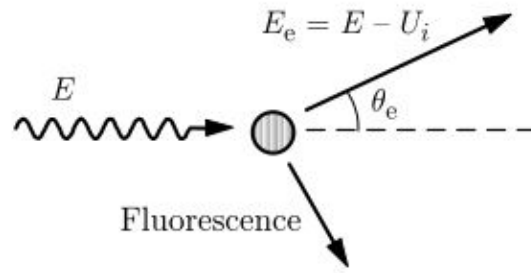


Figura 2.1: Esquema de absorción fotoeléctrica. *Imagen obtenida de [16].*

La energía cinética del electrón emitido es

$$E_{e^-} = E_\gamma - U_i \quad (2.1)$$

donde U_i es la energía de ligadura del e^- atómico. La probabilidad de que se de este efecto es predominante en la zona de ~ 100 keV. Pese a que no hay una expresión analítica para todo el rango E_γ y Z , la sección eficaz fotoeléctrica va como

$$\sigma_f \propto \frac{Z^n}{(E_\gamma)^{3,5}} \quad (2.2)$$

donde n varía entre 4 y 5 según el valor E_γ . Además, la sección eficaz presenta discontinuidades en zonas de baja energía correspondientes a las energías de ligadura de los electrones según su capa (K, L, M...), como se observa en la figura 2.2.

El Efecto Compton se da por la dispersión de un fotón con un e^- atómico cercano, resultando en la pérdida de parte de la energía del fotón incidente y la dispersión del electrón (se supone libre y en reposo) con energía igual a la pérdida por el fotón incidente.

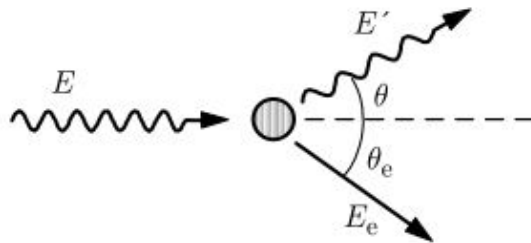


Figura 2.3: Efecto Compton. *Imagen de [16].*

Si se aplica conservación de energía y momento usando dinámica relativista, se puede comprobar que la energía del fotón dispersado E'_γ en función del ángulo de dispersión del fotón θ , la energía del fotón incidente E_γ y la masa en reposo del electrón, $m_e c^2$ es

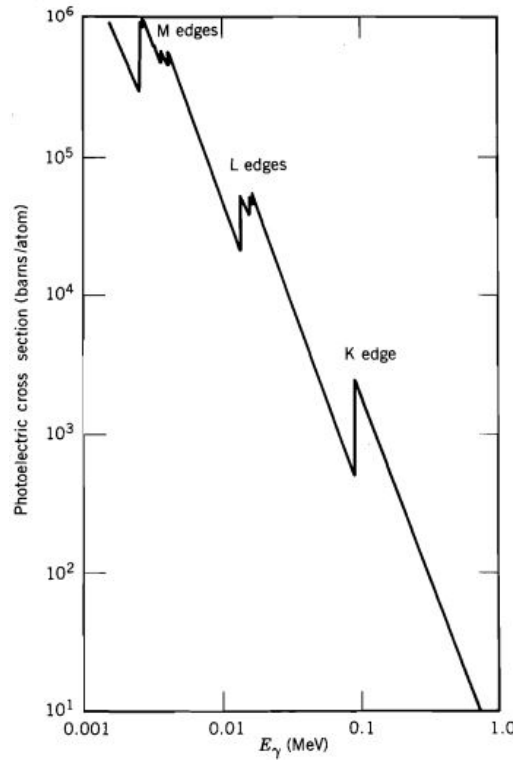


Figura 2.2: Discontinuidades en la sección eficaz fotoeléctrica del Pb debida a las capas electrónicas. El borde K se corresponde con los e^- más ligados al átomo. *Imagen obtenida de [17].*

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma(1 - \cos \theta)}{m_e c^2}} \quad (2.3)$$

La energía transferida es máxima para $\theta = 180^\circ$ y mínima para $\theta = 0^\circ$ cuando no hay dispersión. La probabilidad de dispersión Compton por ángulo θ y átomo del material absorbente, depende del número de electrones disponibles y, por tanto, aumenta con Z del material en el que se atenúan los fotones. La sección eficaz diferencial disminuye gradualmente con la energía E_γ y viene descrita por la fórmula de Klein - Nishina,

$$\frac{d\sigma_c}{d\Omega} = Zr_0^2 \left(\frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \right)^2 \left(\frac{1 + \cos^2 \theta}{2} \right) \left(1 + \frac{\alpha^2(1 - \cos \theta)^2}{(1 + \cos^2 \theta)[1 + \alpha(1 - \cos \theta)]} \right) \quad (2.4)$$

con $r_0 = e^2/4\pi\epsilon_0 mc^2$ el radio clásico del electrón y $\alpha = E_\gamma/m_e c^2$. Para energías altas de los fotones incidentes, la probabilidad de dispersión a ángulos θ pequeños es mayor.

En la figura 2.4, se puede observar la sección eficaz diferencial para cada ángulo. En especial, interesa la zona 100 keV ($\alpha \approx 0,2$), que es la zona de interés en cuanto a energía de fotones en este trabajo.

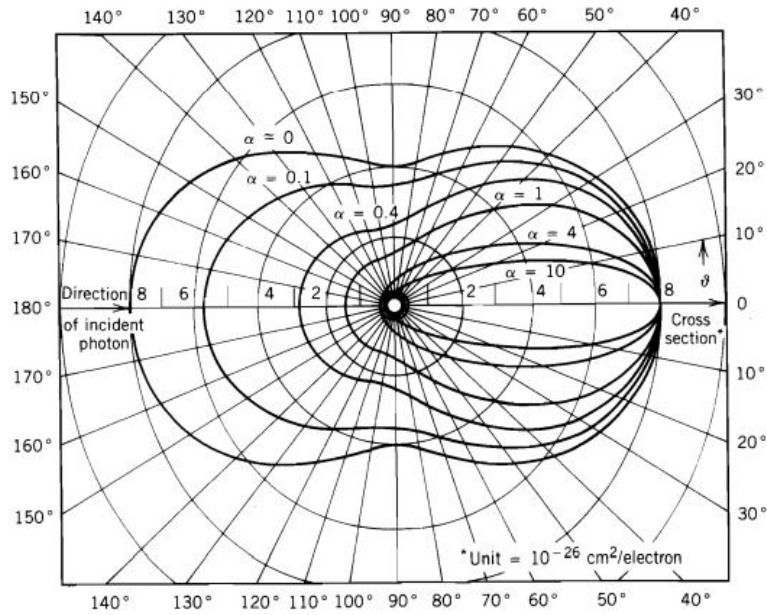


Figura 2.4: Diagrama polar de la sección eficaz de dispersión Compton para varias energías α incidentes. Imagen de [17].

Por último, la producción de pares se da cuando un fotón genera un par e^-e^+ desapareciendo en el proceso con presencia de un átomo cercano para que se cumpla la conservación de momento. La energía mínima para que se de el proceso debe ser $E_\gamma = 2m_e c^2$, es decir 1022 keV. Debido a que son energías superiores a las del rango de interés de este trabajo, no se deberá considerar.

Los tres procesos de interacción mencionados según el número atómico Z y E_γ se muestran en la figura 2.5. En el orden de energías de nuestro interés, $\sim 10 - 100 \text{ keV}$, hay predominancia de efecto fotoeléctrico excepto en Z pequeños.

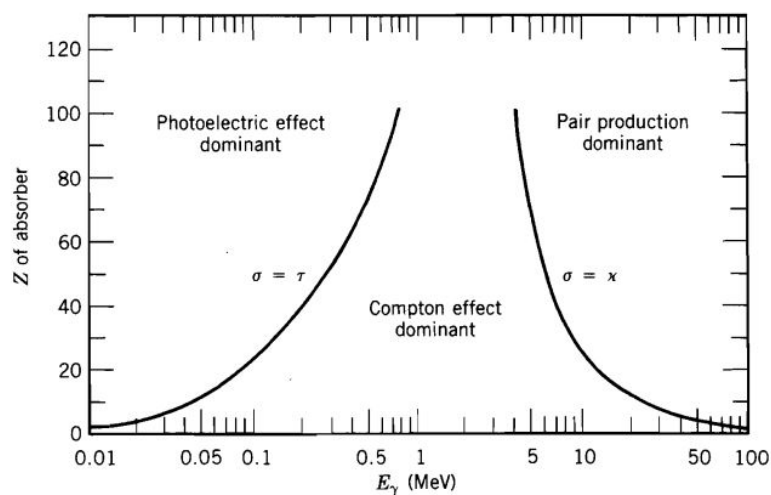


Figura 2.5: Regiones de dominancia de las interacciones principales de los fotones.

Atenuación de fotones

En el marco de este trabajo, la atenuación de fotones se debe a su interacción con el material absorbente por uno de los dos principales procesos a considerar en energías $10 \lesssim E_\gamma \lesssim 10^3$ keV: Efecto fotoeléctrico y Compton. Puede provocar o bien que el fotón incidente sea dispersado, o bien sea absorbido por el material, siendo en ambos casos extraído del haz incidente.

Esta atenuación es exponencial y se puede describir mediante el coeficiente de atenuación lineal μ , que es la probabilidad por unidad de longitud de que un fotón interactúe debido a los procesos mencionados y que es directamente proporcional a la densidad atómica del material N .

$$\mu = N(\sigma_f + \sigma_c) \quad (2.5)$$

donde σ_f y σ_c son las secciones eficaces por unidad de longitud obtenidas de (2.2) y de integrar (2.4) en todos los ángulos θ .

El principal material absorbente de interés en nuestro caso es el agua, que es aproximadamente equivalente al tejido humano en cuanto a sus interacciones con la radiación ionizante. Sin embargo, el aire también tiene un papel relevante en determinadas medidas como se comentará en la sección 2.3.2.

Para fotones incidentes en agua y aire, por encima de unos ≈ 28 keV, comienza a dominar la absorción fotoeléctrica frente al efecto Compton. Esto se muestra en la figura 2.6 para el agua, con datos obtenidos del NIST, [18] y se corresponde con la zona inferior izquierda de la gráfica 2.5.

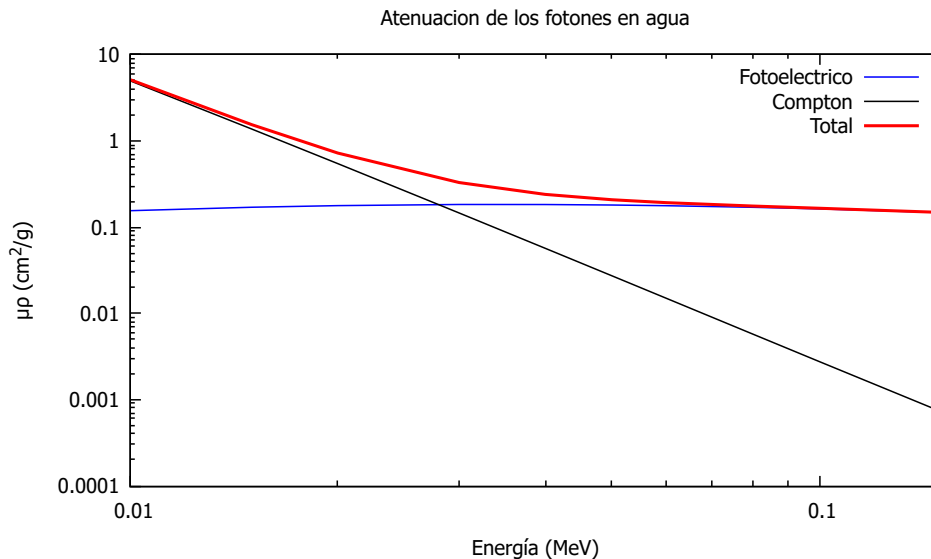


Figura 2.6: Atenuación de fotones en agua para el rango de energías 10 – 150 keV. El coeficiente de atenuación μ viene multiplicado por la densidad de cada material.

La atenuación de los fotones para un haz monoenergético en un material homogéneo con grosor z y con intensidad inicial I_0 (número de fotones iniciales), disminuye a un valor I tras atravesar

el material según la fórmula de Beer - Lambert

$$I = I_0 e^{-\mu z} \quad (2.6)$$

La atenuación tiene forma exponencial en función de μ , que tiene unidades de L^{-1}

2.1.2. Electrones

Los electrones con energías $\sim 10 - 100$ keV, al incidir en un material, interaccionan mediante fuerzas coulombianas. Su pérdida de energía puede deberse a interacciones colisionales con los electrones atómicos mediante ionización o excitación de los átomos de dicho material, o a pérdidas radiativas por dispersión elástica con los núcleos atómicos, generando radiación de frenado o bremsstrahlung. A diferencia de las partículas cargadas pesadas, como protones e iones, los electrones siguen caminos erráticos con grandes cambios de dirección en sus interacciones, pudiendo perder gran parte de su energía en pocas interacciones.

La pérdida de energía por unidad de longitud de las partículas cargadas, también denominado poder de frenado S , se define como

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (2.7)$$

Las pérdidas de energía debidas a colisiones $S_c = -(dE/dx)_c$ vienen descritas por la fórmula relativista de Bethe, [17]

$$\begin{aligned} \left(\frac{dE}{dx}\right)_c = & \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{2\pi N_0 Z \rho}{m_e c^2 \beta^2 A} \left[\ln \left(\frac{T(T + m_e c^2)^2 \beta^2}{2I^2 m_e c^2} \right) + (1 - \beta^2) \right. \\ & \left. - \left(2\sqrt{1 - \beta^2} - 1 + \beta^2 \right) \ln 2 + \frac{1}{8} \left(1 - \sqrt{1 - \beta^2} \right)^2 \right] \end{aligned} \quad (2.8)$$

donde $v = \beta c$ es la velocidad del electrón, T su energía cinética, Z, A, ρ el número atómico, masa atómica y densidad del material, N_0 es el número de Avogadro, m_e la masa del electrón e I un parámetro empírico que representa la energía media de excitación de los e^- atómicos.

La pérdida de energía por colisiones es mayor cuanto más elevada sea la densidad electrónica del material absorbente y en los rangos de energía de los electrones de interés ~ 100 keV, (2.8) disminuye con la energía.

Las grandes aceleraciones que sufren los electrones en su interacción con los núcleos atómicos, les lleva a emitir radiación de frenado, que es relevante sólo a energías relativistas. La emisión de radiación electromagnética provoca una pérdida de energía radiativa $S_r = -(dE/dx)_r$. Por unidad de longitud, esta pérdida es proporcional a Z^2 del material absorbente y viene dada por

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_r = \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{Z^2 N_0 (T + mc^2) \rho}{137 m^2 c^4 A} \left[4 \ln \left(\frac{2(T + mc^2)}{mc^2} \right) - \frac{4}{3} \right] \quad (2.9)$$

El poder de frenado total de los electrones energéticos es, por tanto, la suma de las pérdidas

radiativas y colisionales.

$$\left(\frac{dE}{dx}\right) = \left(\frac{dE}{dx}\right)_c + \left(\frac{dE}{dx}\right)_r \quad (2.10)$$

En la mayoría de materiales, la contribución radiativa es pequeña para $E \lesssim 10$ MeV, que es el caso de interés en este trabajo. Su contribución se puede calcular con el cociente de (2.9) y (2.8), que da de forma aproximada

$$\frac{(dE/dx)_r}{(dE/dx)_c} \approx \frac{EZ}{1600 m_e c^2} \quad (2.11)$$

con E la energía total de los electrones.

En el caso particular de que el material sea tungsteno ($Z = 74$) y la energía máxima de los electrones 150 keV, material presente en el ánodo y energía típica de electrones en los tubos de Rayos-X convencionales, las pérdidas radiativas son de aproximadamente $\approx 6\%$ respecto a las pérdidas colisionales. Experimentalmente, [19] para un blanco grueso de tungsteno estas pérdidas son de cerca del 1 %.

Las dos contribuciones se pueden observar en la figura 2.7. La energía de interés en este trabajo es de ~ 150 keV, donde la contribución colisional es notablemente mayor a las pérdidas radiativas, en concordancia con (2.11).

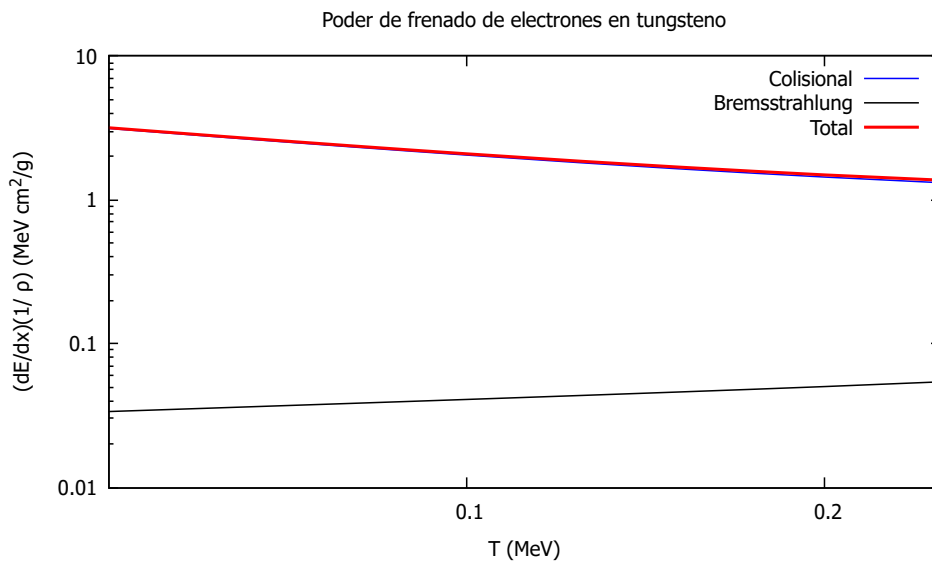


Figura 2.7: Poder de frenado de electrones en tungsteno ($Z = 74$) en función de su energía cinética T .

A pesar de ser una contribución pequeña, son las pérdidas radiativas las causantes de la mayor parte del espectro de Rayos -X.

En energías de electrones relativistas, la sección eficaz diferencial de la emisión de un fotón con energía de entre $h\nu$ y $h\nu + d\nu$ por un electrón con energía cinética T se puede expresar [19] a

partir de (2.9) como

$$d\sigma_r = \frac{A}{N_0 \rho} \left(\frac{1}{h\nu T} \right) \left(\frac{dE}{dx} \right)_r d(h\nu) \quad (2.12)$$

La ecuación anterior indica que en el espectro de Rayos - X, se esperará una mayor contribución de bremsstrahlung a menores energías de los fotones generados.

La contribución al espectro debida a las pérdidas colisionales con e^- atómicos, por su parte, puede en algunos casos generar Rayos - X característicos del material, como se comentará en la siguiente sección. Sólo una parte pequeña ($\lesssim 1\%$) de las pérdidas colisionales causarán Rayos - X característicos [19].

2.2. Fundamentos de los tubos de Rayos-X

Los tubos de Rayos-X son ampliamente utilizados hoy en día tanto en imagen como en tratamiento médico. Esencialmente, estos dispositivos son convertidores de energía eléctrica en calor, típicamente en un $\approx 99\%$, y en radiación electromagnética en un $\approx 1\%$ restante [19].

Los tubos constan de un cátodo cargado negativamente y un ánodo cargado positivamente. La diferencia de potencial entre ambos provoca la aceleración de los electrones a energías típicamente de entre 20 y 150 keV, que terminan impactando con el ánodo y perdiendo energía en este proceso. La emisión de electrones desde el cátodo se realiza calentando un filamento metálico con el paso de corriente. Aplicando la suficiente corriente, los electrones del filamento conductor pueden ganar suficiente energía térmica como para ser expulsados del cátodo, lo que se conoce como emisión termoiónica. La posterior pérdida energética de los electrones al llegar al ánodo se produce por colisiones (2.8), que se traduce principalmente en generación de calor y en pérdidas radiativas (2.9), que generan el continuo de bremsstrahlung.

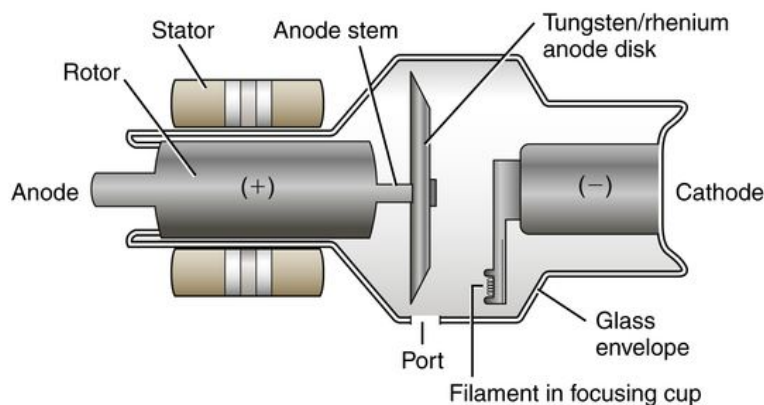


Figura 2.8: Esquema de un tubo de Rayos - X con ánodo rotatorio. *Imagen obtenida de [20]*

La figura 2.8 muestra esquemáticamente un tubo de Rayos - X de imagen típico. Como la mayoría de la energía de los electrones se traduce en calor, se suele utilizar un ánodo rotatorio que permita la disipación y no caliente el ánodo en exceso. La superficie exterior del tubo permite que su

interior se mantenga a presiones bajas, minimizando la pérdida de energía de los electrones antes de llegar al ánodo.

2.2.1. Generación de Rayos - X

Cuando los electrones energéticos (~ 100 keV) acelerados en el tubo de Rayos - X impactan con el ánodo, pueden ocurrir principalmente dos interacciones: el electrón incidente es frenado por los átomos del ánodo, emitiendo radiación de frenado que se genera de forma continua; o el electrón, si tiene energía suficiente, puede excitar un electrón atómico creando un hueco y provocar consecuentemente la emisión de radiación a una energía concreta tras la reordenación electrónica.

Como ambos procesos compiten entre sí de forma simultánea, el espectro de emisión de un tubo de Rayos-X tendrá una componente continua debida al bremsstrahlung y picos de emisión característicos del material presente en el ánodo.

El espectro de radiación de frenado tendrá un máximo de energía $E_{max} = hc/\lambda_{min}$ cuando un electrón emita toda su energía $E_e = eV_0$ en la deceleración. Con V_0 el voltaje del tubo y e la carga del electrón.

$$eV_0 = \frac{hc}{\lambda_{min}} \quad (2.13)$$

donde h es la constante de Planck. Para longitudes de onda $\lambda < \lambda_{min}$ (o $\nu > \nu_{max}$), por tanto, no se observará continuo de radiación en el espectro. El límite inferior del espectro, por su parte, vendrá dado por los Rayos - X con suficientemente energía para no ser atenuados por el filtro de Al presente tras el ánodo.

Por otro lado, los picos de Rayos - X característicos con suficiente intensidad se superpondrán al continuo de bremsstrahlung. La energía de estos picos depende de la energía de ligadura inicial E_i y final E_f de los niveles electrónicos entre los que se produce la transición. Estas energías dependen de los números cuánticos n, l, j , que caracterizan la función de onda ψ_{nlm} del electrón atómico y son propios de cada material.

En espectroscopía de Rayos - X, la nomenclatura utilizada consiste en asociar a cada capa electrónica n una letra K ($n = 1$), L ($n = 2$), etc. Los picos de emisión más intensos se caracterizan por las letras α, β, γ siendo el primero el más intenso. Además, si se tiene alta resolución, para una transición K_α se pueden discernir dos picos $K_{\alpha_1}, K_{\alpha_2}$ y de forma similar con β .

La línea más intensa K_α se da para una transición $n : 1 \rightarrow 2$ ó $K \rightarrow L$. Por tanto, la energía del pico K_α será

$$E(K_\alpha) = E_K - E_L = h\nu_{(K_\alpha)} \quad (2.14)$$

con $\nu_{(K_\alpha)}$ la frecuencia del pico observado. Las transiciones deben cumplir las reglas de selección entre estados electrónicos ψ_{nlm} y $\psi_{n'l'm'}$, siendo las dipolares ($\Delta l = \pm 1, \Delta j = 0, \pm 1$) las más probables.

Se debe notar que a pesar de que haya excitación de un e^- , el proceso de emisión de Rayos - X característicos compite con la emisión de electrones Auger. En este proceso, el exceso de energía aportado por el electrón incidente es transmitido a un electrón de una capa menos ligada, que es expulsado del átomo creando otra vacante. En la figura 2.9, se muestra un diagrama de la emisión de Rayos - X característicos y del efecto Auger.

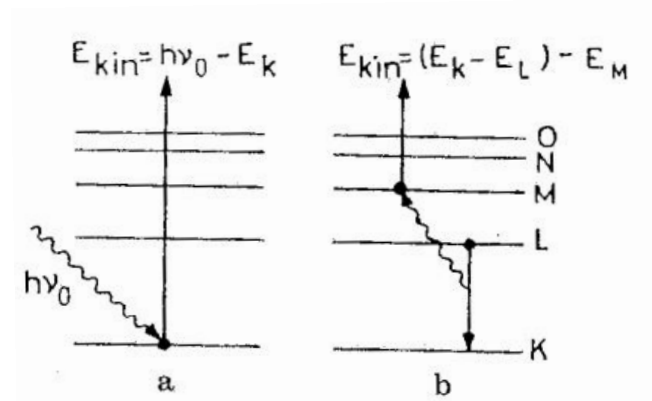


Figura 2.9: *a*: Esquema de emisión de un fotoelectrón con energía E_{kin} de la capa K . *b*: Efecto Auger con transferencia de energía $E_K - E_L$ a un e^- de la capa L . Imagen obtenida de [21].

La importancia del efecto Auger frente a los Rayos - X característicos se cuantifica con el rendimiento en fluorescencia w , que es el cociente entre la cantidad de Rayos - X emitidos y el número de huecos creados. Para elementos con $Z < 15$, w es pequeño y domina el Efecto Auger. En el caso del tungsteno ($Z = 74$), $w \approx 0,95$ en la capa K y menor en la capa L , por lo que domina la generación de Rayos - X.

2.2.2. Espectro del tubo de Rayos - X

Como se ha comentado en la sección anterior, si los e^- acelerados en el tubo de Rayos - X son lo suficientemente energéticos como para ionizar el material presente en el cátodo, el espectro del tubo tendrá picos de Rayos - X característicos y un continuo de radiación de frenado.

En la figura 2.10, se muestra el espectro típico de un tubo de Rayos - X con ánodo de Wolframio. Para el voltaje de 100 kV, se observan los picos característicos más intensos del W: $K\alpha_1$, $K\alpha_2$ y $K\beta_1$ (ver Anexo .1). Si la energía de los electrones no fuese suficiente para ionizar la capa K del W ≈ 59 keV (ver apéndice .1), sólo se observaría el continuo de bremsstrahlung y no habría presencia de los picos de Rayos - X característicos.

A menores voltajes, la energía de los electrones acelerados es menor y la máxima energía de los Rayos - X emitidos disminuye. Además, el continuo de bremsstrahlung aumenta en intensidad con la energía, en concordancia con (2.9).

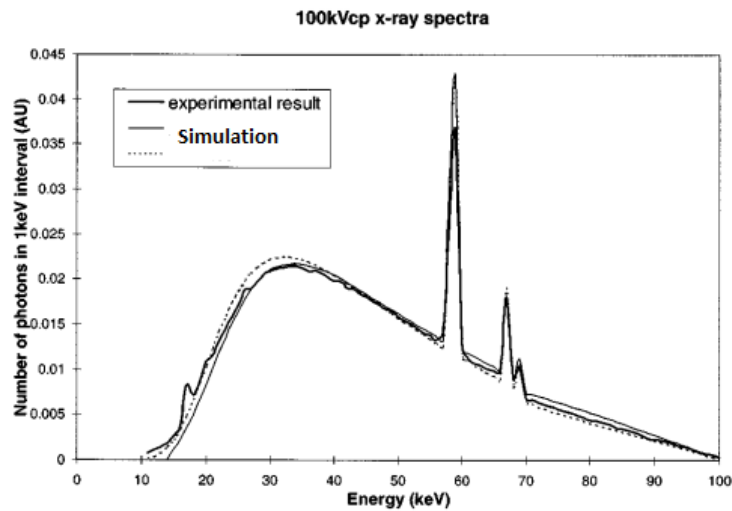


Figura 2.10: Espectro típico de un tubo de Rayos - X con ánodo de Wolframio a voltajes de 100 kV. *Imagen obtenida de [22].*

Efecto del filtro

El filtro es una herramienta habitual en los tubos de Rayos - X convencionales y modifica el espectro reduciendo la intensidad de los fotones menos energéticos.

Los tubos convencionales suelen tener un filtro metálico situado posteriormente al ánodo. A energías de fotones de $\lesssim 200$ keV, el efecto fotoeléctrico suele ser la interacción dominante con $\sigma_f \propto E_\gamma^{-3,5}$, lo que provoca una atenuación notable en estas energías. Los materiales de filtración más comunes son el cobre, aluminio, estaño y plomo [19]. Mientras que los materiales con mayor Z filtran el espectro más que aquellos con menor número atómico, también generan discontinuidades en el espectro a las energías de ligadura de los e^- debido a la emisión de Rayos - X característicos del blindaje por el haz de fotones (fluorescencia de Rayos - X). Por otro lado, aquellos filtros con menor Z sólo suavizan el espectro sin presentar discontinuidades por la menor energía de ligadura de los e^- atómicos.

En la figura 2.11 se puede observar la intensidad del espectro en función de la energía de los fotones generados. El espectro sin filtrar A , tiene mayor contribución del continuo de bremsstrahlung a menores energías, donde la sección eficaz es mayor, como se vio en (2.12). A medida que se van aumentando los filtros, hay una atenuación notable de los fotones de menor energía y en menor medida de los de mayor energía. Aunque no se muestran en la imagen, las líneas de Rayos - X característicos K del tungsteno se verían también en los espectros filtrados con menor intensidad cada vez.

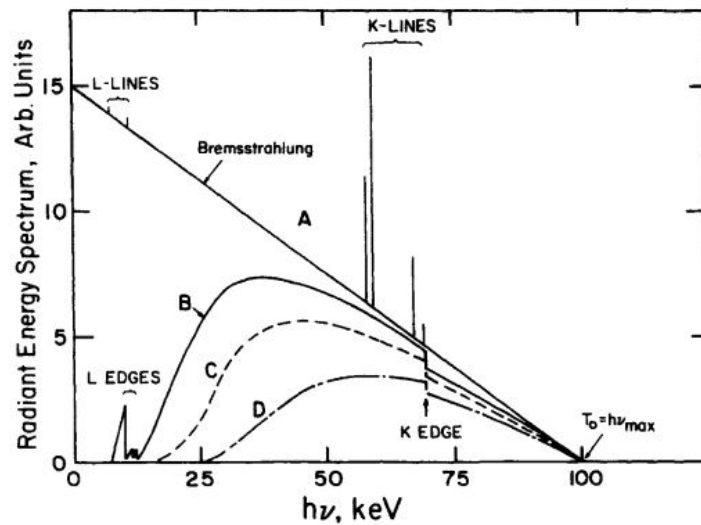


Figura 2.11: Efecto del filtrado en un tubo de Rayos - X de 100 kV y ánodo de tungsteno. A: espectro sin filtrar. B, C, D: espectros con filtraciones cada vez mayores. Imagen obtenida de [19].

Influencia del ánodo

Como ya se ha mencionado, la mayor parte de la energía de los electrones incidentes es disipada en el ánodo en forma de calor. Además, el material utilizado en el ánodo influye en los Rayos - X característicos observados en el espectro y en la eficiencia de producción del espectro continuo de Rayos - X.

La eficiencia de conversión de energía eléctrica en Rayos - X del tubo es el cociente entre la energía emitida en forma de Rayos - X y la energía total aportada al ánodo. La eficiencia η es proporcional a Z y aumenta con el voltaje del tubo V . De forma aproximada [21], esta puede expresarse como

$$\eta \approx 10^{-6} \cdot Z \cdot V \quad (2.15)$$

donde V está expresado en kV.

En esta aproximación para un ánodo de tungsteno y 150 kV, $\eta \approx 1\%$, que está en concordancia con lo comentado en la sección 2.1.2.

Además de tener un número atómico alto para conseguir una mayor eficiencia, el ánodo debe ser capaz de soportar altas temperaturas sin alterar la producción de Rayos - X. El tungsteno tiene un punto de fusión muy elevado [23], de 3687 K que junto con el hecho de tener un alto número atómico, lo convierte en un material adecuado para el ánodo.

Otra consideración a tener en cuenta de la emisión de Rayos - X por el tubo es el Efecto talón (*heel effect*). Debido a la geometría de los tubos, el ánodo suele estar inclinado respecto a la ventana de salida del tubo y también respecto al haz de electrones, como se ve en la imagen 2.8. Los electrones impactan en el ánodo en una zona denominada punto focal. Debido a la inclinación, la atenuación de los Rayos - X generados en un mismo punto del ánodo será mayor para los fotones emitidos hacia la izquierda de la ventana según la figura, ya que deben recorrer

una mayor distancia del ánodo y son más atenuados según (2.6).

Este efecto provoca que la emisión de Rayos - X no sea homogénea a la salida del tubo, provocando que haya menos fotones para una energía dada en la zona izquierda respecto a la zona derecha de la ventana.

Efecto del voltaje

El voltaje V del tubo determina la máxima energía de los Rayos - X generados y, por tanto, el espectro de Rayos - X se ve modificado por el voltaje. Esto es debido a que la diferencia de potencial aplicada da la máxima energía de los electrones que impactan en el ánodo y consecuentemente la mayor energía que estos pueden perder en el proceso.

Como la producción del continuo de radiación de frenado aumenta con la energía de los e^- (ver 2.7) el V aplicado aumenta la producción de radiación de frenado y consecuentemente la eficiencia de Rayos - X (2.15) aumentando el área del espectro. Este efecto se puede observar en la figura 2.12. La parte menos energética del espectro indica que hay presencia de filtración en el tubo.

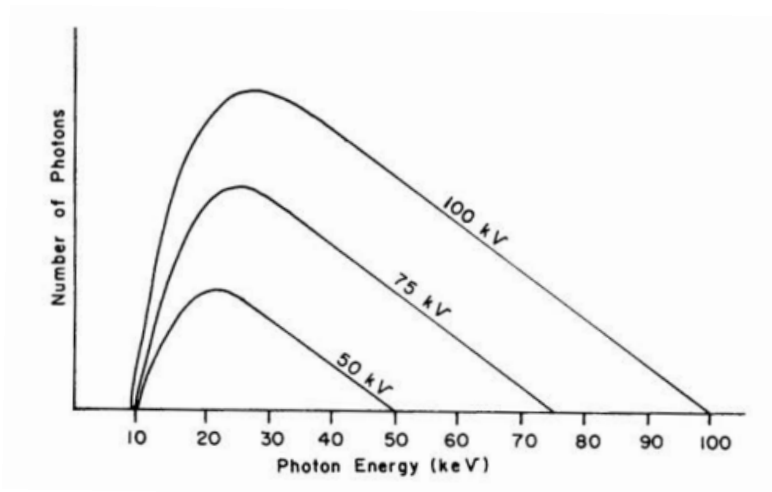


Figura 2.12: Efecto del voltaje en el espectro continuo del tubo. *Imagen obtenida de [24]*

Energía efectiva

La penetración en un material de los Rayos - X generados por el tubo es un parámetro importante a tener en cuenta. A esto se suele referir como calidad del haz de Rayos - X.

La variedad de energías del espectro del tubo hace que la atenuación sea diferente a cada energía. La penetración media del haz, por tanto, vendrá dada por una energía entre el mínimo y el máximo del espectro. Este valor se conoce como energía efectiva del haz y es aquella energía para la cual un haz monoenergético perdería la mitad de su intensidad I a la misma distancia t que el espectro real. De la relación (2.6), esto sucede para un valor $\mu t = \ln 2$.

La energía efectiva depende de la forma del espectro y, por tanto, de la filtración y voltaje. Suele ser de entre un 30 y 40 % de la energía máxima del espectro, [24]. La figura 2.13 muestra estos

valores para dos voltajes distintos.

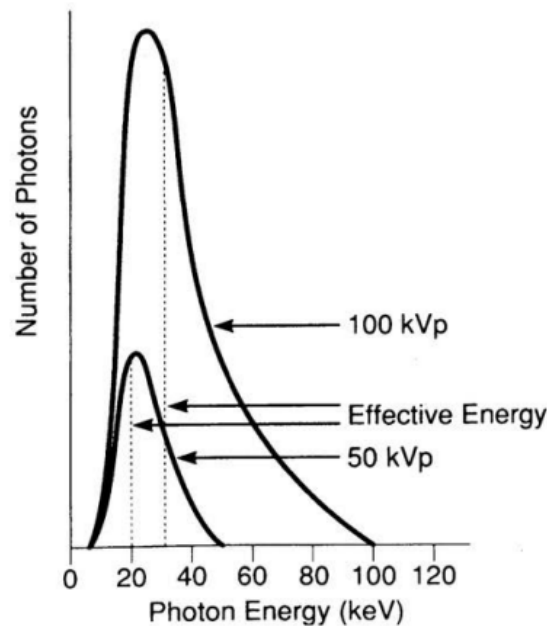


Figura 2.13: Valores de energía efectiva para voltajes de 50 y 100 kV. *Imagen obtenida de [24].*

2.2.3. Tubos de Rayos - X en investigación preclínica

Como ya se ha comentado, la investigación preclínica de radioterapia en cultivos celulares y pequeños animales es vital para el mejor entendimiento del comportamiento de células y tejidos frente a radiaciones ionizantes, pudiendo así mejorar y/o optimizar los tratamientos de radioterapia en seres humanos.

Hoy en día, se utilizan varios tipos de irradiadores para este tipo de investigaciones: aceleradores lineales, sincrotrones, ciclotrones o irradiadores con fuentes radiactivas de ^{137}Cs o ^{60}Co y tubos de Rayos - X [25]. De estas posibles opciones, la facilidad de uso, su reducido tamaño, además de su menor coste son las principales razones para la utilización de los tubos de Rayos - X y los irradiadores gamma frente a los aceleradores. Por otro lado, las fuentes gamma tienen cada vez más limitaciones de uso por el endurecimiento de las regulaciones en el transporte y en el uso seguro de fuentes radiactivas de alta actividad [26], lo está provocando que cada vez más investigadores utilicen irradiadores de Rayos - X en su lugar [27].

Los irradiadores de Rayos - X suelen estar compuestos por un tubo de Rayos - X de alto voltaje $\gtrsim 150$ keV, una plataforma para la colocación de muestras y/o pequeños animales y una estructura exterior con un blindaje adecuado para cumplir con las medidas de protección radiológica. En la figura 2.14, se observa un ejemplo de prototipo de irradiador de Rayos - X [14] desde varias perspectivas.

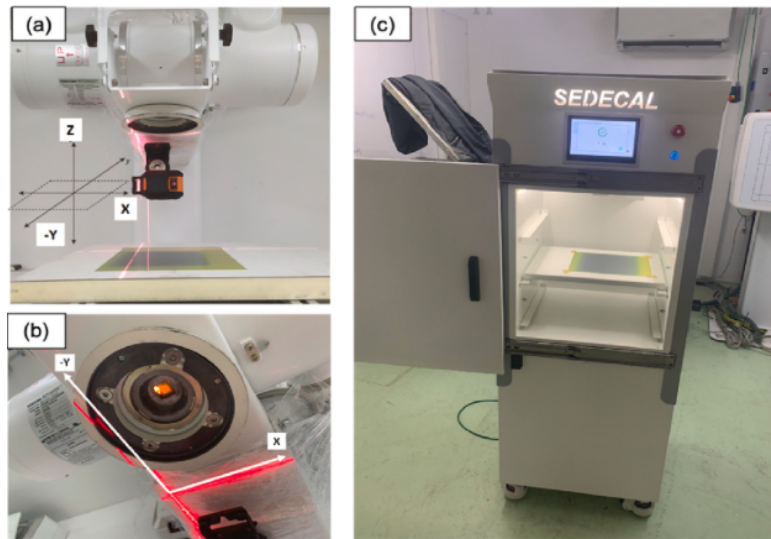


Figura 2.14: Prototipo de irradiador de Rayos - X propuesto en [14]. En *a* y *b* se ve el tubo desde el interior del gabinete. En *c* se observa el irradiador desde el exterior con su estructura.

2.2.4. Regulaciones en radioprotección

La radiación ionizante es aquella con energía suficiente para ionizar los átomos presentes en el cuerpo humano, pudiendo provocar cambios a nivel celular. Los Rayos - X pertenecen al grupo de las radiaciones ionizantes y es necesario cumplir con el sistema de protección radiológica para evitar efectos no deseados en el cuerpo humano.

Los efectos de la radiación ionizante en tejidos, se pueden clasificar según su naturaleza en estocásticos y deterministas. Los efectos estocásticos no tienen un umbral de dosis a partir del cual se observen efectos dañinos en el tejido humano, mientras que los deterministas (dosis mayores) sí lo tienen.

Por ello, no existe un nivel de dosis que se considere no dañino y la protección radiológica se basa en prevenir los efectos deterministas y reducir hasta donde sea razonablemente alcanzable los efectos estocásticos, lo que se conoce como principio ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*) para establecer sus regulaciones. En España, las regulaciones las establece el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) siguiendo las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP).

El CSN establece unos límites de dosis efectiva y equivalente (ver sección 2.3.2) anuales para las personas según su clasificación en trabajadores expuestos y público general que se muestran en la tabla siguiente.

Personal	Dosis efectiva	Dosis equivalente	
Trabajador expuesto	20 mSv	Cristalino	100 mSv promediados en 5 años consecutivos ó 50 mSv en un año
		Piel	500 mSv/cm ²
		Extremidad	500 mSv
Público	1 mSv	Cristalino	15 mSv
		Piel	50 mSv/cm ²
		Extremidad	-

Cuadro 2.1: Límites de dosis efectivas y equivalentes anuales para trabajadores y para el público general

Además, si se considera que la dosis efectiva en un lugar determinado puede sobrepasar el límite para el público general (1 mSv), es necesario señalar y clasificar esta zona en función de si es zona vigilada ($1 < \text{Dosis} < 6$ mSv) o zona controlada ($\text{Dosis} > 6$ mSv), como se detalla en la tabla 2.2. Las zonas con < 1 mSv anuales son no vigiladas y las tasas deben ser $\leq 0,5$ $\mu\text{Sv/h}$.

Zona	Límite dosis	Tasa dosis ($\mu\text{Sv/h}$)
Vigilada	6 mSv	0,5 – 3
Controlada	Permanencia libre: 20 mSv	< 10
	Permanencia limitada: 20 mSv	$< 10^3$
	Permanencia reglamentada: 20 mSv	$< 10^5$
	Acceso prohibido: 20 mSv	$\geq 10^5$

Cuadro 2.2: Límites de dosis efectivas y tasa de dosis según las zonas

Las zonas se establecen en función de la dosis total que recibiría una persona trabajando en la totalidad de su jornada laboral (8h) durante todo un año oficial (~ 1920 h), por lo que son valores conservativos. En las zonas controladas y vigiladas el público general no puede acceder sin una causa justificada como puede ser un examen médico.

En estos espacios, se debe aplicar un control radiológico ambiental con limitación de acceso a trabajadores autorizados, delimitación y señalización de las zonas y el uso de la dosimetría adecuada en cada caso.

El caso de interés en este trabajo es el de protección radiológica que debe cumplir un tubo de Rayos - X de 150 keV utilizado en investigación, que tiene riesgo de irradiación externa. Con el fin de que pueda ser usado frecuentemente como un irradiador preclínico, interesa que el blindaje del tubo sea el suficiente como para que los trabajadores expuestos puedan utilizarlo en zonas de permanencia libre.

2.3. Fundamentos de radioterapia

La radioterapia es una de las principales terapias en el tratamiento del cáncer, llegando a aplicarse a cerca de la mitad de los pacientes que sufren cáncer en algún momento de su enfermedad [28]. El objetivo principal de la radioterapia es la obtención de un equilibrio adecuado entre la probabilidad de reducción del cáncer y la toxicidad provocada en el tejido sano.

El daño celular depende del tipo de partícula utilizada y su energía. Hoy en día, la mayoría de tratamientos se realizan con haces de fotones, que depositan energía a lo largo de todo su paso por el cuerpo, disminuyendo su intensidad de forma exponencial según (2.6). Otros tratamientos, utilizan haces de electrones con energías del orden del MeV, que depositan la mayor parte de su energía en unos cm de tejido y, por tanto, son adecuados para irradiaciones intraoperatorias o en superficie.

Técnicas más modernas incluyen la utilización de protones e iones. Caracterizados por depositar la mayor parte de su energía en la parte final de su rango (Pico de Bragg), permiten una mayor localización de la dosis depositada y una disminución de esta en tejido sano. Las deposiciones de dosis normalizada en función de la profundidad en agua se pueden ver en la figura 2.15.

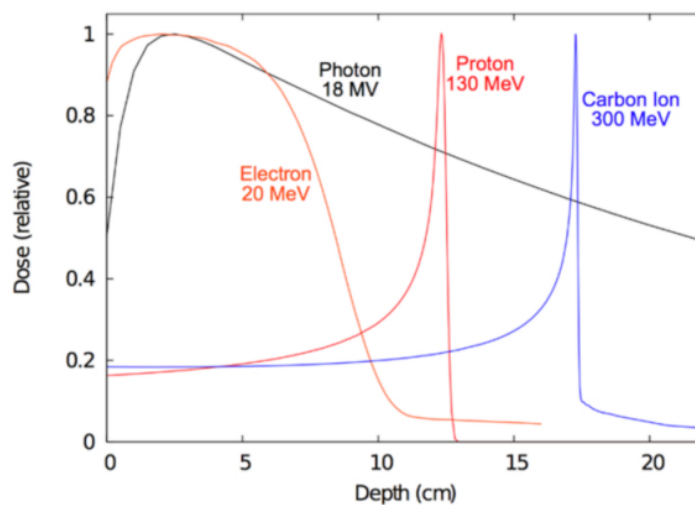


Figura 2.15: Dosis depositada normalizada en función de la profundidad en agua para fotones, electrones, protones e iones de carbono. *Imagen obtenida de [29].*

En las últimas décadas, se ha normalizado el uso de planificaciones realizadas en 3D con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y técnicas modernas como la terapia de arco modulada (VMAT) para la reducción de la dosis en tejido sano [30]. Estos avances técnicos, junto con tratamientos fraccionados (la reparación del ADN en tejido sano es mayor que en células cancerígenas [30]) y la administración de una dosis y tasa de dosis adecuadas según el órgano o tejido a tratar, forman parte de la búsqueda continua para disminuir de la toxicidad en tejido sano y tener un control tumoral adecuado.

2.3.1. Radioterapia FLASH

En los últimos años, ha aparecido un novedoso y prometedor método de radioterapia: la radioterapia FLASH. Este método, caracterizado por sus altas tasas de dosis (≥ 40 Gy/s), se ha observado que genera una menor toxicidad en tejido sano en comparación con las tasas convencionales en radioterapia para una misma dosis total administrada.

El uso de altas tasas de dosis FLASH es de varios órdenes de magnitud mayores que las tasas utilizadas en radioterapia convencional ($\leq 0,025$ Gy/s). Mientras que un aumento de la tasa de dosis en el orden de magnitud de la radioterapia convencional genera un mayor daño al tejido sano (ver 2.4.1), para tasas FLASH la toxicidad se ve disminuida incluso sin necesidad del fraccionamiento [7] y se mantiene un control tumoral similar al obtenido en tasas convencionales.

El efecto diferencial de las altas tasas de dosis frente a tasas convencionales fue por primera vez estudiado en 1959 por Dewey and Boag [31] en bacterias. Aun así, no fue hasta 2014, con el artículo de Favaudon et al. [2], cuando creció notablemente el interés por su posible aplicación en radioterapia, [32]. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios que respaldan los beneficios de la terapia FLASH, como los realizados en tejidos de animales [8, 9, 10]. Además, en 2019, se realizó con éxito el primer tratamiento de cáncer en humanos utilizando terapia FLASH [11], logrando la desaparición del tumor y unas menores reacciones adversas en el tejido sano.

Los efectos de la terapia FLASH se han observado para dosis totales de ≥ 10 Gy en tiempos de irradiación del orden de ~ 100 ms, [32], aunque también hay evidencias de beneficios por debajo de esta dosis [2]. Esto implica un cambio notable frente a la radioterapia convencional, que utiliza dosis fraccionadas de ≈ 2 Gy a lo largo de varios minutos de irradiación.

Como se comentó en la sección 1.1, las tasas FLASH se han alcanzado utilizando aceleradores lineales de electrones y protones, así como Rayos - X generados en sincrotrones o con tubos de Rayos - X. La creciente necesidad de dilucidar los mecanismos biológicos bajo el efecto FLASH (ver 2.4.3), ha aumentado en los últimos años la adaptación de tubos de Rayos - X para llegar a dosis FLASH, que tienen una mayor facilidad de uso y disponibilidad.

2.3.2. Dosimetría

En esta sección se van a explicar algunos conceptos físicos relevantes en dosimetría y, posteriormente, la base del funcionamiento del detector dosimétrico utilizado en este trabajo, las películas radiocrómicas (RCF) y el método escogido para obtener las dosis (método de los tres canales).

Alcance

El alcance o rango de una partícula, da una medida de la distancia a la que pierde la totalidad de su energía al atravesar un material. Se suele utilizar el alcance medio, definido como la distancia a la que la intensidad del haz se reduce a la mitad.

Debido a la naturaleza de las interacciones de los fotones, muy diferentes a las partículas cargadas, su alcance medio no puede ser entendido como la pérdida de energía según se atraviesa el

material, si no como una medida de atenuación. Las partículas cargadas, como pierden energía de forma paulatina por interacciones culombianas, sí tienen dicha definición de rango.

En el caso de los electrones energéticos, los grandes cambios de dirección que sufren, les lleva a recorrer una distancia total considerablemente mayor la distancia recorrida en su dirección inicial, por lo que se suele definir el rango proyectado como una extrapolación de la parte lineal de su absorción. Para protones e iones, el alcance medio sí está bien definido al tener menores desviaciones por sus mayores masas.

La figura siguiente muestra el rango extrapolado en electrones R_e , el rango medio de partículas α , R_α y de γ , R_γ .

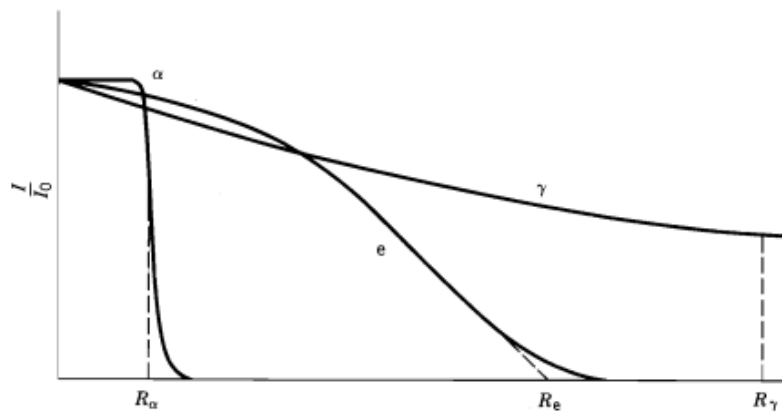


Figura 2.16: Intensidad transmitida al atravesar un material de grosor t por haces de diferentes partículas. En la imagen se representan los diferentes rango definidos. *Imagen obtenida de [17].*

PDD

El porcentaje de dosis en profundidad o PDD (*Percentage Depth Dose*), representa la deposición de energía (y consecuentemente dosis) en función de la profundidad para un haz de partículas determinado a lo largo del eje central del haz. Por tanto, representa la atenuación del haz en la materia y se da como un porcentaje normalizado a la dosis máxima. Para haces del mismo tamaño, su valor depende del tipo de partículas que conforman el haz, su energía, la distancia fuente - material y el tipo de material.

En la figura 2.15, se muestra la PDD para diferentes partículas. Mientras que protones e iones depositan la mayor parte de la dosis al final de su rango, en el pico de Bragg y los electrones depositan la mayor parte de su dosis en un grosor pequeño. La PDD para fotones a diferentes energías, de interés en este trabajo, se puede observar en agua para varias energías en la figura 2.17 para una distancia a la fuente (SSD) de 100 cm. Primero se observa una zona de *build up* de dosis a distancias cercanas y una atenuación exponencial posterior. Para las mismas condiciones experimentales, un aumento de la energía provoca el desplazamiento del punto de deposición máxima a distancias mayores.

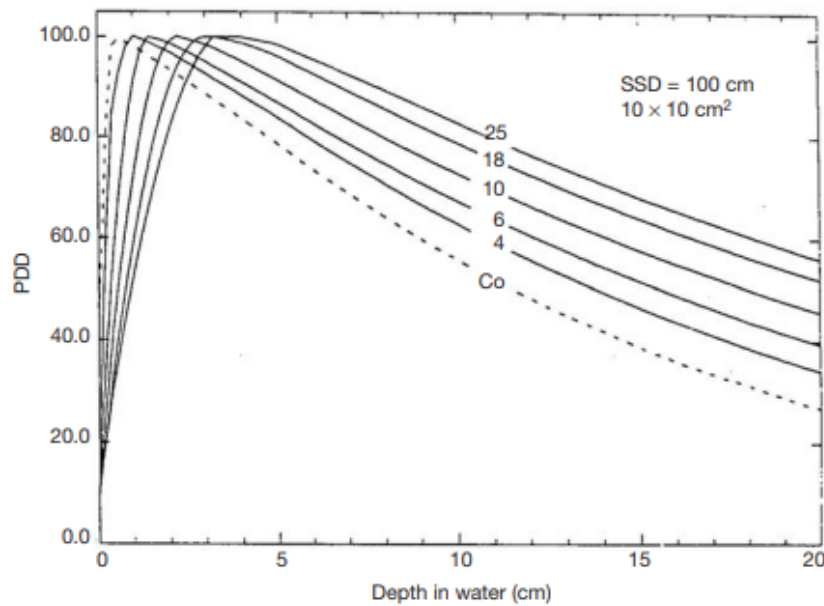


Figura 2.17: PDD en agua para rayos γ de ^{60}Co (1,17 y 1,33 MeV) y de Rayos - X de entre 4 y 25 MeV a una distancia fuente - material de 100 cm. *Imagen obtenida de [33].*

La PDD está definida a lo largo del eje central del haz de radiación, mientras que el eje clínico se define a lo largo de la normal a la superficie. Si el haz incide de forma perpendicular al material, el eje central y clínico coinciden. Por otro lado, si el haz incide de forma oblicua en el material, el eje central del haz no coincide con el eje clínico, como se ilustra en la imagen 2.18.

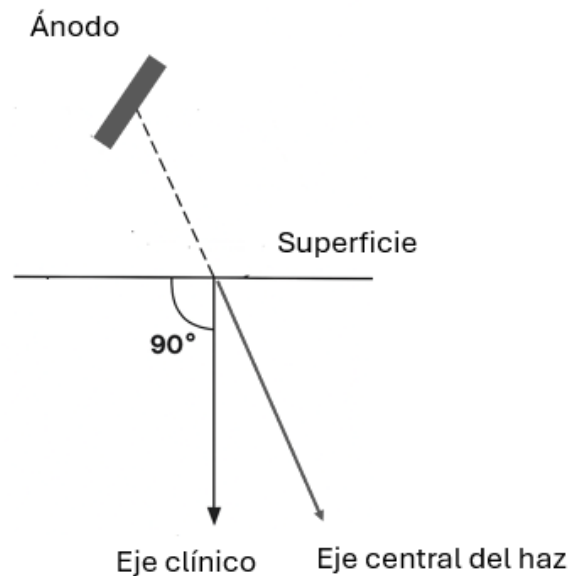


Figura 2.18: Esquema del eje clínico y eje central de un haz de Rayos - X incidente desde el ánodo.

Equilibrio electrónico

El equilibrio electrónico se cumple cuando en un volumen determinado V , por cada partícula cargada de un tipo y energía determinados entrante, sale otra con las mismas características (tipo y energía).

En el caso de una fuente de radiación neutra que irradia de forma externa y uniforme al volumen V , si se considera otro volumen v en el interior de V ambos homogéneos, las partículas cargadas secundarias se generan de forma uniforme en V . Si el rango de los electrones en V es menor que la distancia entre las superficies de V y v , entonces las partículas secundarias cargadas depositan toda su energía en su interior y habrá condiciones de equilibrio electrónico en v , [19]. Esto se puede observar en la figura 2.19 y es el caso de interés en este trabajo como se comentará en la sección 3.3.

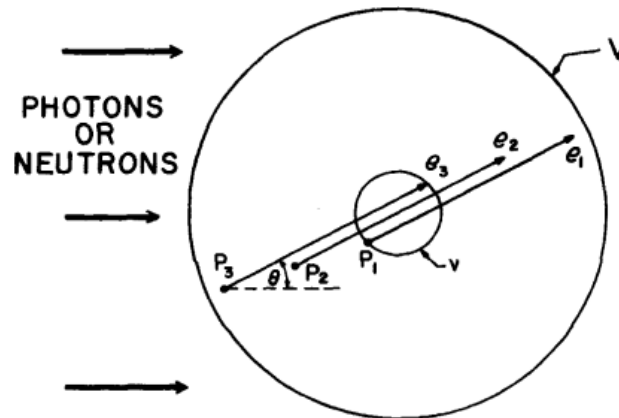


Figura 2.19: Condición de equilibrio electrónico en el volumen v por una fuente neutra externa y uniforme. *Imagen obtenida de [19]*

Dosis efectiva y equivalente

El daño biológico de la radiación ionizante no sólo depende de la cantidad de energía depositada, si no también del tipo de partícula y del tejido u órgano afectado. Por ello es necesaria la definición de dosis efectiva y equivalente.

La dosis equivalente H se define como la dosis absorbida D , multiplicada por un factor de ponderación w_R según el tipo de radiación y también se mide en Sieverts (Sv).

$$H = w_R \cdot D \quad (2.16)$$

Para las mismas dosis absorbidas por diferentes partículas, el daño biológico no es el mismo y varía según la LET (ver sección 2.4.1). Las partículas con alta LET, como neutrones e iones provocan por tanto, un mayor daño celular frente a aquellas con baja LET como fotones y electrones.

Radiación	w_R
Fotones y electrones	1
Protones y piones cargados	2
Neutrones	$\sim 2,5-20$
Núcleos de $Z > 1$	20

Cuadro 2.3: Valores de ponderación de dosis equivalente según el tipo de radiación. *Datos de [34].*

La dosis efectiva H_E se define como la suma ponderada por el factor w_T de las dosis equivalentes recibidas por cada órgano/tejido irradiado H_T . El factor w_T , representa la contribución de cada tejido/órgano a una irradiación a cuerpo completo, por lo que $w_{T,i} < 1$ y $\sum_i w_{T,i} = 1$.

$$H_E = \sum_i w_{T,i} \cdot H_T \quad (2.17)$$

Esta cantidad, también medida en Sv, está referida a los efectos estocásticos de la radiación (ver 2.4.2) para la que no se tiene en cuenta la variabilidad genética de la población.

Tejido / Órgano	w_T
Médula ósea, pulmones, mamas, colon, estómago	0.12
Gónadas	0.08
Tiroides, esófago, hígado, vejiga	0.04
Cerebro, piel, superficie ósea, glándulas salivales	0.01
Tejidos restantes	0.12

Cuadro 2.4: Valores de ponderación de dosis efectiva. *Datos de [34].*

Películas radiocrómicas

Las películas radiocrómicas o *Radiochromic Films (RCF)*, son ampliamente utilizadas para dosimetría en radioterapia por su precisión en un amplio rango de dosis y consecuentemente su amplia aplicabilidad [35].

Se trata de un tipo de detector cuya interacción con la radiación ionizante provoca un cambio de color en la película. Las películas, permiten medir la cantidad de dosis de radiación y tienen una resolución espacial del orden de los $\sim 10 \mu\text{m}$. El hecho de que la dosis absorbida por la película sea proporcional a la energía perdida por el haz de radiación y que las películas se coloreen ante las irradiaciones, permite su utilización como dosímetro.

Suelen estar formadas por una capa de material activo y tinta que tras un proceso de polimerización genera un cambio de color a un tono azulado ante la radiación incidente. El material activo se suele encontrar recubierto de una capa más gruesa de poliéster por uno u ambos lados.

Las películas desarrolladas por Ashland (Ashland Speciality Ingredients, Bridge Water, NJ, USA) son típicamente utilizadas en radioterapia y están diseñadas para que su comportamiento

ante la radiación sea similar al del tejido humano y así poder hacer dosimetría de precisión con aplicabilidad en radioterapia. En este trabajo se utilizan las películas EBT-4 de Ashland, caracterizadas por su comportamiento óptimo en dosis de 0,2 – 10 Gy y particularmente adecuadas para dosimetría de fotones con una respuesta casi independiente de la energía rangos desde 100 keV hasta varios MeV [36]. Tienen una capa activa de 28 μm recubierta por dos capas de políester de 125 μm , como se muestra en la figura 2.20.

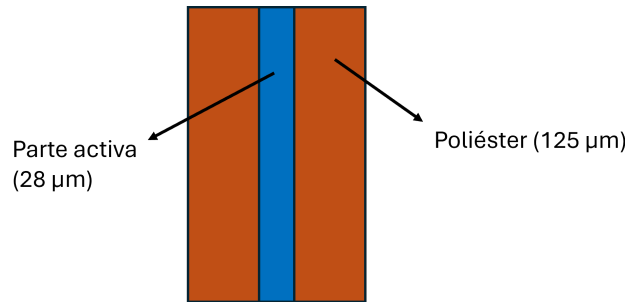


Figura 2.20: Películas radiocrómicas Ashland EBT-4.

La dosimetría está basada en la relación entre el color de la película post-irradiación y la dosis absorbida. El método más común es la utilización de un escáner a color (RGB) que permita obtener la densidad óptica en cada punto de la película, junto con la realización de una curva de calibración dosis - densidad óptica que permita obtener la dosis en cada punto y por cada canal $X = R, G, B$ de la película.

La densidad óptica (OD), es una medida de la absorción de la radiación incidente por un medio absorbente y se define como

$$OD = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (2.18)$$

donde I_0 es la intensidad detectada sin la presencia del medio absorbente, e I es la intensidad detectada en presencia del medio. Para medidas con escáner, la intensidad detectada se traduce en un valor PV en escala de grises por cada píxel. En el caso de un escáner de 48 bit (16 bit por canal), se tienen entre 1 y 65535 valores de gris por canal, donde 65535 marca la ausencia de medio absorbente (blanco) y 1 absorción total (negro). Por tanto, en este tipo de escáner y para un canal X,

$$OD_X = \log_{10} \left(\frac{65535}{PV_X} \right) \quad (2.19)$$

Obtenidos los valores de OD_X , a partir de datos experimentales de calibración de dosis D_i conocidos con densidades ópticas $(OD_X)_i$ por canal, $\{D_i, OD_X(D_i)\}$, se pueden ajustar los datos a una función analítica $OD_X(D)$. En este caso, se usará una función racional [37] del tipo

$$OD_X(D) = -\log \left(\frac{a_X + b_X D}{c_X + D} \right) \quad (2.20)$$

Invirtiendo la función (2.20), se puede obtener la dosis como $D = OD_X^{-1}(D)$, obteniendo

$$D_X(OD_X) = \frac{c_X 10^{-OD_X} - a_X}{b_X - 10^{-OD_X}} \quad (2.21)$$

Método de los tres canales

A pesar de que la dosis no debería depender del canal X , en la práctica, variaciones en el grosor de las películas, ruido en el escáner u artefactos (como polvo) en el análisis lleva a obtener tres valores de dosis D_R, D_B, D_G diferentes para cada canal [35, 37, 38].

En la técnica de los tres canales [37, 38], con el fin de minimizar las variaciones de dosis en cada canal, se pretende diferenciar entre los valores OD_X estrictamente dependientes de la dosis, OD_X^D y aquellas perturbaciones independientes de la dosis, $\Delta(OD)$. Así, la densidad óptica se puede expresar como

$$OD_X(D) = OD_X^D(D) \cdot \Delta(OD) \quad (2.22)$$

y, por tanto

$$D_X = OD_X^{-1} (OD_X^D \cdot \Delta(OD)) \quad (2.23)$$

Minimizando la diferencia entre el cuadrado de las dosis D_X con respecto a las perturbaciones $\Delta(OD)$

$$\frac{d}{d \Delta(OD)} \sum_{i \neq j} (D_{X_i} - D_{X_j})^2 = 0 \quad (2.24)$$

se encuentra la perturbación minimizada $\Delta(OD)_{avg}$ que puede aplicarse a (2.23) para obtener la dosis optimizada por canal. La dosis optimizada común D_{avg} se calcula después como la media de las dosis

$$D_{avg} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 OD_{X_i}^{-1} (OD_{X_i}^D \cdot \Delta(OD)_{avg}) \quad (2.25)$$

La dosis no uniforme depositada en las películas hace necesario que esta se tenga que obtener en cada píxel (i, j) , por lo que se calcula $D_{avg}(i, j)$ en cada punto.

2.4. Efectos biológicos de la radiación ionizante

La interacción de un haz de partículas con el medio provoca la transferencia de energía (deposición de dosis). Esto puede llevar a la excitación e ionización molecular, siendo la ionización el efecto más relevante a nivel biológico y el que se tendrá en cuenta en esta sección.

Estos efectos a nivel molecular, provocan cambios biológicos en el cuerpo humano dependiendo

en gran medida de la dosis absorbida y, consecuentemente, del tipo de partícula y su energía. Las alteraciones a nivel biológico pueden ser reparadas por el organismo, o afectar negativamente al mismo provocando la inmediata aparición de enfermedades o de alteraciones genéticas a medio o largo plazo.

2.4.1. Daño celular

A pesar de que la radiación ionizante altera también a proteínas, grasas, hidratos y otro tipo de moléculas, la más sensible a nivel de daño celular es el ADN.

El ADN, localizado en su mayoría en el núcleo celular, contiene información genética y permite a los organismos vivos crecer y desarrollarse. En función del origen del daño en el ADN, se diferencia entre:

- Acciones directas: la partícula cargada interacciona directamente con el ADN ionizándolo o excitándolo. Provocan efectos más dañinos que los indirectos con posibles roturas dobles del ADN (más difíciles de reparar).
- Acciones indirectas: la partícula cargada interacciona con otras moléculas de la célula, como el H_2O , ionizándola y produciendo radicales libres que interaccionan con el ADN produciendo roturas simples.

A mayor cantidad de dosis, el daño al ADN es mayor y aumenta la probabilidad de provocar efectos a nivel de órganos y/o tejidos (sección 2.4.2). Una exposición a cuerpo completo de 2 Gy, provocaría la muerte del 50 % de la población y entre 6 – 10 Gy sería fatal para la mayoría de la población si no reciben tratamiento médico [30].

Además de la dosis total, el daño celular depende de otros factores que se explican en esta sección.

Efecto de la tasa de dosis

El aumento de la tasa de dosis aumenta el daño celular en rangos típicos de radioterapia convencional ($\leq 0,025$ Gy/s). Esto es debido a que dificulta la reparación y aumenta los daños producidos en las células.

En la figura 2.21, se puede observar la fracción de células de melanoma humano que han sobrevivido en función de la dosis (curva de supervivencia), tras ser irradiadas a diferentes tasas. Se observa que en los rangos típicos usados en radioterapia, para llegar un porcentaje de supervivencia del 10 %, la dosis total que hay que irradiar es mayor a bajas tasas que a alta tasa. En la figura, se han dibujado también las curvas para las cuales hay reparación total de la célula y no hay ninguna reparación.

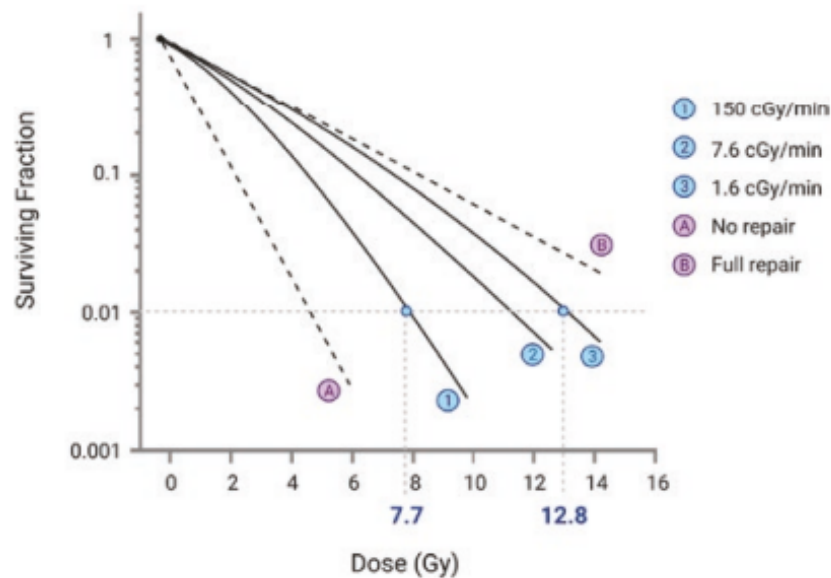


Figura 2.21: Curva de supervivencia en células de melanoma humanas a diferentes tasas de dosis típicas. *Imagen obtenida de [30].*

Efecto de LET

La transferencia lineal de energía o LET (L_{Δ}) es la cantidad depositada de energía en el medio por unidad de longitud y es un concepto parecido al poder de frenado S por pérdidas colisionales (2.8). Este concepto se aplica a partículas cargadas y no coincide con S , ya que no considera la energía transferida que no es depositada localmente. Se define como

$$L_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dx} \right)_c - \left(\frac{dE}{dx} \right)_\delta \quad (2.26)$$

donde $(dE/dx)_\delta$ es la pérdida de energía cinética promedio en electrones con energía suficiente para ionizar otros átomos, lo que se conoce como rayos δ .

Los electrones y los Rayos - X pertenecen al tipo de radiaciones que provocan una baja LET frente a protones e iones, que tienen una deposición de energía más localizada. Para una misma dosis absorbida, por tanto, el daño celular es mayor en partículas de alta LET. A pesar de que es un concepto no estrictamente definido en fotones, que son las partículas de interés en este trabajo, sí se debe tener en cuenta por los electrones generados por interacciones de los Rayos - X con la materia. En la figura 2.22, se esquematizan los daños mayores provocados por radiación de alta LET en el ADN, que pueden generar daños más complejos que a baja LET.

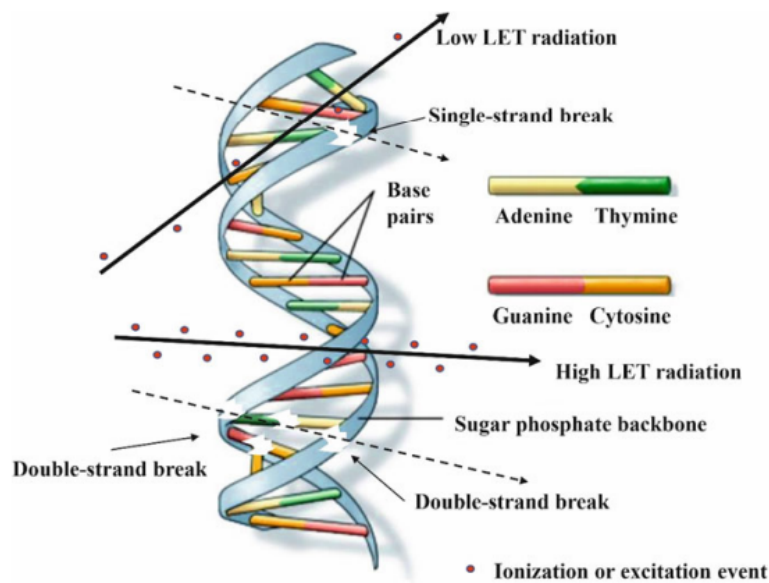


Figura 2.22: Daño al ADN según el LET. La radiación de baja LET produce menos ionizaciones (puntos rojos) en el mismo espacio que a alta LET con posibilidad de generar rupturas dobles. *Imagen obtenida de [39].*

Radiosensibilizadores y radioprotectores

Los radiosensibilizadores son elementos que potencian el efecto de la radiación ionizante a nivel celular, aumentando su probabilidad de interacción con el ADN. Los radioprotectores hacen el efecto contrario neutralizando los radicales libres, disminuyendo la interacción con el ADN y aumentando la supervivencia celular.

La presencia de oxígeno es el principal radiosensibilizador. A mayores dosis, el efecto de la oxigenación frente a la falta de oxígeno (anoxia) es aún más notable. En la figura 2.23, se muestran las curvas de supervivencia en varias muestras de tumores irradiados bajo condiciones de oxigenación alta y a menores oxigenaciones. Como se observa, la oxigenación favorece la muerte celular. Esto es especialmente relevante en radiación de baja LET, mientras que a alta LET la oxigenación tiene menor impacto.

Un ejemplo de radioprotectores es el grupo molecular $-SH$, que permite neutralizar los radicales libres, protegiendo el ADN frente a la radiación. El aumento de los niveles celulares de este grupo, provoca cambios en la supervivencia celular.

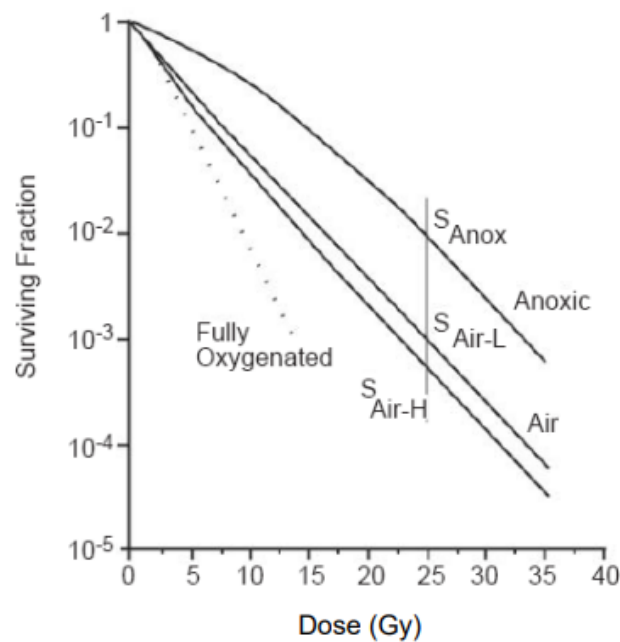


Figura 2.23: Curva de supervivencia en función de la oxigenación celular. La curva a puntos está completamente oxigenada y S_{anox} se encuentra bajo condiciones de anoxia. S_L y S_H son en presencia de oxígeno del aire. Imagen obtenida de [40].

Fraccionamiento

La división de la dosis en varias fracciones con un tiempo adecuado disminuye el daño celular debido a que se favorece la reparación celular. Como consecuencia de ello, los tratamientos de radioterapia suelen ser fraccionados en varias sesiones.

En la figura 2.24, se observa el efecto del fraccionamiento para tasas de dosis de ≈ 150 cGy/min (línea continua). A mayor número de fraccionamientos (indicados con #), hay mayor porcentaje de células que sobreviven para un mismo valor de dosis total. Para un número infinito de fraccionamientos, la parte cuadrática de la curva de supervivencia desaparece y pasa a ser lineal.

El efecto del fraccionamiento frente a una única irradiación, aumenta cuanto mayor sea la dosis total y depende del tipo de tejido irradiado. Para radiación de alta LET, este efecto tiene menor importancia ya que el daño celular es mayor y su reparación es menos probable. La figura anterior no tiene en cuenta el efecto de la oxigenación: el fraccionamiento permite la oxigenación celular, que las hace más radiosensibles, por lo que se debe establecer un compromiso entre ambos efectos.

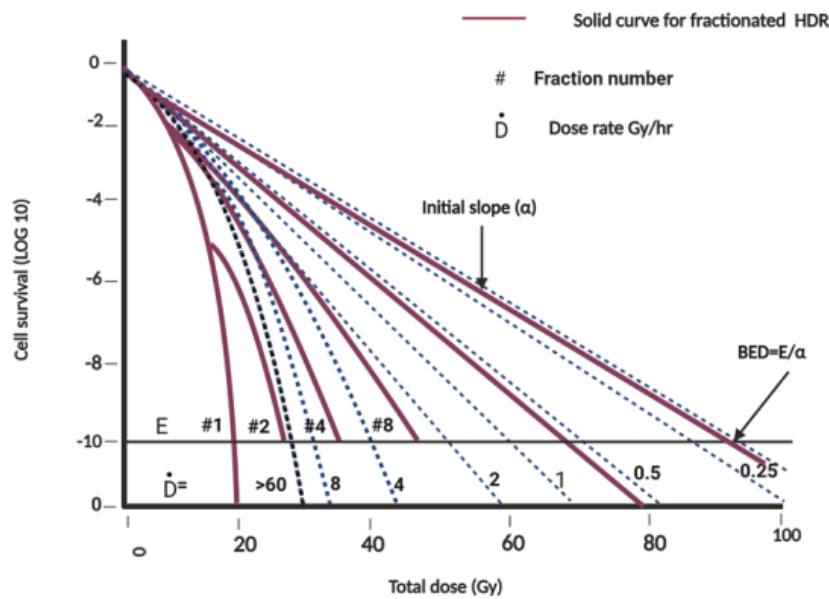


Figura 2.24: Curva de supervivencia con fraccionamiento. Se observa que aumentar el fraccionamiento implica una mayor supervivencia celular para un mismo valor de dosis (línea continua). *Imagen obtenida de [30].*

Otros factores

Además de los factores mencionados anteriormente, existen otros que influyen en el daño celular inducido por radiación:

- Temperatura: el aumento de la temperatura de un órgano o tejido aumenta su radiosensibilidad.
- Tipo de célula: de forma general, las células con más capacidad de división son más sensibles a la radiación. Entre estas están las células reproductivas o la médula ósea.
- Fase del ciclo celular: las células eucariotas tienen varias fases hasta llegar a la división celular (fase de mitosis). Dependiendo de la fase en la que se encuentren durante la irradiación, su radiosensibilidad cambia.
- Reparación de daños no letales: si las células no reciben la suficiente dosis como para tener daños letales, esta puede repararse tras un tiempo determinado y posteriormente completar el ciclo celular y dividirse. En función del tejido, la reparación celular puede ser mayor o menor, afectando esto a su radiosensibilidad.

2.4.2. Alteraciones tisulares

A nivel de los tejidos en los que intervienen un gran número de células, se observan dos tipos de efectos a la radiación ionizante según su naturaleza: efectos estocásticos y deterministas.

Efectos deterministas y estocásticos

Los efectos deterministas se manifiestan a partir de una dosis umbral, su gravedad es directamente proporcional a la dosis absorbida y están bien estudiados. Los efectos estocásticos, por su parte, suelen estar relacionados con dosis bajas ($< 0,1$ Gy), no tienen una dosis umbral para manifestarse (de aquí su carácter estadístico) y se asume que su probabilidad de aparición aumenta con la dosis. Sin embargo, los efectos estocásticos son en general difíciles de estudiar y su relación gravedad - dosis no está clara y depende de varios factores [30, 39].

A diferencia de la dificultad del estudio de los efectos a bajas dosis, los efectos a altas dosis sí han podido ser bien estudiados de los supervivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki, así como de pacientes radiológicos y se ha visto que su relación gravedad - dosis es lineal (figura 2.25). A bajas dosis, la relación del riesgo de aparición de efectos estocásticos es difícil de estudiar y se proponen varias posibles curvas.

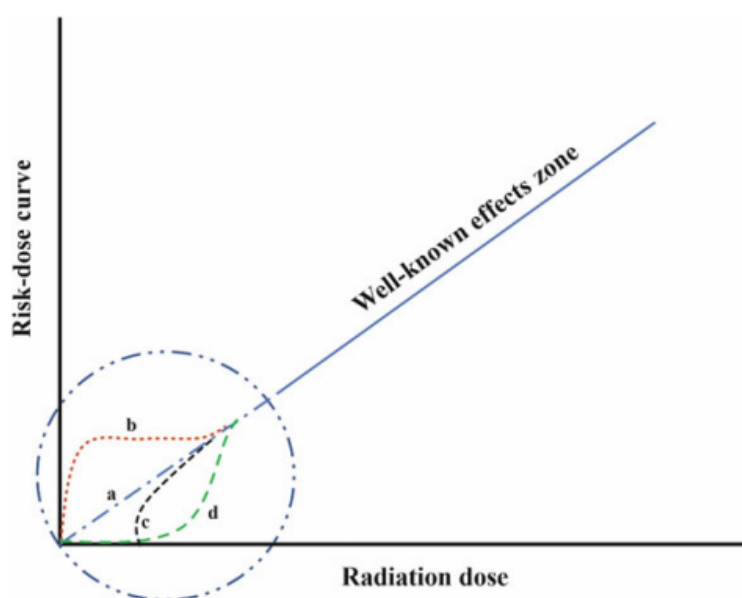


Figura 2.25: Relación gravedad - dosis. La zona lineal se debe a efectos deterministas. Las curvas a, b, c, d son posibles interpretaciones de efectos estocásticos a bajas dosis. *Imagen obtenida de [39].*

Los efectos deterministas son somáticos, es decir, se dan en el paciente irradiado, siendo los más comunes la aparición de cataratas y quemaduras en la piel de las zonas irradiadas [30]. La aparición de estos efectos puede ser inmediata o tardía según la rapidez de renovación celular del órgano o tejido y en algunos casos llega a tener un tiempo de latencia de varios años. Además, la cantidad de volumen irradiado tiene gran importancia según el órgano o tejido: mientras que en órganos como los intestinos la irradiación de una pequeña parte puede provocar su inhabilitación, otros órganos como el hígado mantienen su funcionalidad con una pequeña parte sana. Esto es de gran importancia en radioterapia y se debe tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes.

Por otro lado, los efectos estocásticos pueden ser somáticos o hereditarios. Los somáticos tienen como única consecuencia la aparición de cáncer y se ha visto que su probabilidad de aparición

aumenta con la dosis recibida para altas dosis [30, 39]. Los efectos hereditarios, por su parte, afectan a la progenie de la persona irradiada y pueden en algunos casos provocar malformaciones y enfermedades genéticas, entre otras cosas.

2.4.3. Mecanismos biológicos en terapia FLASH

La principal hipótesis que se baraja para explicar el daño reducido al tejido sano por tasas FLASH es el mayor consumo de oxígeno frente a tasas convencionales. Como se mencionó en la sección 2.4.1, la falta de oxígeno provoca una menor radiosensibilidad ya que favorece la reparación del ADN. La menor presencia de oxígeno en células cancerígenas es la razón por la que se cree que este efecto se observa únicamente en tejido sano [41] y podría ser la causa subyacente de los beneficios de la terapia FLASH.

Sin embargo, varios estudios en este campo [42, 43] sugieren que a pesar de que el oxígeno sí tiene un papel radioprotector, este no es el principal mecanismo ni la causa biológica que explica los beneficios del efecto FLASH. Consecuentemente, los mecanismos subyacentes de esta nueva terapia no están claros aún y tienen que seguir siendo investigados con estudios preclínicos.

2.5. Métodos Monte Carlo en radioterapia

Como se ha comentado previamente, el objetivo de la radioterapia es irradiar el tejido tumoral de forma efectiva, minimizando la exposición a los tejidos y órganos sanos. Para ello, se requiere un estudio dosimétrico preciso que es muchas veces difícil de realizar de forma experimental.

Diseñado en la década de 1940 por John Von Neumann y Stan Ulam, el método Monte Carlo (MC) comenzó a aplicarse en radioterapia en los años 1970 para un mejor entendimiento del transporte de la radiación y su interacción con la materia, logrando así la realización de cálculos precisos de deposición de dosis [44]. Hoy en día, la precisión del método hace que sea habitual la realización de planificaciones de tratamientos de radioterapia en hospitales utilizando *software* basado en este método.

En esta sección, se explicarán conceptos básicos para entender, a grandes rasgos, el funcionamiento de los códigos MC empleados en radioterapia y se explicarán las características relevantes del programa de simulación PENELOPE, utilizado en este trabajo.

2.5.1. Principios básicos

El método MC trata de resolver problemas complejos con métodos estocásticos mediante la generación de números de forma aleatoria. Formalmente, se incluye en este método cualquier proceso que implique el uso de números aleatorios para resolver de forma aproximada una expresión o problema matemático [45]. La razón de su uso general frente a métodos numéricos deterministas habituales, reside en que para problemas físicos complejos, con muchos grados de libertad, se convierte en el único método viable.

Los métodos MC suelen utilizar una variable aleatoria x uniformemente distribuida en el intervalo $[0, 1)$ para evaluar la distribución de probabilidad $p(x)$ por cada 'evento' o 'historia' asociada al problema matemático o fenómeno físico que se pretende modelar. Las funciones $p(x)$, previamente conocidas, dan la probabilidad de ocurrencia de la variable x . Para un número grande de eventos, las simulaciones dan resultados precisos en función de su comportamiento medio [46].

Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la naturaleza estocástica del método MC hace que los resultados se vean siempre afectados por una incertidumbre estadística asociada debido a que se simulan un número finito de eventos. Esta incertidumbre, se puede expresar a partir de la desviación típica σ y disminuye con el número de historias N generadas como $N^{-1/2}$.

En el caso concreto de su aplicación en radioterapia, se utilizan distribuciones de probabilidades de todas las posibles interacciones de las partículas y sus mecanismos de transporte en la materia. Cada 'historia' (camino) de una partícula es visto como una consecución de movimientos hasta que interaccione variando su dirección de movimiento, perdiendo energía en la interacción y generando partículas secundarias en algunos casos. La simulación MC genera un gran número de historias (con muestreo aleatorio) cuyas distribuciones están basadas en las secciones eficaces diferenciales de las interacciones relevantes. Esto permite obtener parámetros como el camino recorrido entre interacciones, o la energía pérdida en cada una [16]. Para un número elevado de historias simuladas, el valor medio de una cantidad física calculada, da información sobre el transporte de las partículas.

2.5.2. PENELOPE

PENELOPE [16], es un programa de simulación MC escrito en FORTRAN 77, que permite describir el transporte de diferentes partículas en geometrías complejas y con varios materiales en energías de entre 50 eV y 70 GeV. Su utilización, requiere de un programa principal que permita describir el estado inicial de las partículas y los resultados (*tallies*) buscados tras la simulación, que en este caso es PenEasy [47]. Además, incluye información sobre los materiales de la geometría y una serie de subrutinas para evaluar el transporte de fotones y electrones, técnicas de reducción de varianza y el paquete para definir las geometrías. De los archivos que contiene PENELOPE, únicamente se explicarán aquellos que han sido explícitamente modificados en este trabajo.

Materiales

La información sobre los materiales presentes en la geometría de la simulación están almacenados en PENELOPE. El programa incluye 280 materiales (elementos puros y compuestos) con información relevante: composición química (incluyendo coeficientes estequiométricos por cada elemento), densidad del compuesto, energía de excitación media o secciones eficaces diferenciales, entre otros datos. El programa permite definir nuevos materiales que no estén inicialmente contemplados y la inclusión de varios materiales distintos en una misma simulación donde toda la información se guarda en archivos *.mat*. En la figura siguiente se muestra una parte del archivo *He.mat*, que tiene la información del ^2He necesaria para el funcionamiento del programa

principal.

```

PENELOPE (v. 2008) Material data file .....
Material: Helio.mat
Mass density = 1.78000000E-04 g/cm**3
Number of elements in the molecule = 1
  atomic number = 2, atoms/molecule = 1.00000000E+00
Mean excitation energy = 4.18000000E+01 eV
Number of oscillators = 1 (E/P inelastic model)
  1 2.00000000E+00 2.45900000E+01 4.18000000E+01 2 30
Number of shells = 1 (Compton IA model)
  1 2.00000000E+00 2.45900000E+01 5.35000000E-01 2 30

```

Figura 2.26: Ejemplo de la parte superior de un archivo *.mat* utilizado en este trabajo del programa PENELOPE.

Parámetros de transporte

PENELOPE describe mediante una serie de variables cómo es el transporte de las partículas simuladas en cada material. Se definen con la etiqueta *MAT#* en el archivo de *input* que se da al programa para que comience la simulación. Los parámetros descritos son:

- EABS: da la energía mínima a partir de la cual se considera que una partícula es siempre absorbida por el material, consecuentemente depositando dosis en él. Por tanto, para un material al que lleguen partículas con $E < E_{abs}$, todas ellas se detendrán en él depositando toda su energía.
- C_1 : constante que define el recorrido libre medio (longitud del recorrido media entre dos interacciones) dado entre colisiones elásticas fuertes que provocan un cambio de dirección notable.
- C_2 : constante que da la pérdida máxima media de energía entre dos colisiones fuertes. Sólo es relevante a energías altas.
- W_{cc} y W_{cr} : pérdidas de energías mínimas entre las que se simulan colisiones fuertes de partículas (W_{cc}) y pérdidas radiativas (W_{cr}).
- DSMAX: determina la longitud máxima entre dos interacciones para electrones y positrones.

En este trabajo se han utilizado en general los parámetros que por defecto da el programa. Para algunos cálculos de deposición de dosis, sin embargo, se ha aumentado el valor E_{abs} con el fin de observar mejor la dosis depositada en determinadas partes de la geometría.

2.5.3. Programa principal: PenEasy

Este programa principal de PENELOPE, denominado PenEasy, incluye diferentes tipos de fuentes y permite definir varios tipos de geometría y calcular cantidades de interés como la dosis en forma de ficheros de salida finalizada la simulación (*tallies*). El programa simula la interacción según el tipo de partícula (fotón, electrón o positrón) a partir de una partícula inicial o primaria y todos sus descendientes.

Para ello, se utiliza un archivo de *input* que sirve al programa principal para saber qué simular, con qué información de geometría y qué *tallies* calcular.

Tipos de fuentes

El archivo *input* define las fuentes a simular. Estas le dicen al programa qué partícula se está simulando, con qué energía inicial (o distribución de energía), su origen, ángulo de apertura y forma. PenEasy incluye dos tipos principales de fuentes: *Isotropic Gauss Spectrum* (BIGS) y *Phase Space File* (PSF).

- BIGS: permite definir electrones, fotones, positrones y fuentes radiactivas. En los tres primeros casos, es posible definir el espectro de energías del haz, las coordenadas de la fuente y sus dimensiones o su ángulo de apertura, permitiendo una gran variedad de configuraciones.
- PSF: permite leer de un archivo externo el estado inicial de las partículas y contiene toda su información. En general, este archivo se obtiene de una simulación previa y es muy útil ya que permite ahorrar gran cantidad de tiempo de simulación.

```
[SECTION SOURCE BOX ISOTROPIC GAUSS SPECTRUM v.2009-10-30]
OFF                                STATUS (ON or OFF)
1                                  PARTICLE TYPE (1=ELECTRON, 2=PHOTON, 3=POSITRON)
0                                  ACTIVATE PHOTON POLARISATION (1=YES, 0=NO)
0 0 0                              STOKES PARAMETERS (UNUSED IF POLARISATION=0)
Energy(eV)  Probability            ENERGY SPECTRUM (see instructions in ~/documentation/)
150.e+03 1
150.e+03 -1                          A negative value signals the end of the list
1.0e3                                  FWHM (eV) OF GAUSSIAN ENERGY DISTRIB.
1.91 3.2 1.81                         CENTER COORDINATES OF THE BOX ENCLOSURE (cm)
0.1 0.1 0.1                           BOX SIDES (cm) ! una fuente puntual en el centro
1 0                                     CIRCULAR/SPHERICAL SOURCE (0 - OFF, 1 - ON)
0.001 0.001                           FWHMs (cm) OF GAUSSIAN X,Y DISTRIBS.
0.0 0.0 0.0                           EULER ANGLES [Rz,Ry,Rz](deg) TO ROTATE BOX
0                                        MATERIAL (0=DO NOT CARE)
-1.0 0.0 0.0                           DIRECTION VECTOR, NO NEED TO NORMALIZE
5.0                                     ANGLE OF SEMI-APERTURE [0,180] (deg)
[END OF BIGS SECTION]

[SECTION SOURCE PHASE SPACE FILE v.2009-06-15]
ON                                    STATUS (ON or OFF)
0                                     PSF FORMAT (0=STANDARD penEasy ASCII; 1=IAEA BINARY)
psf_rx_centered_5e9_buena2_5cm.psf    PSF FILENAME, REMOVE EXTENSION IF PSF FORMAT=1
1                                     SPLITTING FACTOR
0 0 0                                  EULER ANGLES [Rz,Ry,Rz](deg) TO ROTATE POSITION AND DIRECTION
3.09 9.95 3.19                         CARTESIAN COMPONENTS [DX,DY,DZ](cm) OF POSITION SHIFT
1                                       VALIDATE BEFORE SIMULATION (1=YES, MAY TAKE A WHILE; 0=NO)
0.000e0                                 MAX PSF ENERGY (eV) (UNUSED IF VALIDATE=1; ADD 1023 keV FOR e+)
[END OF PSF SECTION]
```

Figura 2.27: Posibles fuentes BIGS y PSF de PenEasy.

Geometría

PenEasy permite crear geometrías complejas con las que la radiación incidente puede interaccionar, que también se definen en el archivo de *input*. El programa contempla dos tipos de geometrías o una mezcla de ellas.

- Voxelizada: se basa en la utilización de unidades de volumen llamadas *voxel*. Cada voxel es un cuboide descrito por su densidad y material homogéneos en cada uno. Todos los voxeles se definen con las mismas longitudes en x, y, z y son adyacentes unos a otros. Esta es la geometría que se ha utilizado en el trabajo.

- Cuadrículada: permite introducir superficies que puedan ser descritas mediante ecuaciones analíticas utilizando una función genérica, como planos, hiperboloides o esferas entre muchas otras.

Las geometrías se definen mediante un código de fortran *.f* en una malla de coordenadas $\{i, j, k\}$ junto con la identificación del material y de su densidad (obtenida del fichero *.mat*), donde se deben incluir los vóxeles totales y sus dimensiones.

Definida la geometría a utilizar, se compila y ejecuta el programa de fortran para crear dos archivos *.raw* con la información de la densidad del material y otro su identificador para las coordenadas definidas. Además, se crea un archivo *.vox* que contiene la información del número de vóxeles totales, su longitud y la información de densidad con el correspondiente identificador del material. Este archivo *.vox* es el que lee el programa de entrada o *input* para obtener la información de los vóxeles.

Tallies

Los resultados de la simulación (tallies) que ofrece PenEasy son varios. En este trabajo se han utilizado dos de ellos:

- *Voxel Dose*: Almacena la dosis absorbida por voxel en un volumen especificado si se escoge la geometría voxelizada. Las unidades dosis que da el programa son eV/g por cada historia primaria simulada.

```
[SECTION TALLY VOXEL DOSE v.2009-06-15]
ON                               STATUS (ON or OFF)
0 0                               ROI MIN,MAX X-INDEX (0 0 FOR ALL VOXELS)
0 0                               ROI MIN,MAX Y-INDEX (0 0 FOR ALL VOXELS)
0 0                               ROI MIN,MAX Z-INDEX (0 0 FOR ALL VOXELS)
1                                 INCLUDE QUAD. CONTRIBUTION TO VOXEL MASS & DOSE (1=YES,0=NO)
1                                 PRINT VOXELS MASS IN REPORT (1=YES,0=NO)
1                                 PRINT COORDINATES IN REPORT (1=YES,0=NO)
0.0000001                         RELATIVE UNCERTAINTY (%) REQUESTED
[END OF VDD SECTION]
```

Figura 2.28: Parte del archivo *input* que define el *tally* para el cálculo de dosis en geometrías voxelizadas.

- *Phase-Space file* (PSF): este *tally* almacena el estado dinámico de todas las partículas que entran o que se crean dentro del material especificado. Incluye el tipo de partícula, energía, posición, dirección (cosenos directores), parámetros que describen la creación de partículas secundarias y parámetros de reducción de varianza y calculo de incertidumbres estadísticas.

```
[SECTION TALLY PHASE SPACE FILE v.2009-06-15]
OFF                               STATUS (ON or OFF)
0                                 PSF FORMAT (0=STANDARD penEasy ASCII; 1=IAEA BINARY)
5                                 DETECTION MATERIAL (NOT EQUAL 0)
psf_rx_centered_5e9_def.psf       PSF FILENAME, REMOVE EXTENSION IF FORMAT=1
[END OF PSF SECTION]
```

Figura 2.29: Parte del *input* que define el *tally* para el cálculo del espacio de fases (PSF).

3 | Medidas experimentales

En este capítulo se describen las características del irradiador utilizado, se explica de forma extensa el método experimental seguido y se presentan los resultados dosimétricos obtenidos de las películas radiocrómicas.

A partir de los resultados obtenidos, se podrán optimizar parámetros clave del irradiador (intensidad, voltaje, tiempo de irradiación), además de las condiciones de medidas óptimas con el fin de irradiar FLASH.

3.1. Irradiador

Las medidas experimentales se realizaron en las instalaciones de Sedecal [48] con un tubo de Rayos - X de imagen convencional Toshiba E7252X sin cabezal y acoplado a un generador de 75 kW desarrollado por Sedecal. El tubo tenía incorporado un ánodo rotatorio y tenía un voltaje máximo de 150 kV. Para las mediciones, se colocó en una sala debidamente blindada que permitió realizar las medidas desde el exterior y evitar irradiaciones. Las características principales del tubo se muestran en la tabla siguiente.

Voltaje máximo (kV)	150
Tamaño del punto focal (mm)	0.6 / 1.2
Ángulo del ánodo (grados)	12
Diámetro del ánodo (mm)	74
Potencia nominal de entrada (kW)	27 / 75
Filtrado permanente de Al (mm)	0.9
Material del Cátodo	Re-W, Mo
Distancia del foco a la superficie del tubo (mm)	53

Cuadro 3.1: Características técnicas del tubo de Rayos - X Toshiba E7252X. Datos obtenidos de [14].

El tamaño del punto focal (zona del ánodo en la que impactan los electrones) utilizado fue de

1,2 mm. El ánodo del tubo estaba inclinado sobre el eje perpendicular al de emisión de los electrones en 12° , lo que provoca inhomogeneidad en la emisión de fotones por *efecto heel* (ver sección 2.2.2). El ánodo estaba formado por un cuerpo de Molibdeno y superficie de una aleación de Wolframio - Renio. La superficie del tubo se encuentra a 53 mm del foco, a mayor distancia que la ventana. Previamente a la ventana de salida, hay un delgado filtro de aluminio de 0,9 mm inherente al tubo que atenúa los fotones de menor energía.

El tubo original fue modificado eliminando componentes del cabezal que había presentes previamente. De este modo se logró disminuir la distancia del ánodo a la ventana de salida, maximizando consecuentemente la dosis. Tras estas modificaciones, la distancia entre el borde inferior del ánodo y la ventana se redujo a 3,15 cm, que fue medido con un calibre.

Para el máximo voltaje del tubo, 150 kV y 500 mA el generador de 75 kW limitó las irradiaciones a tiempos de 80 ms, no pudiendo ser mayores. Por otro lado, se tenían limitaciones inherentes al propio tubo para que la potencia suministrada por el generador fuese constante (y así el voltaje del tubo). Estas limitaciones se muestran en las curvas de carga del tubo y marcan los máximos de intensidad y corriente a un tiempo de irradiación dado (ver Anexo .2). Las irradiaciones a tiempos mayores a 80 ms, por tanto, requerían o bien la reducción del voltaje o de la corriente mencionados.



Figura 3.1: Tubo de Rayos - X Toshiba E7252X con la ventana de salida hacia arriba.

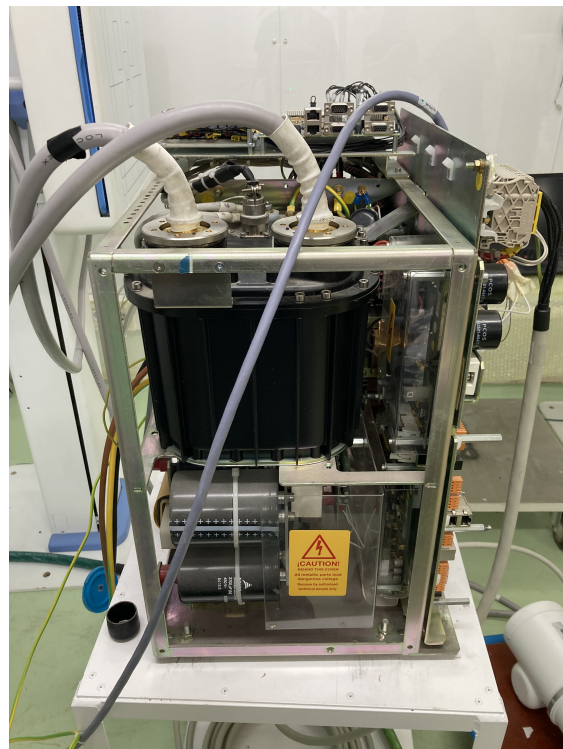


Figura 3.2: Generador desarrollado por Sedecal de 75 kW conectado al tubo de Rayos - X.

En la imagen 3.1, se puede observar una vista superior del tubo de Rayos - X tal y como se colocó para las medidas. La ventana de salida está colocada hacia arriba para mayor facilidad

en las mediciones. La imagen 3.2 muestra el generador que se conectó al tubo desde una vista lateral.

3.2. Materiales y métodos.

Las mediciones experimentales se realizaron con el uso de las películas radiocrómicas *Ashland Gafchromic EBT-4* colocadas a varias distancias. Para ello, fue necesario utilizar películas de varios tamaños y montar un soporte en algunos casos. Junto con las medidas de las películas, se colocó un detector centelleador plástico acoplado a un array de fotodiodos SiPM y a una fibra óptica para ver posibles variaciones de intensidad del tubo en escala de los μs durante la irradiación. La estructura temporal del haz es un parámetro relevante en terapia FLASH ya que afecta al daño celular [49] y su monitorización es relevante.

3.2.1. Procedimiento experimental

Las medidas con las películas se realizaron en primer lugar en la ventana de salida del tubo y posteriormente a diferentes distancias: en la superficie de la ventana y a distancias mayores con el uso de un soporte, como se ve en las figuras 3.3 y 3.4. También se colocó en medidas posteriores una placa de pocillos (utilizadas en estudios celulares) con películas rectangulares en la parte posterior e inferior (figura 3.5) y una película en el interior de un eppendorf (soportes situados en el interior de las placas de pocillos para colocar las muestras; figura 3.6) para determinar su atenuación.

Las medidas se realizaron tanto con películas individuales como con *stacks* de películas unidas para evaluar la PDD (ver 2.3.2) en la ventana y en superficie. Una vez irradiadas las películas, se reemplazaron por películas sin irradiar para las nuevas mediciones.

La fibra con el SiPM se mantuvo únicamente durante las mediciones en la ventana para evitar afectar al resto de medidas. Una vez se midió para diferentes intensidades al máximo voltaje y mínimo tiempo de irradiación, se retiró y se procedió a realizar el resto de medidas. Los resultados de dichas mediciones se muestran al final de esta sección.



Figura 3.3: Película en la ventana del tubo junto con SiPM unido a la fibra y colocado en la superficie del tubo.



Figura 3.4: Soporte utilizado para irradiaciones a mayores distancias de la ventana del tubo.



Figura 3.5: Placa de pocillos con película en la parte inferior

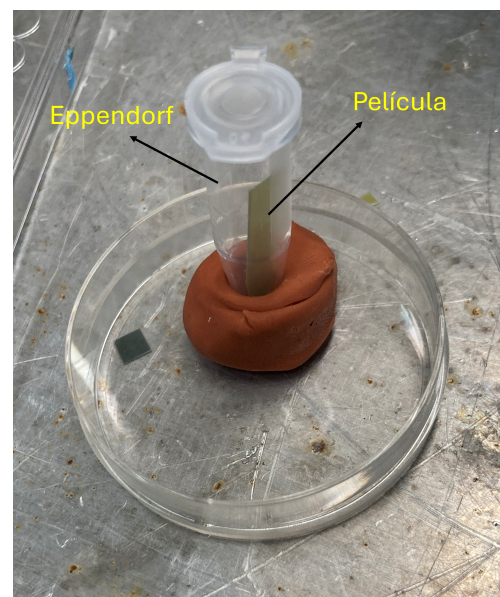


Figura 3.6: Película colocada en el interior de un eppendorf sobre una superficie plástica.

3.2.2. Tratamiento de las películas

Las películas radiocrómicas requieren un cuidado especial para no afectar a las medidas tanto antes como después de su irradiación. Asimismo, se debe hacer un uso correcto del escáner y de la forma de escanear las películas. Estas recomendaciones vienen explicadas en [35] y se han tenido en cuenta para la realización de este trabajo. Parámetros como la orientación de las películas y su posición lateral en el escáner, el tiempo de espera tras la irradiación, o el no precalentamiento del escáner antes de su uso pueden afectar a la dosimetría.

Las películas fueron en primer lugar recortadas y almacenadas en un sobre opaco para evitar su posible coloreado ante la luz solar. El tratamiento de las películas se hizo con guantes de látex en todo momento y se guardaron también tras su irradiación.

3.2.3. Características del escáner

El escaneado de las películas se realizó con un escáner EPSON V850 Perfection tras un mínimo de 24h después de su irradiación para todas ellas. El escáner se utilizó sin corrección de color y con una resolución de 48 bits (16 por canal RGB). La resolución espacial utilizada fue de 300 ppp (puntos por pulgada) para todas las medidas excepto para la colocada en el interior del eppendorf, que se usaron 600 ppp al ser una película más pequeña. Las imágenes se guardaron en formato *.tiff* para evitar la pérdida de datos. También se esperó un tiempo prudencial para que la luz del escáner se precalentase antes de los escaneados y las películas se marcaron en la esquina superior derecha para escanearlas todas en la misma orientación y por el mismo lado. La posición lateral perpendicular al movimiento de escaneo también se sabe que afecta a la respuesta del escáner [50], por lo que se escanearon todas en la parte central del mismo.

3.2.4. Curva de calibración

Los valores de dosis de calibración fueron obtenidos en el acelerador fotones del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, utilizando un acelerador lineal Elekta Versa HD. La calibración se realizó el método convencional descrito ampliamente en [51]: se utilizaron láminas de PMMA de unos cm de grosor en las partes anterior y posterior a la película, junto con una cámara de ionización en la parte inmediatamente posterior a esta para realizar las mediciones.

Los resultados de la calibración se usaron para obtener relaciones densidad óptica - dosis por cada canal $\{D_i, OD_X(D_i)\}$ y así obtener una curva por canal $OD_X(D)$, que se muestran en la figura 3.7. Los parámetros de ajuste a_X , b_X y c_X se muestran en el Anexo .4 junto con los valores de dosis.

Como se explicó en la sección 2.3.2, dicha curva permite obtener los valores de dosis por píxel de las películas y todas tienen respuestas diferentes para un mismo valor de dosis. En la calibración, se utilizaron películas del mismo paquete que las utilizadas en las mediciones posteriores y con el mismo escáner, evitando así posibles fluctuaciones entre fabricación de las películas y comportamientos variables entre escáneres. Los datos $\{D_i, OD_X(D_i)\}$ deben cubrir una cantidad suficiente de puntos en el rango de dosis de interés y se debe evitar extrapolar valores fuera de

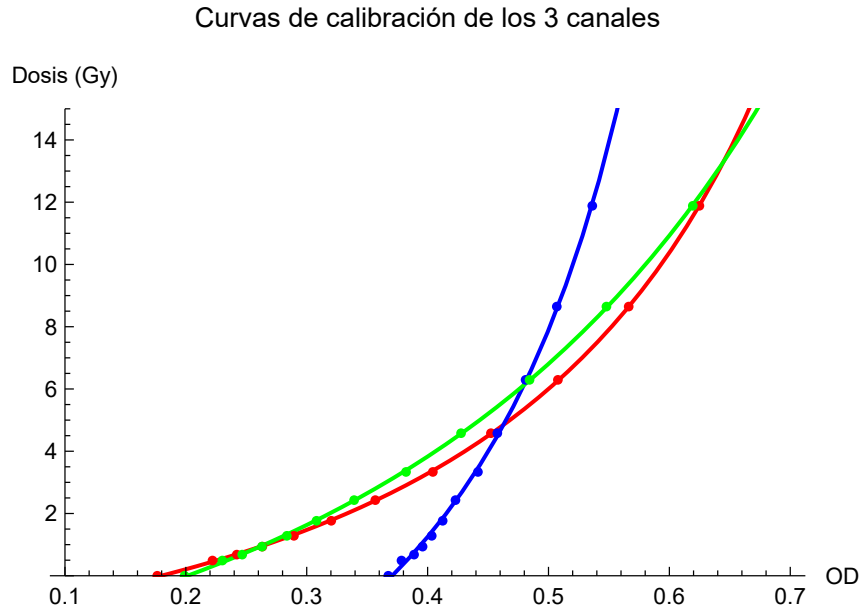


Figura 3.7: Curvas de calibración $OD_X(D)$ por canal. El color de cada curva se corresponde con su canal respectivo RGB. Obtenidas a partir de los datos de calibración del Anexo .4

estos. El nivel de densidad óptica del fondo (dosis nula) se ajustó en la calibración con una película sin irradiar para ajustar el valor nulo de dosis.

3.2.5. Método de análisis

El análisis de las películas se ha realizado con el *software* de MATLAB 2025a (MathWorks, Natick, MA, USA) mediante el código cedido por el Grupo de Física Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid (GFN - IPARCOS), que permite la obtención de las dosis depositadas en las películas a partir de las imágenes escaneadas.

Para ello, toma el archivo *.tiff* y obtiene la información del valor de cada píxel (i, j) por cada canal RGB. Posteriormente aplica la ecuación (2.19) para pasar cada píxel a densidad óptica y calcula la dosis usando (2.21), incluyendo la perturbación $\Delta(OD)$ (ver sección 2.3.2) y aplicando el método de los 3 canales.

El programa también obtiene los mapas de isodosis de las películas realizando y permite sacar un mapa de perturbación de las mismas. En el Anexo .5, se puede ver un ejemplo de dicho mapa.

3.2.6. Cálculo de incertidumbres

El hecho de que haya una cantidad numerosa de fuentes de incertidumbre tanto en el proceso de calibración, medida, y escaneado de las películas, hace que en el cálculo de incertidumbres se suelen tener en cuenta aquellas que producen una mayor contribución [52, 53], entre ellas la calidad de las medidas de dosis de calibración, de la curva de ajuste usada, del desplazamiento lateral y calentamiento en el escáner o de la inhomogeneidad de las mismas. Un cálculo riguroso de incertidumbres deberá tener todas ellas en cuenta, que se enumeran en [35]. En el artículo

[54] se explica de forma extensa el cálculo de la incertidumbre proveniente de la obtención de la densidad óptica de las películas, que incluye las derivadas de la lectura del escáner y de la curva de ajuste utilizada.

En el caso de este trabajo, se hicieron esfuerzos para reducir determinadas incertidumbres, como el escaneado en una zona central tras más de 24h posteriores a la irradiación, o el uso del método de los tres canales, como ya se ha mencionado. Con estas precauciones y el buen tratamiento de las películas, las incertidumbres suelen estar por debajo de un 5 % teniendo en cuenta todas las contribuciones [35].

Sin embargo, varios trabajos relativos a las nuevas películas *EBT-4*, destacan la notable diferencia ($\approx 10\%$) entre las calibraciones obtenidas con aceleradores lineales (electrones y fotones) frente a curvas de calibración obtenidas con equipos de Rayos - X de kV, [55, 56]. Como en este trabajo se han calibrado las películas con un acelerador lineal y las medidas se han realizado con un irradiador de Rayos - X, se ha decidido aplicar este 10 % como la incertidumbre total a las dosis obtenidas, al ser una contribución notablemente mayor al resto.

3.2.7. Medida de la estabilidad del tubo

La variación de la intensidad en el tubo se estudio por medio de una fibra acoplada a un *array* de fotodiodos SiPM [5], situado sobre la ventana del tubo, que permite estudiar la estructura del haz en intervalos de tiempo cortos, de hasta el orden de los μs .

Colocado el detector, se comprobó en primer lugar mediante el osciloscopio que la señal del centelleador no estaba saturada y se ajustó su voltaje de alimentación a 33 V. Hecho esto, se realizaron las medidas con irradiaciones de 80 ms para el voltaje máximo de 150 kV variando la intensidad del tubo desde 100 mA hasta la máxima de 500 mA.

En la figura 3.8, se muestra la señal recibida por la fibra en función del tiempo de irradiación del tubo. Para todas las intensidades estudiadas, el voltaje del SiPM baja, lo que implica que disminuye la potencia del tubo, no siendo constante durante todo el tiempo de irradiación.

A medida que se aumenta la intensidad, el voltaje comienza a bajar a tiempos más cortos hasta llegar a un valor mínimo de cerca de 20 ms en la irradiación a máxima intensidad $I = 500$ mA. La caída del voltaje en la fibra implica que el irradiador baja la intensidad suministrada tras un tiempo determinado de irradiación.

Basándonos en que no se sobrepasan los límites de las curvas de carga del tubo, hasta donde el fabricante garantiza un voltaje constante del tubo (ver Anexo .2) para los valores de intensidad, voltaje y tiempo utilizados, se cree que este comportamiento puede ser causado por el generador y no por el propio tubo.

Las implicaciones de esta variación durante las irradiaciones se sabe que afectan al daño celular, pero se deben seguir investigando sus efectos en relación a las terapia FLASH.

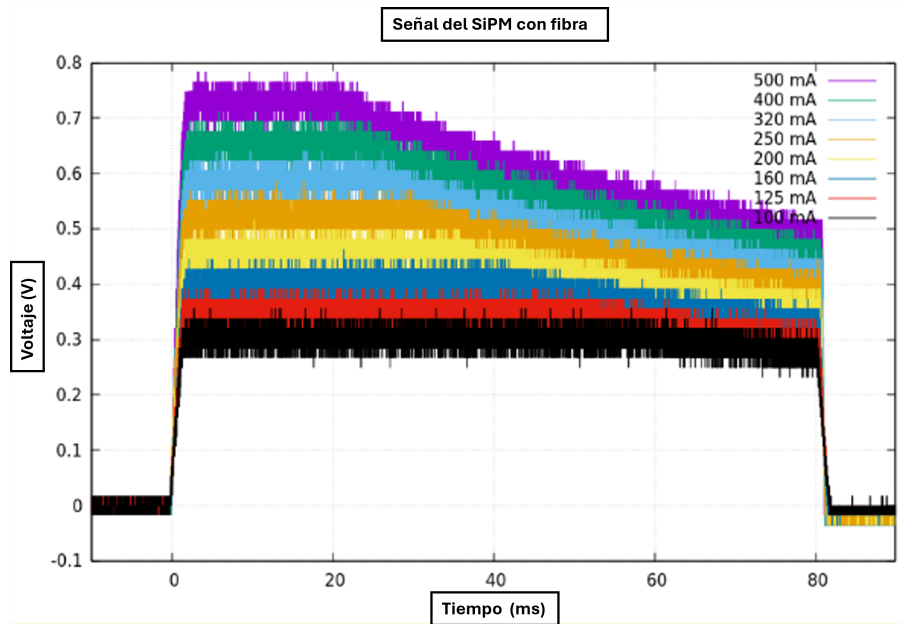


Figura 3.8: Señal del SiPM conectado a una fibra óptica en función del tiempo de irradiación para diferentes valores de intensidad del tubo.

3.3. Dosimetría con películas radiocrómicas

En esta sección se muestran los resultados dosimétricos obtenidos con las películas radiocrómicas a diferentes distancias del tubo y bajo diferentes condiciones experimentales.

3.3.1. Medidas en la ventana

Películas individuales

Se realizaron una serie de 18 medidas de películas colocadas en la ventana del tubo de forma individual. La ventana se encuentra a una distancia de 3,15 cm del ánodo. Se realizaron medidas para distintos valores de voltaje kV_p e intensidad I , con un tiempo de exposición de 80 ms en todas ellas. La tabla 3.2 muestra los valores de dosis máxima D_m , el valor al 95 %, D_{95} y al 90 %, D_{90} de la máxima, junto con las tasas de dosis correspondientes. Las medidas al 90 % y 95 % de la máxima dosis son importantes pues las dosis no son homogéneas en las películas, e interesa, para aplicaciones preclínicas, conocer las áreas que alcanzan determinados porcentajes de dosis mínimos. En azul se marcan aquellos disparos que obtuvieron una mayor tasa de dosis y se muestran en la figura 3.9. En el disparo #13 hubo un error de irradiación y la medida se ha descartado.

De los valores de la tabla y de la figura 3.9, se ve que los valores óptimos de dosis y tasa de dosis para irradiaciones FLASH son un voltaje máximo de 150 kV y una intensidad de 500 mA. Se observa además que se alcanzan tasas de dosis notablemente superiores a tasas FLASH con ≥ 40 Gy/s y dosis totales superiores a 10 Gy.

#rcf	kV_p (kV)	I (mA)	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_m (Gy)	\dot{D}_{90} (Gy/s)	\dot{D}_{95} (Gy/s)	\dot{D}_m (Gy/s)
4	150	500	10,66	11,25	11,84	133,22	140,62	148,03
5	150	250	6,12	6,46	6,80	76,54	80,79	85,04
6	150	500	10,80	11,40	12,00	135,04	142,54	150,04
7	150	400	9,12	9,63	10,13	113,99	120,32	126,66
8	150	300	7,46	7,87	8,28	93,11	98,37	103,63
9	150	200	4,84	5,10	5,37	60,44	63,80	67,15
10	150	200	4,07	4,30	4,52	50,90	53,73	56,56
11	150	150	3,33	3,51	3,70	41,61	43,92	46,23
12	150	125	2,72	2,87	3,02	34,02	35,91	37,80
14	150	500	10,04	10,57	11,10	125,13	132,08	139,03
15	140	500	10,25	10,82	11,39	128,18	135,31	142,43
16	140	400	8,77	9,19	9,59	109,68	114,85	120,03
17	140	300	7,10	7,50	7,89	88,35	93,72	98,88
18	120	400	10,40	10,81	11,22	129,22	134,11	139,00
19	120	630	10,44	11,02	11,60	130,47	137,71	144,96
20	120	400	7,09	7,49	7,88	88,65	93,57	98,50
21	120	320	5,87	6,20	6,53	73,42	77,50	81,58

Cuadro 3.2: Valores dosimétricos obtenidos con las películas en la ventana (3,15 cm) para un tiempo de irradiación de 80 ms.

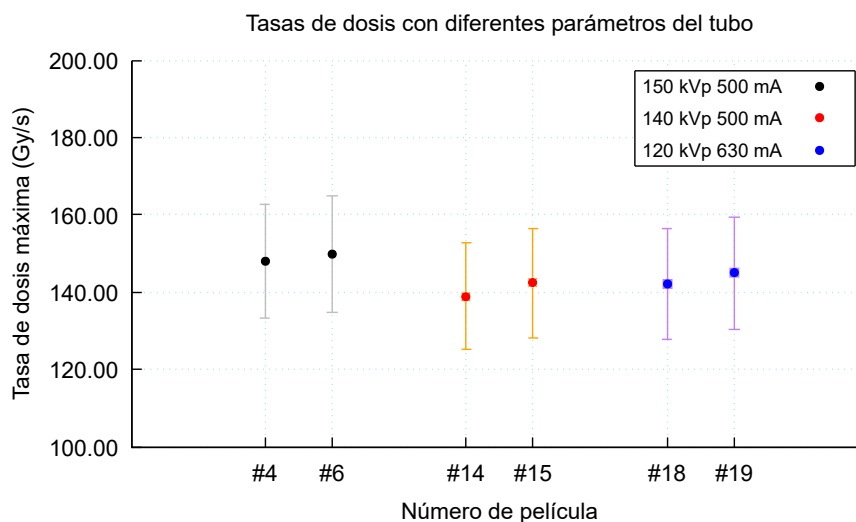


Figura 3.9: Tasa de dosis en la ventana (3,15 cm del ánodo) para diferentes configuraciones de intensidad I y de voltaje kV_p y 80 ms de irradiación. Las incertidumbres se dan como un 10 % de los valores.

Los mapas de isodosis para las películas con los parámetros óptimos (#4 y #6) vienen en las figuras 3.10 y 3.11, donde se muestran las zonas con dosis $\geq 95\%$, 90% , 70% y 50% de D_m . La escala de colores indica la dosis en Gy y las líneas de nivel muestran el valor de dosis correspondiente a cada nivel y separan la película en zonas. Como se observa, la zona de dosis mayor está en valores y mayores, siendo mínima en la zona azul para y bajos. La heterogeneidad

de la dosis se debe al efecto *heel* provocado por la inclinación del ánodo, como ya se ha comentado. El contorno exterior frente al fondo grisáceo marca la forma en circunferencia de estas películas.

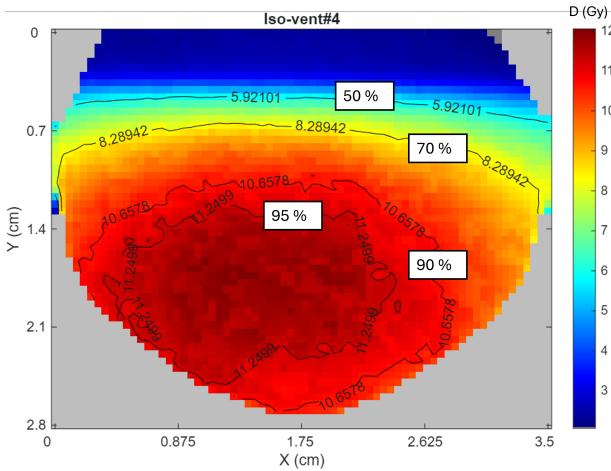


Figura 3.10: Mapa de isodosis de la película #4 colocada en la ventana.

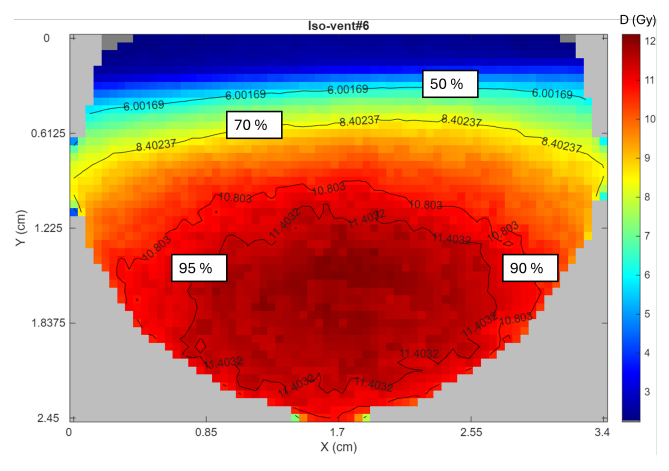


Figura 3.11: Mapa de isodosis de la película #6 colocada en la ventana.

Las zonas con dosis $\geq 90\%$ de la dosis máxima superan los 10 Gy siendo sus tasas de dosis notablemente superiores al límite para FLASH.

PDD en la ventana

Se irradió un *stack* de 30 películas consecutivas y alineadas con el fin de medir la PDD (*Percentage Depth Dose*) en la ventana, con forma de circunferencia y un radio de unos 3,5 cm. La primera película se situó a 3,15 cm de la parte inferior del ánodo. La dosis integrada y la tasa de dosis de todas ellas se evaluaron en función de la distancia. El análisis se realizó tanto en el eje central como en el eje clínico (ver figura 2.18) con el fin de ver las diferencias por la oblicuidad del haz derivada del comentado efecto *heel*.

Las figuras 3.12 y 3.13 muestran la curva normalizada al valor máximo de dosis ($D_m = 12,97$ Gy) y la tasa de dosis sin normalizar, respectivamente. La PDD se expresa en función de la profundidad respecto a la primera película.

La dosis integrada se mantiene por encima de los 10 Gy hasta una profundidad de $\approx 0,25$ cm ($\approx 3,4$ cm del ánodo) respecto a la primera película, correspondiéndose con la décima película del *stack*.

Por otro lado, las tasas de dosis sobrepasan el límite FLASH notablemente, como se esperaba de la tasa obtenida en la película individual de la ventana. Los valores de tasa en este caso son, sin embargo, visiblemente mayores que en las películas individuales. Esto se debe a que, en el grosor del *stack*, se producen condiciones de equilibrio electrónico (ver sección 2.3.2) y las partículas cargadas (e^-) se detienen en las películas depositando mayor cantidad de dosis.

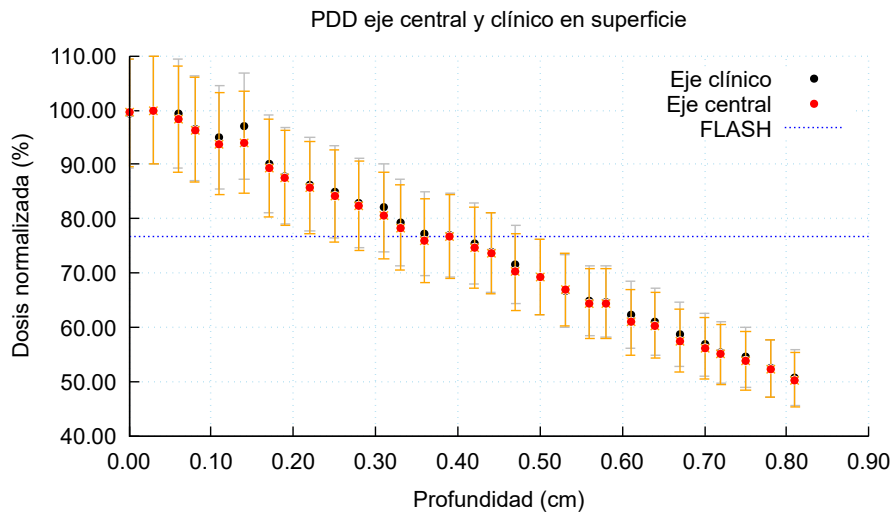


Figura 3.12: Dosis máxima normalizada en la ventana (3, 15 cm del ánodo) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y clínico. La línea punteada azul muestra el límite de dosis integrada FLASH y las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis.

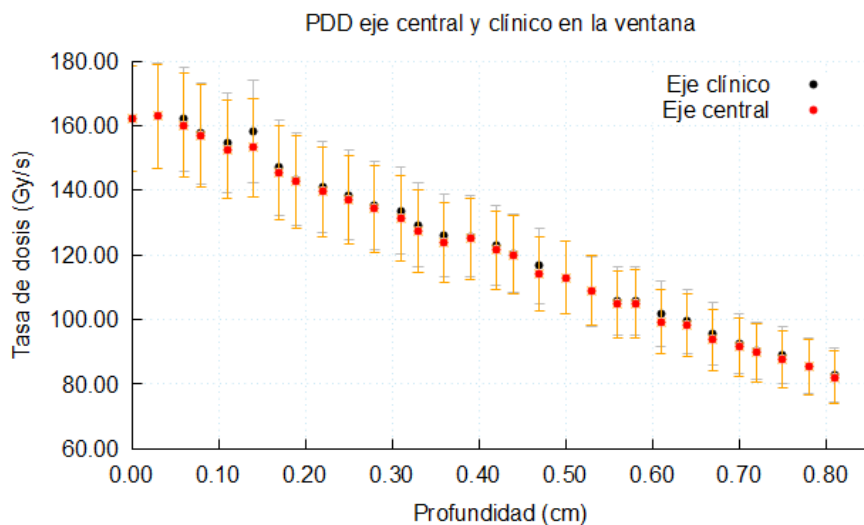


Figura 3.13: Tasa de dosis máxima en la ventana (3, 15 cm del ánodo) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la tasa de dosis. Todas las medidas se encuentran por encima del umbral FLASH.

Se puede observar que la PDD sigue una tendencia decreciente en a partir de la segunda película, que tiene el máximo de dosis. La zona de la PDD con incremento de dosis no se observa por la baja energía de los fotones. A mayores energías, como se ve en la figura 2.17, sí se esperaría ver la zona de dosis creciente o *build-up*. Esto se debe a que en energías de \sim MeV, el rango de los electrones generados en la interacción de los γ con las películas, es notablemente mayor que el grosor de una película. El rango a energías de \sim 100 keV es similar al grosor de una sola película y, consecuentemente, deposita su dosis en ella sin provocar *build up* en las películas siguientes.

La parte decreciente de la PDD, por otro lado, parece tener un carácter lineal debido al corto

rango de distancias medido. Para rangos mayores, se esperaría un comportamiento exponencial decreciente con la distancia $\propto d^{-2}$ de la PDD como, que se puede ver en la misma figura.

Los valores de dosis y de tasa de dosis son muy similares en ambos ejes, sin un aumento notable a distancias mayores que indica que en la distancia total del *stack* ($\approx 0,8$ cm) la zona de máxima deposición no se desplaza considerablemente de la perpendicular al *stack*. Aún así, se observa una tendencia de dosis mayores en el eje clínico frente al central. La similitud de las dosis indica que el haz no se desvía demasiado respecto al punto de máxima dosis en la primera película.

En la figura 3.14, se pueden observar los mapas de isodosis de la primera y la última de las películas irradiadas del *stack*, en las que se observa que la distribución de dosis se mantiene parecida. En el Anexo .6 se muestran los datos dosimétricos de las 30 películas.

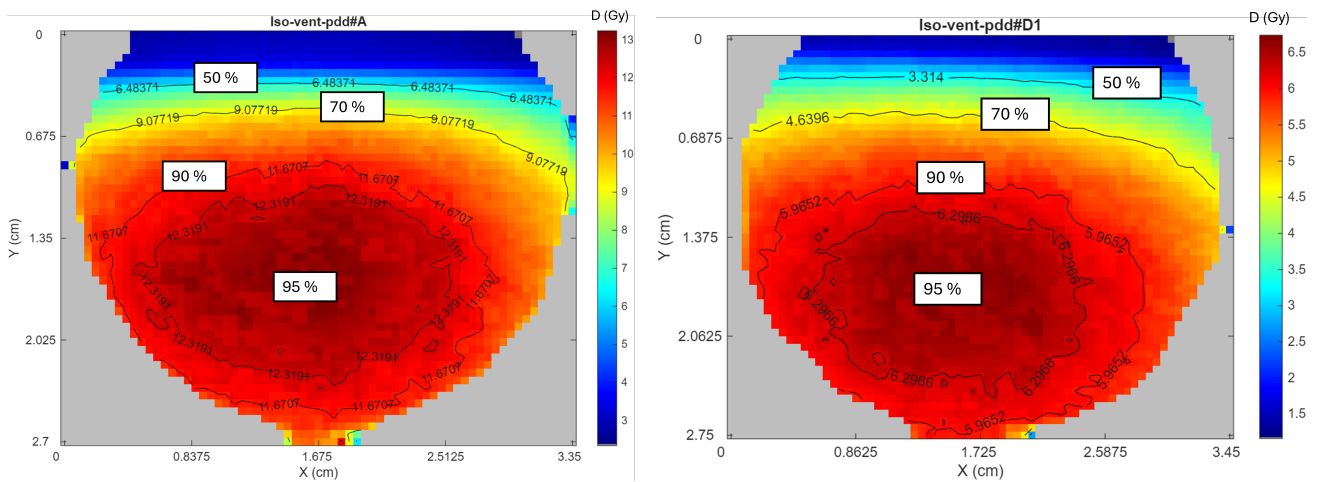


Figura 3.14: Mapas de isodosis de 2 de las 30 películas del *stack* en la ventana. #A es la primera película (a 3, 15 cm del ánodo) y #D1 es la última del *stack*.

3.3.2. Medidas en superficie

Películas individuales

Finalizadas las medidas en la ventana, se colocaron 5 películas en la superficie del tubo (a 5, 3 cm del foco) y se irradiaron con los parámetros del tubo optimizados: 150 kV, 500 mA y 80 ms, cuyos datos vienen en la tabla 3.3. Se utilizaron películas recortadas de forma rectangular para que fuese posible su colocación en la superficie.

#rcf	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_m (Gy)	\dot{D}_{90} (Gy/s)	\dot{D}_{95} (Gy/s)	\dot{D}_m (Gy/s)
1	3,86	4,08	4,29	48,31	50,99	53,68
3	3,88	4,10	4,32	48,55	51,25	53,94
4	3,62	3,82	4,03	45,29	47,81	50,32
5	3,78	3,99	4,20	47,30	49,92	52,55

Cuadro 3.3: Valores dosimétricos obtenidos con las películas en la superficie del tubo con un tiempo de irradiación de 80 ms. En azul se resalta la película con valor de dosis mayor.

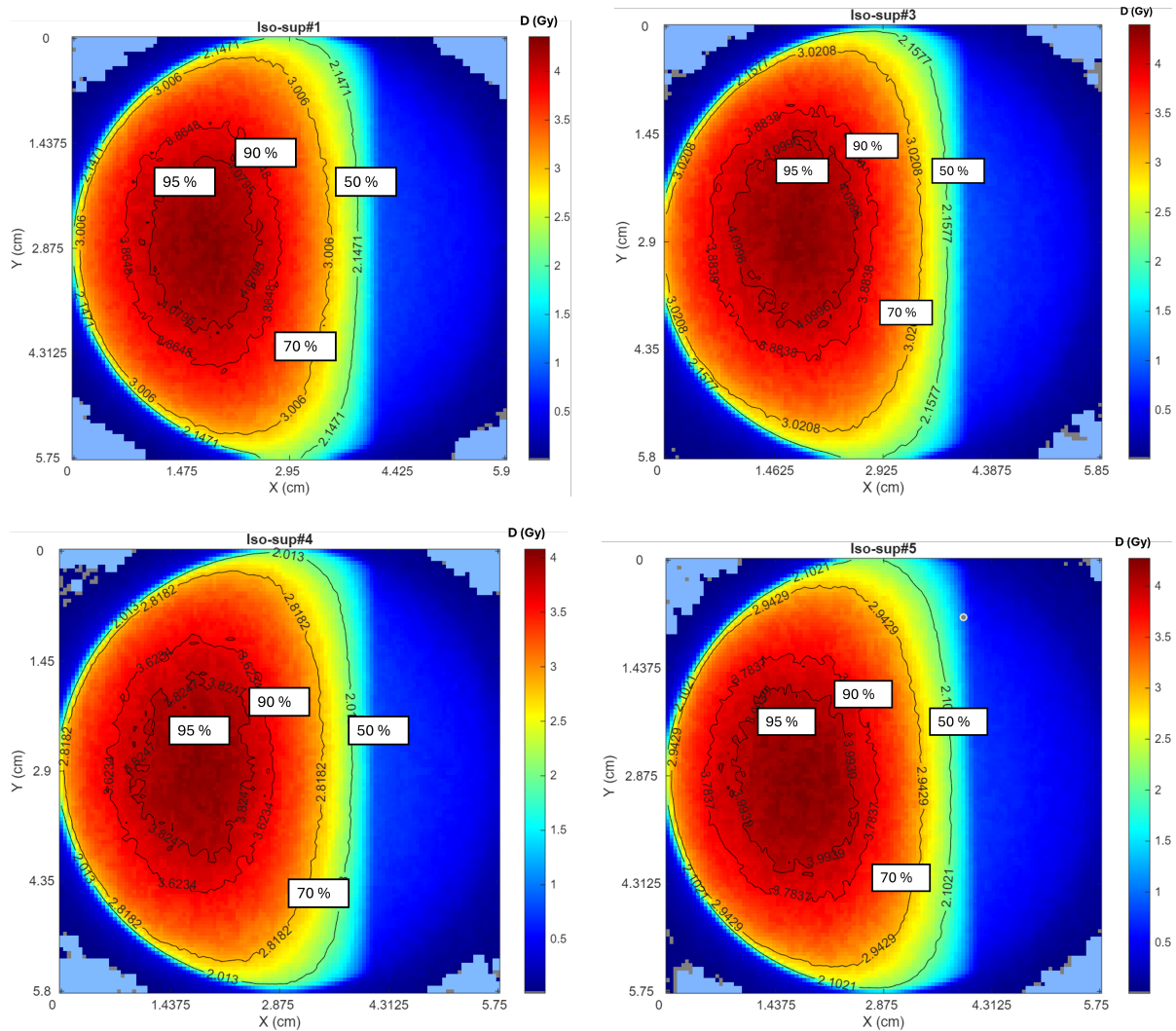


Figura 3.15: Mapas de isocontornos de las películas en superficie a 5,3 cm del foco.

La película #2 tubo un fallo de disparo y no se muestra en la tabla. La tasa de dosis es cerca de 3 veces menor en superficie que en la ventana y las dosis totales menos de la mitad para los mismos valores de voltaje, intensidad y tiempo de disparo. A pesar de que se mantienen tasas FLASH, la dosis total no llega a los 10 Gy mínimos a partir de los cuales se ha observado el efecto. En el Anexo .5, se muestra un ejemplo de la perturbación $\Delta(OD)$ independiente de la dosis obtenida con el método de los tres canales para la película en superficie #3.

En la figura 3.15, se muestran los mapas de isocontornos de las medidas en la ventana. Se puede observar que la deposición de dosis en todas ellas es muy similar, como cabría esperar.

PDD en superficie

Las medidas para obtener la PDD en superficie (5,3 cm del foco) se realizaron con un *stack* de 30 películas superpuestas. Las figuras 3.16 y 3.17 muestran los valores de dosis normalizada y de tasa de dosis máximas en función de la distancia a la primera película, respectivamente.

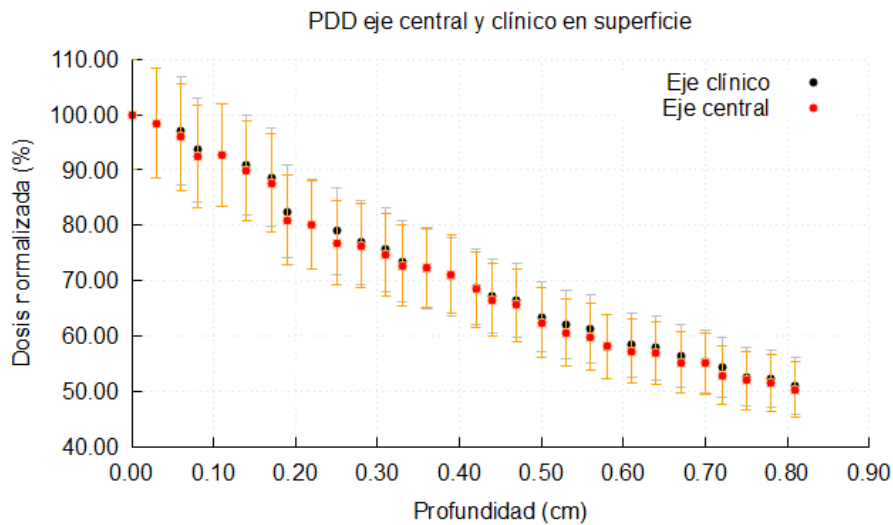


Figura 3.16: Dosis máxima normalizada en superficie (5,3 cm del foco) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y en el clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis. Todas las medidas se encuentran por debajo del umbral FLASH.

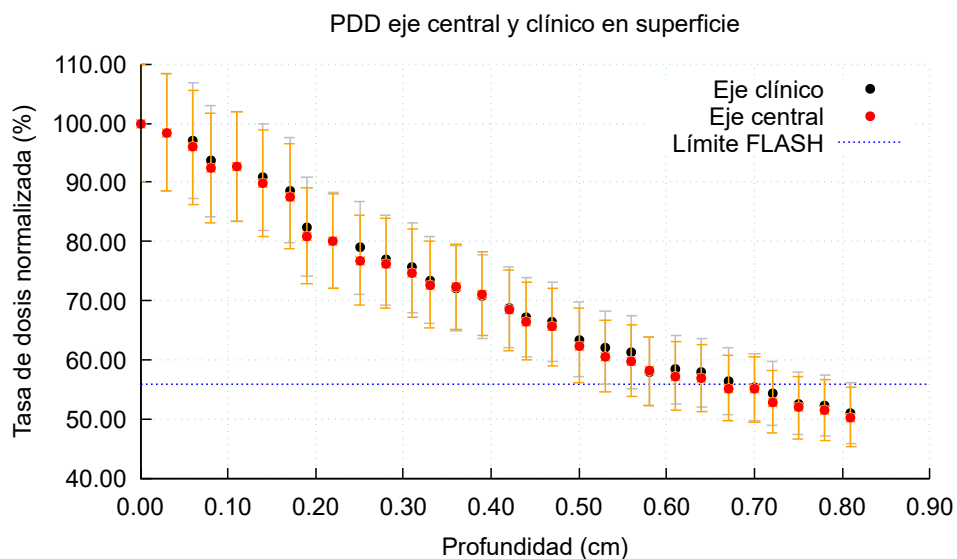


Figura 3.17: Tasa de dosis máxima normalizada en superficie (5,3 cm del foco) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y eje clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis.

Las películas se irradiaron dos veces. La primera vez hubo un error de disparo, irradiándose correctamente la segunda vez. La posible deposición de dosis en el disparo fallido hace que las dosis medidas en el *stack* sean seguramente más altas de lo que deberían y no pueden tomarse como medidas fiables. Sin embargo, la atenuación en las películas (PDD) sí se muestra correctamente, pues se dan normalizadas y la posible primera irradiación simplemente habría cambiado el cero de dosis.

Los datos superan tasas FLASH en la mayoría de películas, hasta una distancia de $\approx 0,65$ cm de la primera película, que sólo puede tomarse como una aproximación por lo ya comentado. La

dosis integrada se da normalizada respecto al valor máximo de la primera película. A pesar de tener tasas FLASH en la mayoría de ellas, las dosis integradas no superan los 10 Gy en ninguna de las películas, valor a partir del cual se aseguran condiciones FLASH. Los datos dosimétricos completos se pueden ver en el Anexo .6.

El comportamiento de la PDD es similar a los datos mostrados en la ventana. Se observa la parte decreciente de la misma y la tendencia de mayores dosis en el eje clínico, aunque con valores muy similares al eje central. La máxima tasa es notablemente mayor (> 15 Gy/s) que la medida en la superficie para las películas individuales. Esto será debido posiblemente a la irradiación fallida por un lado y a la presencia de condiciones de equilibrio electrónico, que no se dan en las películas individuales

En las imágenes 3.18, se muestran los mapas de isodosis de la primera (#A) y la última (#C1) película del *stack*. La distribución de la dosis se mantiene similar. La mayor distancia de estas películas al foco, respecto a las realizadas en la ventana, hace que la zona de ≤ 50 % de D_m no sea apenas visible a pesar del uso de películas más alargadas.

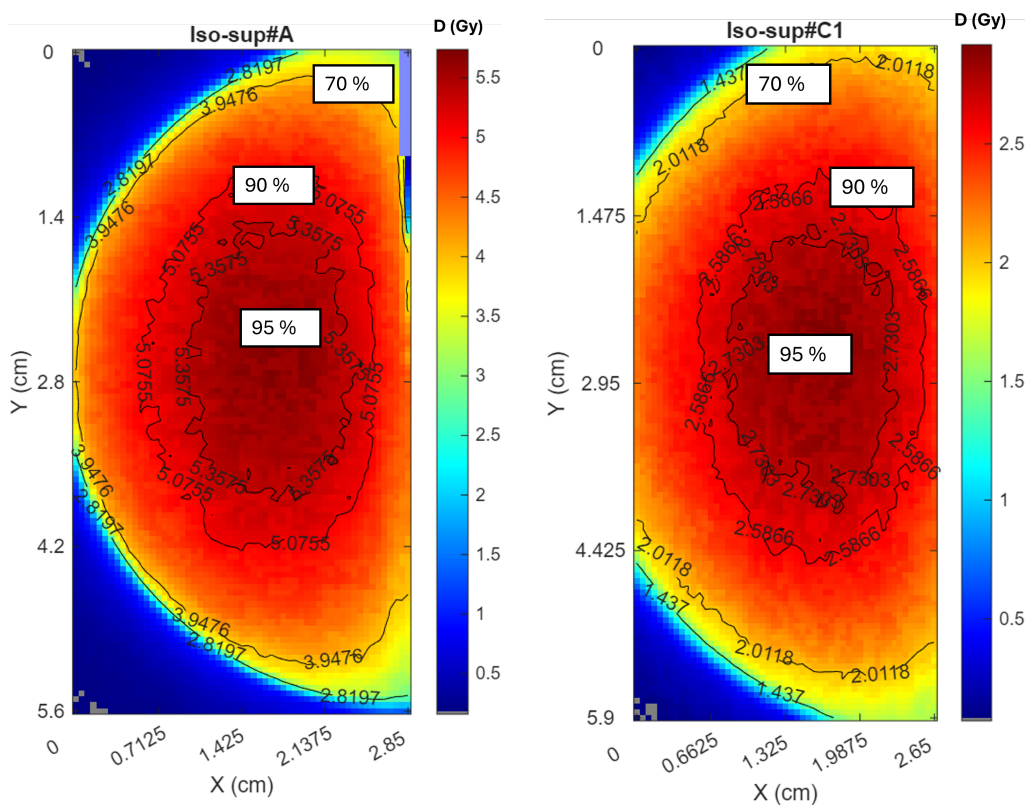


Figura 3.18: Mapas de isodosis de 2 de las 30 películas del *stack* en superficie. #A es la primera película (a 5,3 cm del foco) y #C1 es la última del *stack*.

3.3.3. Medidas a distancias mayores

Se realizaron 6 medidas de películas individuales a mayores distancias con el fin de caracterizar las distancias a las que se tienen tasas no FLASH con los mismos parámetros de intensidad $I = 500$ mA y voltaje $kV_p = 150$ kV, pero con dos tiempos de irradiación. Las películas utilizadas

se recortaron de forma rectangular con un área mayor a las usadas en superficie (ver 3.4). La caracterización del tubo a estas tasas, servirá para comparar sus efectos y los dados con tasas FLASH.

#rcf	d (cm)	t (ms)	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_m (Gy)	\dot{D}_{90} (Gy/s)	\dot{D}_{95} (Gy/s)	\dot{D}_m (Gy/s)
1	6,85	80	2,95	3,11	3,27	36,82	38,87	40,91
3	8,70	80	1,41	1,49	1,56	17,59	18,56	19,54
5	6,34	100	3,74	3,95	4,15	37,38	39,46	41,54

Cuadro 3.4: Valores dosimétricos a diferentes distancias del ánodo d para dos tiempos $t = 100$ ms en #1 y #3 y $t = 80$ ms en #5. La intensidad y voltaje fueron de $I = 500$ mA y $kV_p = 150$ kV.

En estas medidas se utilizaron tiempos de irradiación también de 100 ms. En las películas #2, #4 y #6 hubo un fallo en la irradiación y no se muestran sus valores por no ser fiables. Mientras que las dosis máximas no llegan al mínimo FLASH, las tasas sí se mantienen en régimen FLASH hasta distancias respecto al ánodo $d = 6,85$ cm para $t = 80$ ms y $d = 6,34$ cm para $t = 100$ ms.

La dosis máxima para 80 ms a 6,85 cm es mayor que las máximas de las últimas películas del *stack* en superficie (a menores distancias), lo que evidencia la atenuación del haz en las películas frente a la menor atenuación en aire.

En las figuras 3.19 y 3.20, se pueden ver las dosis y tasas de dosis en función de la distancia. Las dosis disminuyen con la distancia al foco y las tasas máximas para 6,34 cm y 6,85 cm se encuentran en el límite FLASH de 40 Gy/s, siendo similares entre ellas. Para 8,70 cm la dosis y la tasa disminuyen considerablemente.

A pesar de estar las películas #1 y #3 en el límite FLASH, las dosis integradas no llegan al valor umbral de 10 Gy.

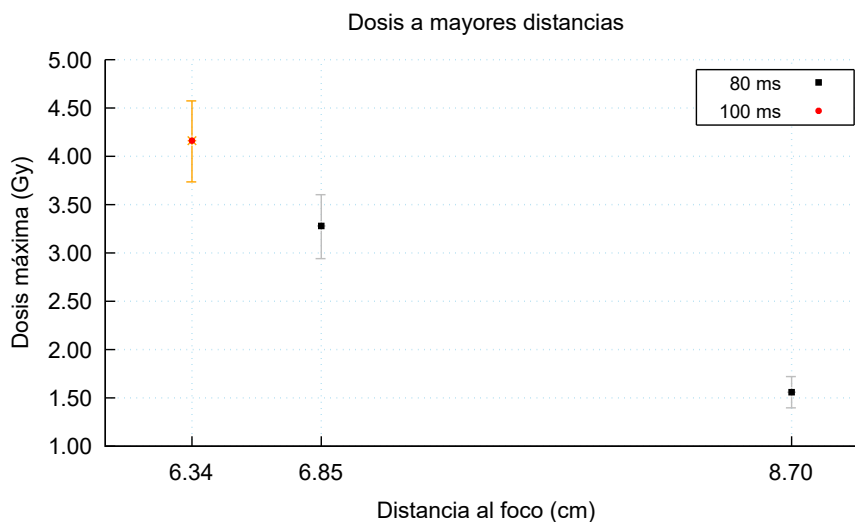


Figura 3.19: Dosis máximas para 80 ms y 100 ms de irradiación.

Los mapas de isodosis de las cuatro películas se muestran en la figura 3.21. Como se ha comentado en las figuras previas, la forma de la distribución de dosis se mantiene similar en todas ellas.

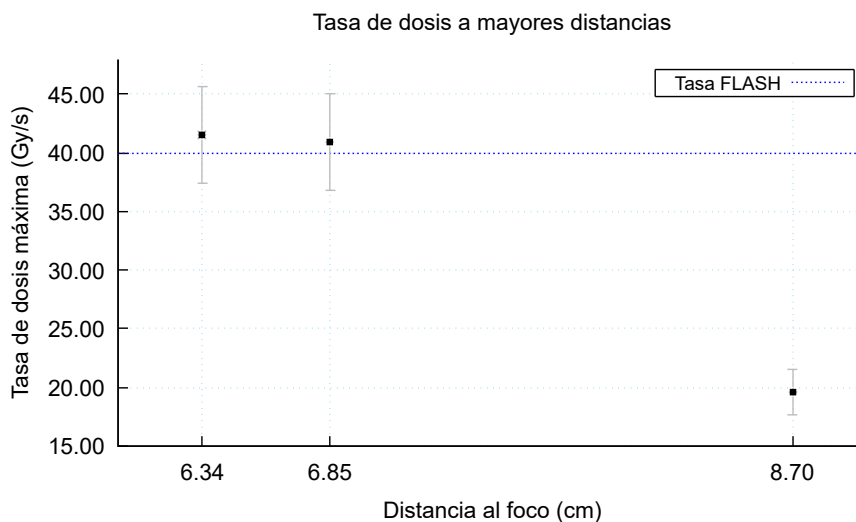


Figura 3.20: Tasas de dosis máximas para 80 ms y 100 ms de irradiación.

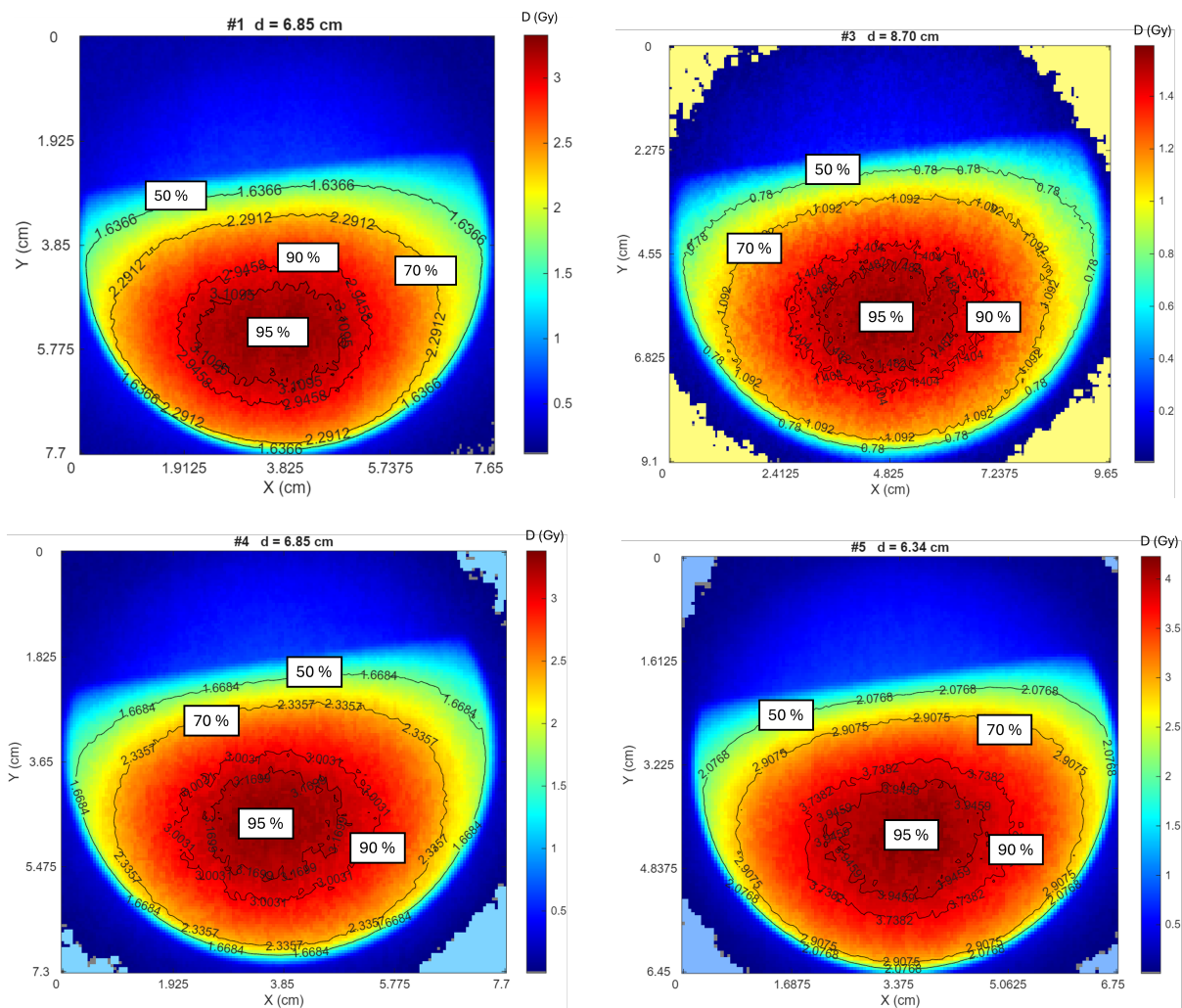


Figura 3.21: Mapas de isocontornos de las películas a diferentes distancias. Las películas #1 y #3 se irradiaron durante 80 ms y las #4 y #5 durante 100 ms

3.3.4. Placa de pocillos y eppendorf

Por último, se irradiaron 4 películas colocadas en la parte anterior y posterior de la placa de pocillos, además de una película recortada en el interior de un eppendorf con el fin de obtener la atenuación del haz tras este instrumental de laboratorio.

La placa de pocillos se colocó encima de la superficie del tubo como se ve en la figura 3.5, por lo que la película de la parte anterior está situada a $\approx 5,3$ cm del foco, como las medidas en superficie. Las primeras dos películas (#1 y #2), se irradiaron por error con un voltaje inferior al deseado y no se muestran sus datos. El eppendorf se colocó también sobre la superficie del tubo sobre una superficie plástica, como se mostró en la figura 3.6.

#rcf	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_m (Gy)	\dot{D}_{90} (Gy/s)	\dot{D}_{95} (Gy/s)	\dot{D}_m (Gy/s)
#3	4,57	4,83	5,08	57,18	60,36	63,54
#4	2,79	2,95	3,10	34,90	36,84	38,78
Eppendorf	4,04	4,26	4,49	50,50	53,31	56,11

Cuadro 3.5: Valores dosimétricos de las películas en la parte anterior (#3) y posterior (#4) de la placa de pocillos y en el interior de un eppendorf para $t = 80$ ms.

En la parte anterior de la placa se tienen tasas FLASH, con valores de dosis unos 5 Gy de máxima. La placa atenúa la radiación provocando una disminución de aproximadamente 2 Gy en la zona de máxima dosis y quedándose cerca de tasas FLASH en la parte posterior. El eppendorf, tiene un valor intermedio de dosis entre #3 y #4, superando las tasas FLASH y con una dosis integrada de > 4 Gy. Esto se muestra con claridad en la figura 3.22.

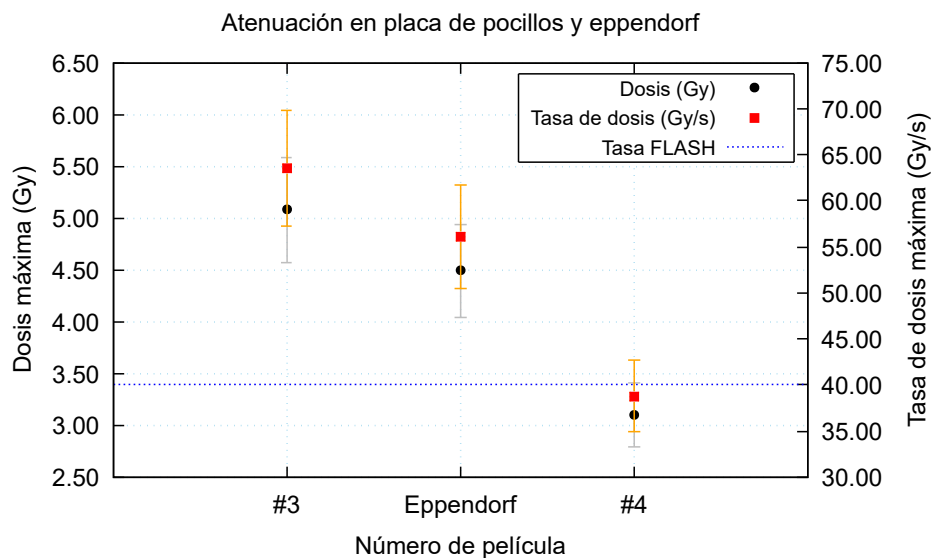


Figura 3.22: Dosis (eje izquierdo) y tasas (eje derecho) máximas para las películas colocadas en la parte superior (#3) e inferior (#4) de la placa de pocillos, junto con la situada en el interior de un eppendorf.

En la figura 3.23 se muestran los mapas de dosis de las películas anterior (#3) y posterior (#4) a la placa de pocillos y de la zona central rectangular del eppendorf, que tiene mayor deposición en la parte inferior (más cercana a la ventana). La película #4 tiene un mapa de isocontornos con distribución característica por la atenuación que provocan las paredes de los eppendorf situados en el interior de la placa de pocillos (ver imagen 3.5).

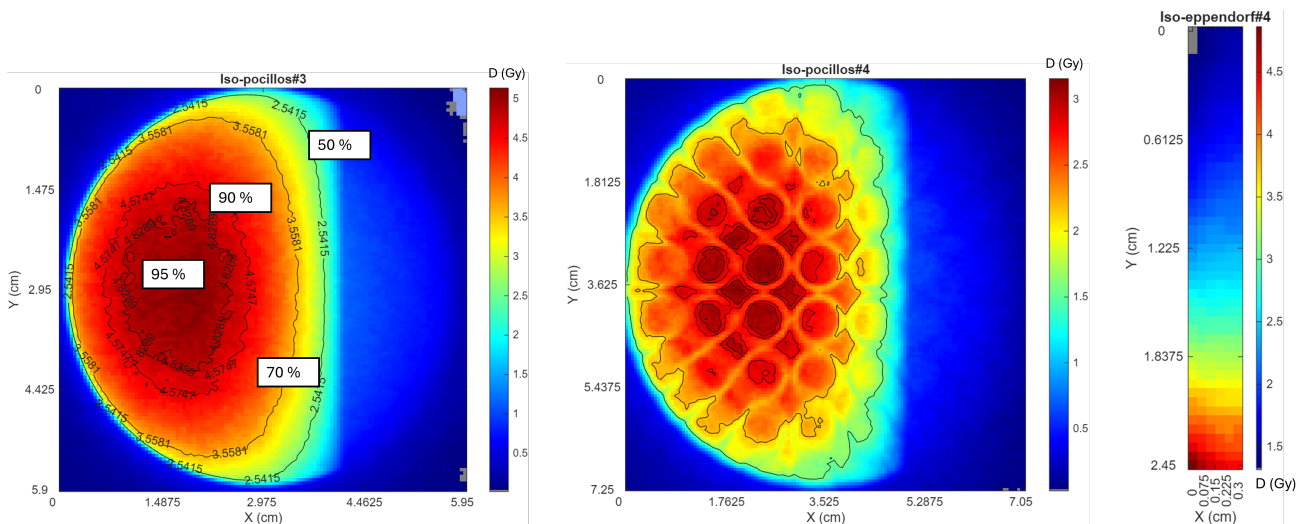


Figura 3.23: Mapas de isocontornos de las películas colocadas en la placa de pocillos y en el interior de un eppendorf. Todas se irradiaron durante 80 ms.

3.4. Discusión de resultados

De los resultados experimentales obtenidos, se ha visto que las dosis > 10 Gy se alcanzan sólo para medidas en la ventana del tubo y hasta una profundidad de < 3 mm en el *stack* de radiocrómicas, donde las tasas no bajan de > 80 Gy/s y las máximas llegan a > 160 Gy/s.

Las medidas de dosis en superficie no llegan a los 10 Gy, dando valores por encima de los 4 Gy, pero sus tasas sí se mantienen FLASH hasta varios mm de profundidad en el *stack*. Como cabía esperar, en las medidas a mayores distancias que la superficie, se reduce aún más la dosis, que baja hasta los 1,56 Gy para la distancia más lejana estudiada: 8,70 cm del ánodo (#3), con una tasa de < 20 Gy/s. Las tasas máximas a las distancias de 6,85 cm (#1) y 6,34 cm (#5) del ánodo, sí llegan a los 40 Gy/s con dosis máximas de 3,27 Gy y 4,15 Gy, respectivamente.

Las películas situadas en la parte anterior (#3) y posterior (#4) de la placa de pocillos tienen una diferencia de ≈ 2 Gy debido a la atenuación del haz en ella. La dosis máxima en la película #3, llega a los 5 Gy, superando los 60 Gy/s de tasa, mientras que #4 se queda por debajo de los 40 Gy/s.

En la película situada en el eppendorf, por su parte, se llegan a dosis máximas de 4,49 Gy y a tasas de > 50 Gy/s, lo que implica que no existe una atenuación notable del eppendorf, siendo la dosis similar a la de la película #3. La dosis máxima obtenida en el eppendorf (que se colocó en la superficie del tubo) es algo mayor a las obtenidas en las películas individuales

en superficie (3,88 Gy al 90% en la película #3). Esto es debido seguramente al equilibrio electrónico provocado en el soporte del eppendorf (ver figura 3.6), que aumenta la dosis como ocurría en las medidas del *stack* frente a las individuales. Como no se espera que dicho aumento de dosis sea elevado (en las medidas de la ventana aumentó la dosis cerca de un 9%), se puede concluir que la atenuación en el eppendorf no es elevada.

Las tasas FLASH se han visto hasta distancias de 6,85 cm del ánodo y las dosis integradas > 10 Gy se observan sólo en la ventana. La modificación del *firmware* (*software* que controla el *hardware* y sus funcionalidades) del generador para permitir la irradiación durante tiempos mayores a 80 ms, con las mismas condiciones de voltaje e intensidad del tubo, permitiría el aumento de la dosis total administrada. Esto sería de interés para la obtención de irradiaciones FLASH a distancias mayores a la ventana, ampliando así las diferentes posibilidades del irradiador para realizar estudios preclínicos en estas condiciones.

4 | Simulaciones Monte Carlo

En este capítulo se simularán, con el método Monte Carlo, las condiciones experimentales del irradiador de forma realista con el fin de obtener resultados dosimétricos que validen las medidas experimentales.

Posteriormente, los resultados experimentales presentados en el capítulo anterior y los resultados de la simulación serán debidamente comparados y discutidos. De esta forma, se podrán resumir los parámetros clave a optimizar del irradiador, así como su viabilidad para obtener condiciones FLASH para posibles futuras aplicaciones preclínicas en radioterapia.

En la última sección del capítulo, además, se presenta un cálculo de blindajes con el fin de estudiar bajo que condiciones sería posible la utilización del tubo en zonas no vigiladas radiológicamente, lo que facilitaría y agilizaría su utilización.

4.1. Simulación del tubo de Rayos - X

Las simulaciones Monte Carlo se han realizado con la finalidad de caracterizar el tubo de Rayos-X y validar los resultados experimentales obtenidos. En la caracterización, se podrán obtener parámetros relevantes del tubo como la eficiencia, la distribución de dosis en varios puntos del irradiador o la uniformidad del haz en la ventana de salida del tubo. A partir de los resultados obtenidos, se pretende dar una configuración óptima de irradiación FLASH del tubo, como la distancia a la ventana o el blindaje a utilizar.

Por un lado, los resultados obtenidos de la caracterización serán comparados con los resultados experimentales. Su concordancia, de darse, garantizaría unos resultados experimentales fiables que permitan optimizar el irradiador para futuros estudios preclínicos.

En esta sección, se explicará también la geometría utilizada para simular el tubo de Rayos-X, se presentarán los resultados dosimétricos obtenidos y se propondrán unos blindajes adecuados para el uso del equipo.

4.1.1. Geometría del irradiador

La geometría tendrá como finalidad simular lo más fielmente posible el tubo de Rayos - X Toshiba E7252X utilizado en las medidas experimentales y cuyas características se mostraron en la tabla 3.1. Por ello, se utilizará el mismo material del ánodo, su inclinación, si simulará el vacío presente en el interior del tubo y su filtrado inherente. Además, se tendrá en cuenta la distancia ánodo ventana y el radio de la misma.

Para modelizar la geometría del irradiador, se utilizaron geometrías voxelizadas. En primer lugar se modeló el ánodo construyéndolo con los 12° de inclinación que tiene el del tubo y utilizando Wolframio como material del ánodo a partir de los los ficheros *.mat* que permite generar *PenEasy*. El vacío del interior del tubo se simuló con un material de baja densidad ${}^4_2\text{He}$ gaseoso y se construyó el filtro de aluminio de 0,9 mm de espesor.

4.1.2. Obtención del espacio de fases

Una vez generada la geometría final, se simuló sobre ella un haz monoenergético de $5 \cdot 10^9$ historias primarias a una energía de 150 keV. La fuente de electrones de tipo BIGS (ver 2.5.3) se generó con forma de disco de 1 mm de radio y 10° de ángulo de apertura. Se colocó centrada en el plano XZ (paralelo a la ventana de salida del tubo) y en las cercanías del ánodo en el eje *y*. En la figura 4.1, se puede ver un esquema de la disposición de la geometría utilizada en la simulación.

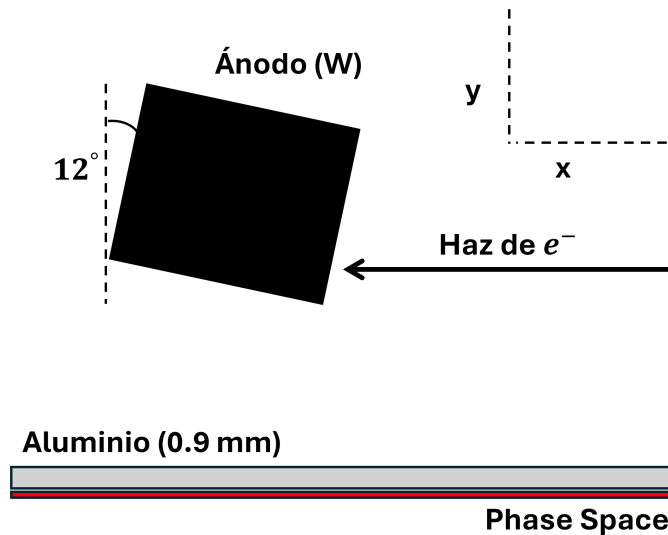


Figura 4.1: Esquema del plano XY de la simulación. El haz de electrones incide sobre el ánodo de W. El espacio de fases se colocó en la parte inferior del filtro de Al.

Con el fin de recoger las historias de interés en el trabajo, sin aumentar el tiempo de simulación para el número elevado de historias primarias, se 'almacenó' toda la información de las partículas incidentes en un disco colocado inmediatamente después a la ventana de salida, tras el filtro de aluminio. Para recoger toda esta información, se utilizó el *tally Phase - Space file* (PSF) que se explicó también en la sección 2.5.3.

El PSF se colocó inicialmente a 3,15 cm del punto de incidencia de los electrones en el ánodo. Como se desconoce el punto exacto en el que impactan los e^- en el ánodo (foco), se ha tomado la distancia mínima que se midió experimentalmente entre la parte inferior del ánodo y la ventana tras retirar partes del cabezal. Este valor de 3,15 cm se utilizó como valor inicial, pero se fueron haciendo ajustes posteriores en función de las medidas experimentales.

Además, como experimentalmente se desconocía si la ventana del tubo se encontraba centrada en XZ respecto al foco, el disco se hizo de 5 cm de diámetro para luego poder recortarlo en función del centro (comparando con las medidas experimentales). En la figura 4.2, se puede ver como un disco blanco la geometría utilizada para obtener el PSF en el plano XZ (coronal). A la izquierda, en el plano XY (transversal), se puede ver la parte inferior del ánodo, en forma de cuña y el filtro de Aluminio de color gris en la parte inferior.

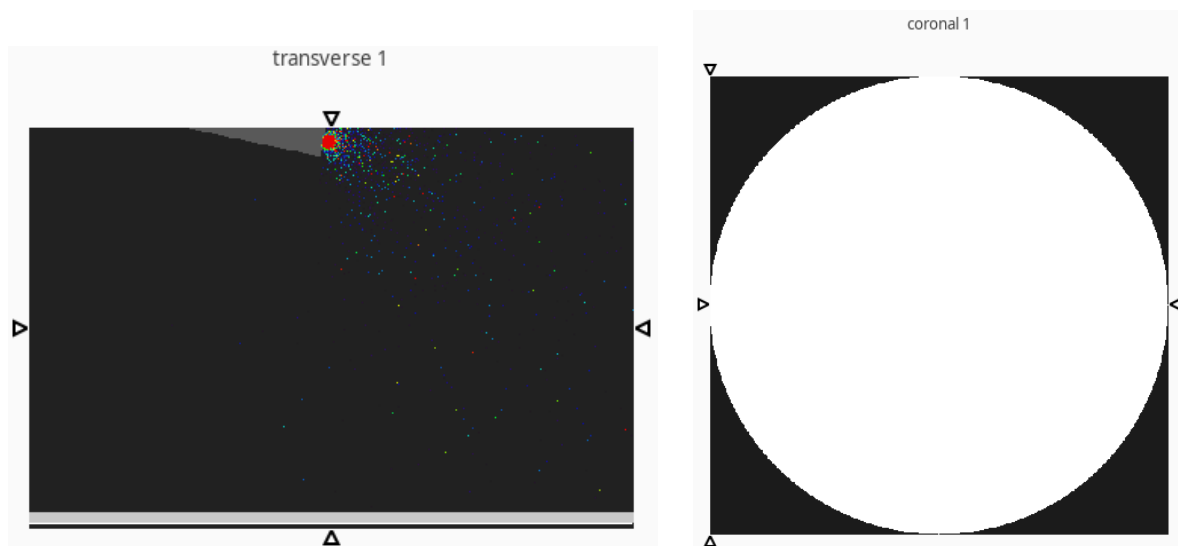


Figura 4.2: *Izquierda:* Vista del plano transversal (XY) con el ánodo en la parte superior y el filtro y la lámina del PSF en la inferior. La deposición de dosis para una simulación preliminar de sólo $5 \cdot 10^5$ historias también se muestra con los puntos rojos siendo las zonas de mayor deposición. *Derecha:* Geometría del plano coronal (XZ) con el PSF en forma de circunferencia y 5 cm de diámetro. Vista proporcionada por el *software* Amide.

Finalizada la simulación, se tenía toda la información relevante de las partículas que llegaron al disco. La ventaja de usar el PSF reside en que una vez obtenido, el cálculo de la dosis depositada se realiza utilizando este fichero como fuente y no es necesario simular de nuevo las $5 \cdot 10^9$ historias primarias.

4.1.3. Espectro del tubo simulado

El espectro de emisión del tubo, se puede observar en la figura 4.3 para una de cada cinco partículas incidentes en el PSF, con el fin de agilizar el graficado.

El espectro es consistente con los picos de Rayos - X característicos del Wolframio. Se ven los dos picos más intensos a energías de 59.32 (K_{α_1}), 57.98 (K_{α_2}), 67.24 (K_{β_1}) y 69.09 (K_{β_2}) (ver Anexo .1). También se ven algunos picos característico a baja energía pertenecientes a las

líneas de emisión L e incluso el pico más intenso (K_α) del filtro de Aluminio a 1.47 keV. El fondo de radiación de frenado se distingue perfectamente por debajo de los picos. La caída de cuentas brusca tras el pico a mayor energía se debe al borde de la emisión en la capa (K_β). La probabilidad de emisión de fotones a mayor energía disminuye notablemente hasta llegar a los 150 keV máximos.

El espectro es consistente con un espectro típico de un tubo de RX con ánodo de W, que se vio en 2.11. Esto es buen indicativo de que el material del ánodo y del filtro se han simulado correctamente con los materiales adecuados.

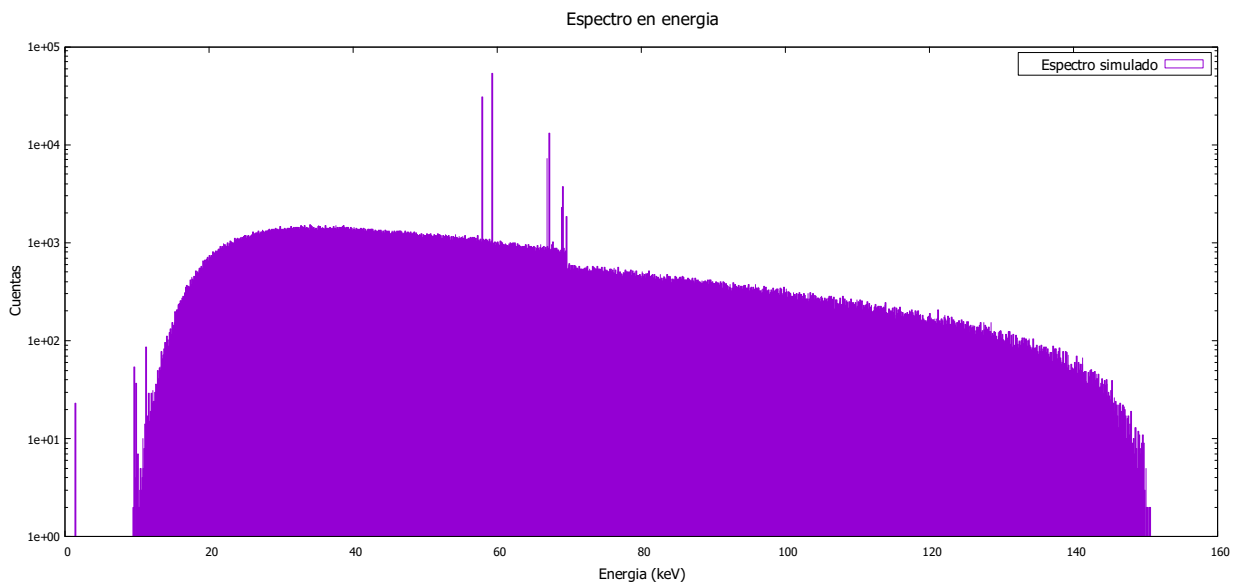


Figura 4.3: Espectro simulado del tubo en escala logarítmica. Los picos característicos del W se observan claramente sobre el fondo de radiación de frenado.

4.2. Resultados dosimétricos de la simulación

Las medidas dosimétricas se realizaron sobre agua con el fin de replicar el comportamiento de la radiación sobre tejido humano, que es similar al agua en términos de atenuación y dispersión de la radiación [57]. Las películas radiocrómicas se fabrican de poliéster en su mayoría precisamente para ser equivalentes al tejido humano y proporcionar una medida dosimétrica útil.

Esta sección describe el proceso completo que ha permitido la obtención, mediante simulaciones Monte Carlo, de la dosis y la tasa de dosis en la ventana del tubo de Rayos - X.

4.2.1. Dosis sobre agua

Procedimiento

Previamente a la obtención de la dosis, se recortaron varios ficheros a partir del PSF original de 5 cm, a un diámetro de 3,5 cm para ajustarlo a la ventana de salida. Utilizando pequeños desplazamientos (1 voxel) respecto al centro del PSF tanto en x , como en z , se realizó una análisis con el fin de alinear el centro del PSF al centro de la película experimental.

Recortados varios PSF, se creó una geometría formada por un cubo de agua de $(i, j, k) = (100, 100, 100)$ vóxeles, con 1 mm de grosor (10 cm de lado). Los PSF recortados se utilizaron como fuente sobre esta geometría para la obtención de los valores de dosis en una lámina de 1 voxel de grosor en agua inmediatamente inferior al PSF.

En la figura 4.4, se muestra la deposición de dosis (azul oscuro y blanco) sobre el bloque de agua (cyan). En el plano transversal se ve claramente como hay mayor deposición hacia x mayores por el mencionado efecto *heel*. La imagen coronal muestra la deposición en el plano XZ paralelo a la ventana del tubo.

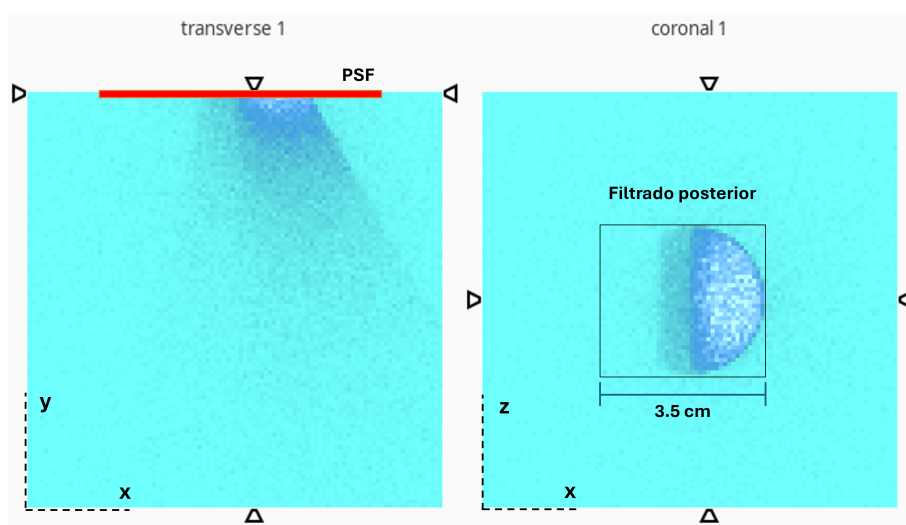


Figura 4.4: Plano XY (transversal) y plano XZ (coronal) de la deposición de dosis con el PSF como fuente (mostrado en rojo), en un bloque de (10,10,10) cm de agua que se muestra como fondo en color cyan. En la vista coronal se muestra la zona de filtrado del PSF posterior.

Obtenidos los ficheros de dosis en la lámina, se recortaron a la zona de interés con Amide y se compararon con una medida experimental en la ventana (pasada previamente a formato *.raw*). En la figura 4.5, se ve a la izquierda la medida experimental visualizada en escala de grises y la simulación a la derecha.

Para analizar cuál de los PSF se asimilaba más a la experimental, se realizaron perfiles a varios valores de z para evaluar la intensidad de color (en escala de grises) de la zona con mayor deposición. En la imagen 4.6, se muestran los perfiles de intensidad en $z = 0$ para un PSF desplazado un píxel a la izquierda. La parte derecha del perfil es la zona de mayor deposición de dosis dónde ambos perfiles deberían ser parecidos. El perfil en azul (simulado) tiene varios picos por la poca estadística.

De los análisis del resto de PSF, se observó que el perfil más similar al experimental es el PSF sin desplazar, es decir, centrado en el plano XZ. Se utilizó por tanto como fuente el PSF centrado.

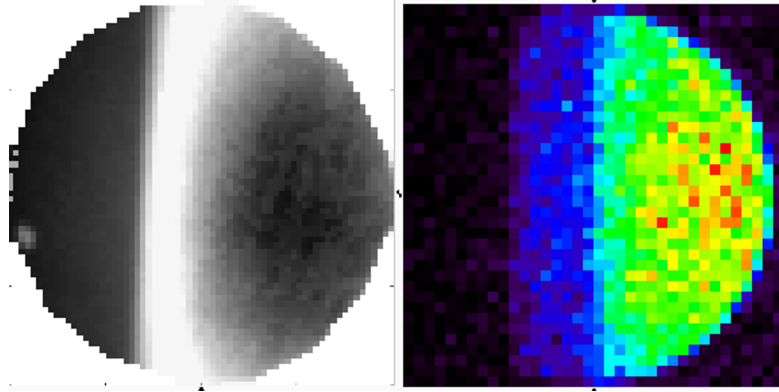


Figura 4.5: *Izquierda*: Película experimental en escala de grises con la zona de máxima dosis en la parte derecha. *Derecha*: Dosis simulada sobre agua con centro desplazado 1 píxel a la izquierda respecto al centro del PSF. Los vóxeles rojos y naranjas indican la zona de máxima dosis y las zonas en azul oscuro las de menor deposición.

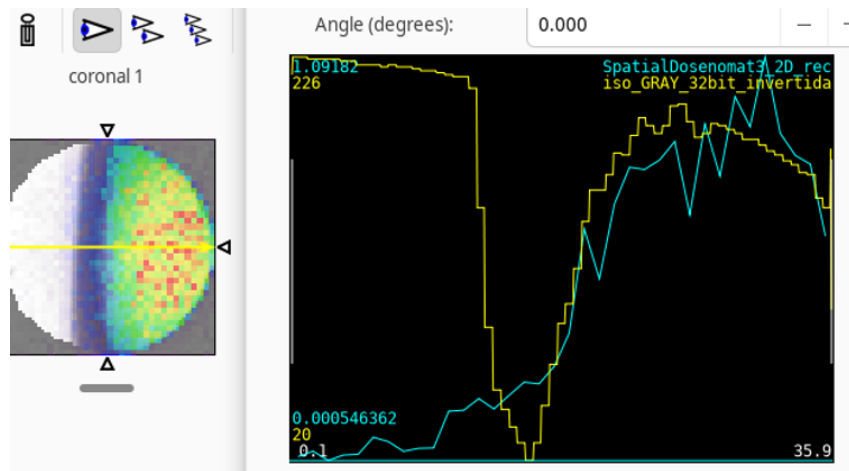


Figura 4.6: Película experimental y datos simulados superpuestos en la parte izquierda. A la derecha se muestra el perfil en $z = 0$ de intensidad de gris de las dos imágenes.

Resultados

Una vez comprobado que la simulación quedaba alineada con la película experimental, se obtuvieron las estadísticas de la simulación en cuanto a número de partículas obtenidas.

El resultado, fueron 2656610 fotones recogidos en la simulación a partir de $5 \cdot 10^9$ historias primarias simuladas, dando una eficiencia ϵ de producción de Rayos - X

$$\epsilon (\%) = \frac{N^{\circ} \text{ fotones recogidos PSF}}{N^{\circ} \text{ historias primarias}} \cdot 100 = 0,053 \% \quad (4.1)$$

Posteriormente, se realizaron 50 simulaciones más con el mismo PSF y la misma geometría (cambiando la semilla aleatoria de cada simulación) para acumular más estadística y obtener valores más fiables, tomando la media de todas ellas como el mejor valor de dosis en cada punto.

Para el cálculo de dosis, se utilizó el *tally Voxel Dose*, que da los valores de dosis en eV/g y por

historia primaria simulada, por lo que se debe aplicar un factor de conversión para pasarlo a Gy.

$$D(\text{Gy}/\text{historia}) = D(\text{eV}/g \cdot \text{historia}) \cdot 1,602 \cdot 10^{-19} \frac{\text{J}}{\text{eV}} \cdot 10^3 \frac{\text{g}}{\text{Kg}} \quad (4.2)$$

El valor anterior da la dosis en Gy dividida entre cada historia primaria que se simula y en cada uno de los vóxeles (en este caso de agua). A partir de estos valores de dosis, se puede obtener la tasa teniendo en cuenta el número de electrones acelerados experimentalmente en el tubo con el valor de la intensidad de corriente I del tubo usando (4.2). En esta ecuación, propuesta por [6], la intensidad del tubo se da en amperios y Q_e es la carga del electrón ($1,602 \cdot 10^{-19}$ C)

$$\dot{D}(\text{Gy}/s) = D(\text{Gy}/\text{historia}) \frac{I(\text{A})}{Q_e} \quad (4.3)$$

donde $I = 0,5$ A, que es la intensidad máxima que soporta el generador del tubo para 150 kV y 80 ms.

De la simulación con el PSF a 3,15 cm, se obtuvieron tasas demasiado elevadas $D_m \approx 260$ Gy/s, lo que indicó que el foco se encontraba en realidad a mayor distancia de la ventana. Se procedió entonces a volver a simular la fuente con el PSF, añadiendo posteriormente varios mm de ${}^4_2\text{He}$ y después el bloque de agua. Se almacenó un nuevo PSF en la última capa de helio previa al agua y se recortó a un diámetro de 3,5 cm. Tras varias simulaciones de cálculo de dosis con grosores variados de la capa de helio, se vio que colocando 6 mm adicionales de helio, los valores de la tasa eran acordes con lo obtenido experimentalmente. Esto indicó, por tanto, que la distancia de la ventana al foco es mayor que la distancia a la parte inferior del ánodo en 6 mm.

Tras esto, se utilizó la ecuación (4.2) con los datos del fichero *Tally Voxel Dose* y se filtraron los datos de dosis del bloque de agua almacenando únicamente aquellos de la superficie inmediatamente inferior al nuevo PSF con 1 vóxel de grosor y con un diámetro de 3,5 cm respecto al centro en XZ. Se obtuvo, por tanto, la tasa de dosis en un disco de diámetro igual a las películas experimentales (en la ventana), de 1 mm de grosor, centrado en el plano XZ y situado a $\approx 3,15 + 0,6$ cm del foco.

En la figura 4.7, se observa el mapa de tasa de dosis simulado tras haber añadido la capa de helio. El valor máximo obtenido es de $\dot{D}_m = 175,9$ Gy/s y se muestran las superficies al 95 %, 90 %, 70 % y 50 % de D_m . Se sobrepasa notablemente el límite de tasas FLASH incluso en la zona con tasas < 50 % de la tasa máxima.

La forma de la deposición es heterogénea con las tasas máximas en la zona inferior de la película. Además, la distribución de dosis se asemeja notablemente a la obtenida experimentalmente en la ventana (figuras 3.10 y 3.11) y los valores de tasa de dosis se asimilan al de las primeras películas de la PDD en la ventana, mostradas en la figura 3.13.

Si se toman los $t = 80$ ms de irradiación utilizados en la ventana experimentalmente, se puede obtener la dosis integrada haciendo simplemente $D(\text{Gy}) = \dot{D}(\text{Gy}/s) \cdot t$. El mapa de dosis haciendo esta conversión se muestra en la figura 4.8, dando una dosis máxima $D_m = 13,65$ Gy, similar a los 12,97 Gy medidos en la primera película de la PDD en la ventana.

Se debe notar que en las figuras 4.7 y 4.8, se han girado las imágenes intercambiando los ejes de coordenadas x , z respecto a las imágenes mostradas anteriormente para una mayor facilidad en la comparación con los resultados experimentales.

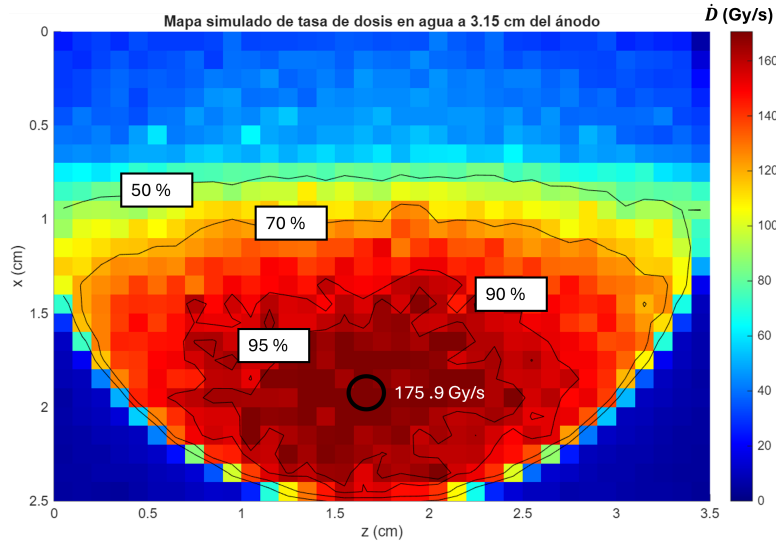


Figura 4.7: Mapa de tasa de dosis obtenido de la simulación con $2,5 \cdot 10^{11}$ historias. Los valores fueron recogidos en un disco de agua a 3,75 cm del foco. Como fuente se usó un PSF con $5 \cdot 10^9$ historias primarias y se obtuvo el valor medio sobre 50 simulaciones con este PSF. En el interior de la circunferencia negra se muestra el valor máximo de tasa.

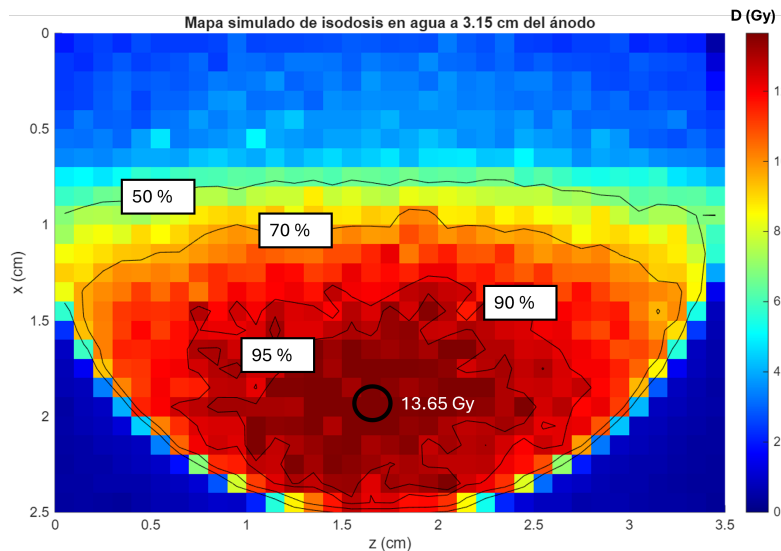


Figura 4.8: Mapa de isodosis simulado, suponiendo un tiempo de 80 ms de irradiación. La circunferencia negra marca el valor de máxima dosis

Incertidumbres de la simulación

Como se menciona en la sección 2.5, el carácter estadístico de las simulaciones Monte Carlo, hace que sus resultados se obtengan a partir del comportamiento medio de un número elevado de historias ($5 \cdot 10^9$ en cada una de las 50 simulaciones en nuestro caso).

Es por esto, que la incertidumbre de las medidas simuladas de dosis se puede obtener a partir de la desviación típica en zonas lo suficientemente pequeñas (de algunos vóxeles) como para tener la misma dosis.

Para su cálculo, se han utilizado entonces volúmenes o ROIs (*Region of Interest*) lo suficientemente pequeñas y evaluado su desviación típica en las zonas de 50 %, 70 %, 90 % y 95 % del mapa de dosis mostrado en 4.7 con el *software* Amide. De este modo se obtendrá una medida aproximada de la desviación típica en la tasa de dosis para la zona con ≥ 50 % de la tasa máxima, que es la zona de interés.

Los resultados medidos muestran una desviación típica media en la zona de máxima dosis de aproximadamente $\approx 2,8$ % que se traduce en una incertidumbre aproximada del 5,5 % con un intervalo de confianza al 95 %. Estas incertidumbres son cerca de la mitad que las asumidas para las medidas experimentales.

4.3. Comparación con resultados experimentales

En esta sección se van a comparar los resultados dosimétricos de las películas radiocrómicas obtenidos experimentalmente en la ventana y los obtenidos mediante las simulaciones.

La realización de la simulación tuvo como fin validar las medidas experimentales mediante un modelado preciso del tubo de Rayos - X. Estas validaciones son esenciales en posibles aplicaciones para radioterapia para garantizar que se está realizando la dosimetría de forma adecuada.

Las figuras de 4.9, muestran los mapas de deposición de dosis y de tasa de dosis simulados y el experimentales para las zonas de máxima deposición de dosis. Se ve que ambos tienen formas de deposición de dosis similares. Las tasas de dosis máximas se diferencian en ≈ 13 Gy/s, que entra dentro de la incertidumbre experimental ya comentada del 10 %. Las máximas dosis integradas, por su parte, se diferencian en $\approx 0,6$ Gy, también dentro de la incertidumbre planteada.

De estos resultados, se puede concluir que las medidas experimentales son concordantes con la simulación realizada dentro de sus respectivas incertidumbres. Esto confirma, por tanto, correcta realización de la dosimetría en las películas y presencia de condiciones FLASH en la ventana del irradiador.

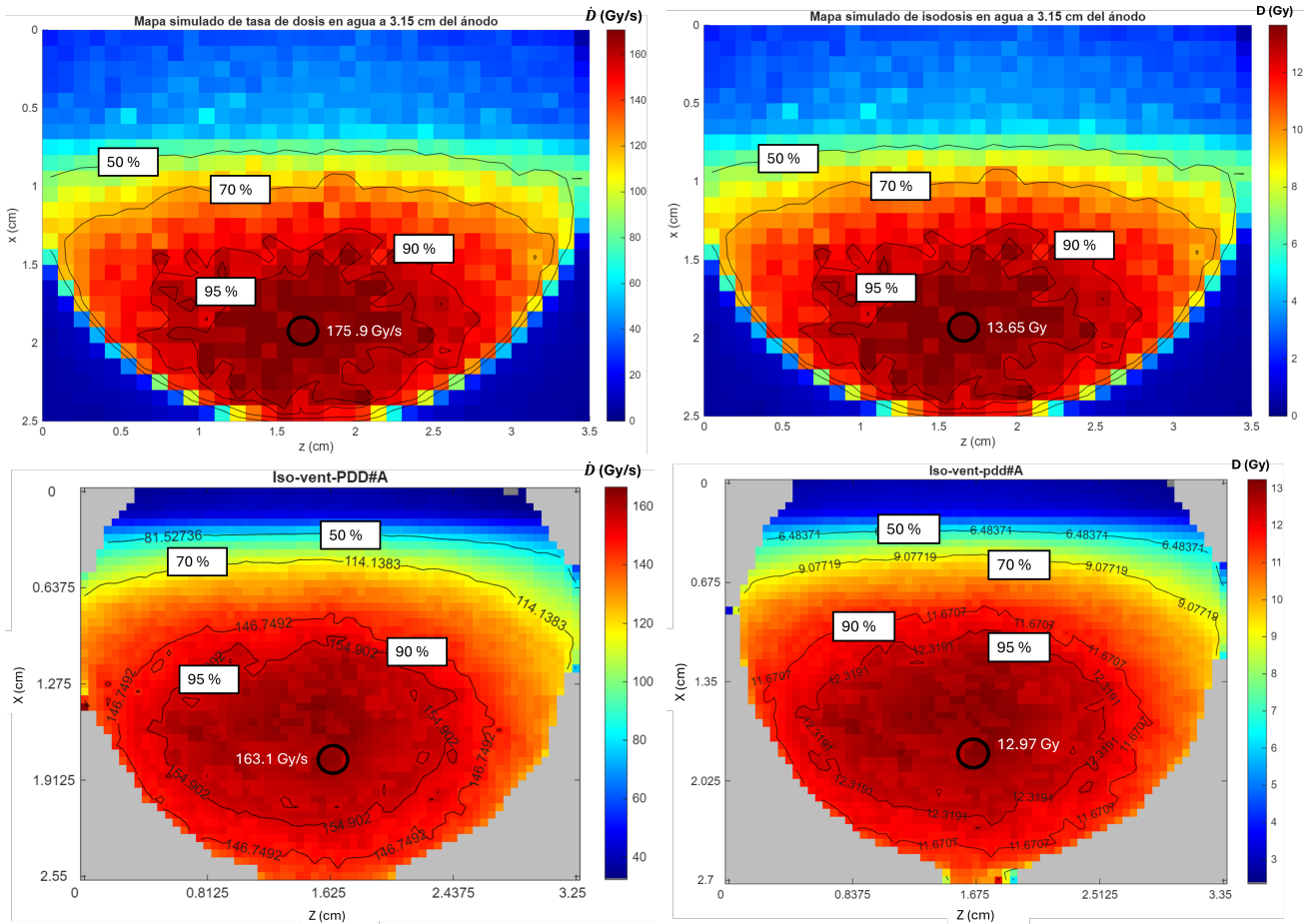


Figura 4.9: *Columna izquierda:* Mapas de tasa de dosis simulada (arriba) y experimental (abajo). *Columna derecha:* Mapas de dosis simulada (arriba) y experimental (abajo). Medidas tomadas a 3,75 cm del foco con los parámetros optimizados del tubo.

4.4. Cálculos de blindaje

La posibilidad del uso de este irradiador fuera de cámaras blindadas y por trabajadores no expuestos, cuyos límites de dosis efectivas anuales son de 1 mSv ($0,5 \mu\text{Sv/h}$ de media suponiendo 8 h diarias de exposición), ampliaría su aplicabilidad y facilitaría su utilización. En esta sección, se va a presentar el cálculo de grosor de plomo mínimo necesario con el que habría que recubrir el irradiador para mantenerse en los límites de dosis.

En irradiadores preclínicos similares al utilizado en este trabajo [14, 15], se plantea la utilización de blindajes (generalmente plomados) que atenúen la radiación lo suficiente como para estar por debajo de los niveles máximos permitidos. En este tipo de irradiadores, los blindajes se sitúan sobre la cabina, que es un espacio hueco pensado para la colocación de las muestras que se quieren irradiar con una ventana de acceso para este fin, como se vio en la imagen 2.14.

Los cálculos de blindajes se suelen hacer para el peor escenario posible: una irradiación ininterrumpida durante todas las horas laborables anuales, en la zona de mayor deposición y sin presencia de muestras u otras estructuras previas al blindaje que atenúen el haz. Los cálculos son,

por tanto, muy conservadores. Por un lado, en el interior del blindaje se colocarían las muestras celulares o animales a irradiar, que atenuarían la radiación incidente reduciendo la dosis en el exterior del blindaje. Por otro lado, los límites de dosis legales de 1 mSv se calculan suponiendo que el irradiador funciona 8 h diarias durante todas las horas laborables al año (≈ 1920 h), lo cual es inviable por las propias características del irradiador y del generador, que actualmente limitan las irradiaciones a 80 ms para voltaje máximo y corriente de 500 mA.

4.4.1. Simulación de blindajes

Para los cálculos realizados en este caso, se ha utilizado el espectro del tubo como fuente en lugar del PSF y se ha colocado en la superficie inmediatamente inferior a la ventana, donde se produce la mayor deposición de dosis. El espectro se decidió usar porque se necesitó aumentar la estadística de la simulación, que esta limitada si se usa el PSF como fuente. Con el espectro se pudo aumentar la estadística a $5 \cdot 10^8$ fotones simulados tras la ventana.

El uso del espectro en vez del PSF hace que se pierda la información de las historias relativa a su dirección y se tiene en cuenta únicamente el histograma de energías. En el cálculo de blindajes, sin embargo, esto no es un problema pues este se establece basándose en la dosis máxima depositada tras atravesarlo, sin importar dónde se sitúe.

La fuente se colocó centrada en el plano XZ y simulada en la parte superior del eje y (inmediatamente inferior a la ventana) para una geometría de (50 x 50 x 50) cm de aire, suficiente para simular el interior de la cabina blindada para las irradiaciones de interés. La cabina se simuló sin nada en su interior. En la parte inferior a la cabina, se simularon varios grosores de plomo y posteriormente se colocó un bloque de agua con el fin de obtener las tasas de dosis en la superficie inferior al plomo y en la zona de máxima deposición (pared inferior de la cabina). Las paredes laterales de la cabina, por recibir dosis menores, no se simularon.

Para su cálculo, se ha utilizado Amide y evaluado varias ROIs en la zona de máxima deposición. La dosis obtenida en eV/g por historia primaria se ha corregido por la eficiencia ϵ del tubo (4.1) y pasado a tasa de dosis utilizando la intensidad $I = 0,5$ A del tubo. Como para los fotones el factor de conversión a dosis equivalente es $\omega_R = 1$ (ver sección 2.3.2) y los límites se consideran para irradiaciones a cuerpo completo, la conversión a dosis efectiva es directa en este caso $H_E = H = D$ y la tasa de dosis obtenida se ha comparado directamente con el valor máximo permitido de $0,5 \mu\text{Sv/h}$ ($1,39 \cdot 10^{-4} \mu\text{Sv/s}$).

La simulación se realizó para grosores de entre 5 y 7 mm de Pb. La muy baja estadística de dosis obtenida en el agua tras 7 mm de Pb impidió tomar esta medida como fiable. La tasa de dosis media obtenida tras 6 mm de Pb ha sido de $4,53 \mu\text{Gy/s}$, que implica una tasa de dosis efectiva de $4,53 \mu\text{Sv/s}$, varios órdenes de magnitud por encima del valor límite.

Un caso más realista de la tasa límite, pasaría por tener en cuenta el tiempo que se tarda en realidad en cambiar la muestra (ratones o cultivos celulares) y poner la siguiente, en vez de considerar irradiaciones continuadas. En este caso, un tiempo optimista entre irradiaciones tras cambiar la muestra es de 8 minutos de media realizando 60 irradiaciones al día si se hiciese durante las 8 h laborables. Si además, suponemos que se consigue aumentar el tiempo de irra-

diación a 1 s (muy elevado), se tendrían 60 s de irradiación al día (en vez de los 28800 s en 8 h del límite anterior considerado). Esto elevaría el valor máximo de tasa límite de $0,5 \mu\text{Sv/h}$ en un factor 480, pudiendo ser de $240 \mu\text{Sv/h}$ o $0,067 \mu\text{Sv/s}$. Por otro lado, si el tiempo de irradiaciones se rebaja a 500 ms (más realista con nuestro irradiador), el valor máximo de tasa límite sería el doble, de $0,13 \mu\text{Sv/s}$ que sigue siendo un orden de magnitud mayor a la tasa tras 6 mm de plomo.

La tasa de dosis efectiva tras los 6 mm de Pb es notablemente mayor que los límites incluso suponiendo irradiaciones realistas de 500 ms, con 60 irradiaciones al día. El blindaje calculado, por tanto, no es suficiente incluso bajo la hipótesis anterior. Estos resultados implican que añadir 6 mm de Pb al blindaje del irradiador sería insuficiente.

4.4.2. Cálculo analítico aproximado

Ante estos resultados, se ha realizado un cálculo aproximado del grosor de plomo necesario. Si suponemos un haz de Rayos - X colimado y monoenergético de 150 keV (el haz tiene un espectro por debajo de los 150 keV, por lo que es un cálculo conservador), la ecuación (2.6) permite calcular la atenuación necesaria para cumplir los límites a partir de la tasa de dosis máxima experimental $\dot{D}_{max} = 162 \text{ Gy/s}$.

La atenuación se puede conocer con los coeficientes de atenuación lineal másicos μ/ρ en aire y plomo obtenidos del NIST [58] para 150 keV : $(\mu/\rho)_{aire} = 0,1356 \text{ cm}^2/\text{g}$ y $(\mu/\rho)_{Pb} = 2,014 \text{ cm}^2/\text{g}$.

El factor de atenuación en los $z_{aire} = 50 \text{ cm}$ de aire ($\rho_{aire} = 1,205 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$) es de

$$\left(\frac{I}{I_0}\right)_{aire} = \exp\{-\rho_{aire}(\mu/\rho)_{aire} \cdot z_{aire}\} = 0,992$$

Para cumplir el límite de dosis efectiva (H_E^{lim}), el factor de atenuación en Pb ($\rho_{Pb} = 11,34 \text{ g/cm}^3$) debe ser

$$\left(\frac{I}{I_0}\right)_{Pb} = \frac{H_E^{lim}}{(I/I_0)_{aire} \cdot \dot{D}_{max}} \quad (4.4)$$

Calculando los factores de atenuación con (4.4) para el límite conservador de dosis efectiva, ($H_E^{con} = 1,39 \cdot 10^{-4} \mu\text{Sv/s}$) y para el límite más realista considerando 500 ms de irradiación ($H_E^{re} = 0,13 \mu\text{Sv/s}$) y posteriormente despejando $z = z_{Pb}$ en (2.6)

$$z_{Pb} = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right)_{Pb} \left(\frac{\rho}{\mu}\right)_{Pb} \left(\frac{1}{\rho_{Pb}}\right)$$

Se obtienen las longitudes de plomo necesarias en cada caso:

$$z_{Pb}^{con} = 12,16 \text{ mm}$$

$$z_{Pb}^{re} = 9,15 \text{ mm}$$

Estos valores se han calculado suponiendo un haz estrecho y colimado. En condiciones reales, se suele añadir un margen a estos valores dado por dos veces el *Tenth Value Layer* (TLV), que es el espesor del material (plomo en este caso) necesario para reducir una décima parte la intensidad inicial del haz. En el caso del Pb [58], $TLV_{Pb} = 1,008$ mm por lo que se necesitarían unos espesores z_{TLV} de

$$z_{TLV}^{con} = 14,18\text{cm}$$

$$z_{TLV}^{re} = 11,18\text{cm}$$

Con este cálculo aproximado pero conservador, se obtiene que con un grosor de 15 mm de plomo, el irradiador se mantendría por debajo de los límites más conservadores de dosis efectiva.

La baja estadística de las simulaciones para blindajes de > 6 mm, hace que el tiempo de simulación deba ser elevado. Se está trabajando en ello para confirmar los cálculos mostrados aquí.

5 | Viabilidad del efecto FLASH con el irradiador

En esta sección, se va a analizar la capacidad del irradiador descrito en este trabajo para producir efecto FLASH y su aplicabilidad a estudios preclínicos. Para ello, se comentarán datos relevantes para su utilización en ensayos con cultivos celulares y/o animales, como el área irradiada, la tasa o la dosis.

Además, se resumirán los parámetros óptimos para irradiaciones FLASH del tubo que se estudiaron en la sección anterior y que permiten llevar al equipo de Rayos - X convencional (tubo y generador) a su máxima capacidad de funcionamiento.

5.1. Parámetros óptimos de irradiación

Para el tubo Toshiba E7252X y el generador Sedecal de 75 kW, los parámetros óptimos de irradiación que se lograron con el fin de maximizar la dosis y la tasa de dosis a la distancia más cercana posible al foco (3,75 cm en la ventana), se muestran en la tabla 5.1. Dichos parámetros, se han utilizado tanto experimentalmente como en la simulación para poder realizar una comparación realista de los resultados obtenidos.

Estos parámetros están restringidos, por un lado, por las limitaciones inherentes al tubo que permiten garantizar su correcto funcionamiento para operar con valores constantes de voltaje durante todo el tiempo de irradiación. Estas especificaciones las da el fabricante del tubo y se muestran en el Anexo .2, como se ha comentado ya.

Por otro lado, *firmware* del generador también presentaba restricciones e impedía el aumento del tiempo de irradiación a $t > 80$ ms para 500 mA y 150 kV. El diseño de un generador que permitiese alcanzar tiempos más largos de irradiación, permitiría aumentar las dosis integradas. Esto se comentará más detenidamente en la sección 5.3.

kV_p (kV)	I (mA)	t (ms)
150,00	500,00	80,00

Cuadro 5.1: Parámetros óptimos del tubo de Rayos - X Toshiba E7252X.

5.2. Aplicación a estudios preclínicos

La aplicabilidad del irradiador a la realización de estudios preclínicos en régimen FLASH depende de la dosis integrada total y de la tasa de dosis a cada distancia, pero también de las áreas irradiadas a dichas tasas y de la profundidad a la que estas se mantienen en los tejidos (películas).

En estudios preclínicos, las irradiaciones se suelen realizar en tumores superficiales de ratones, los cuales miden típicamente unos pocos mm de altura y longitud. Se utilizan también cultivos celulares en eppendorfs, que como se vio en la figura 3.6, son de pequeño tamaño y también en placas de pocillos, de mayor tamaño y que permiten irradiar varios eppendorfs simultáneamente. Consecuentemente, las áreas de irradiación necesarias para la viabilidad FLASH en este tipo de estudios, son de unos pocos cm^2 y las profundidades necesarias de algunos mm.

5.2.1. Irradiaciones FLASH

Medidas en la ventana

Los valores en la ventana (3,15 cm del ánodo), indican que se puede irradiar con tasas FLASH en todo el rango de distancias estudiado: hasta 0,8 cm (3,95 cm del ánodo). Las máximas dosis integradas, sin embargo, llegan a 10 Gy hasta una distancia menor, de unos 4 mm ($\approx 3,55$ cm del ánodo).

Sin embargo, las dosis relevantes en cuanto a viabilidad FLASH no son las máximas, si no aquellas en las que se tienen superficies irradiadas viables para los estudios de interés en cada caso (preclínicos en el caso de este trabajo). Por ello, se toman como referencia las dosis al $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ de la dosis máxima, que cubren áreas de unos cm^2 con poca variabilidad de dosis (del 10% y 5%).

Las áreas irradiadas correspondientes al $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ de la dosis máxima absorbida para un película en la ventana, se muestran en la tabla 5.2. Dichas áreas, de forma aproximada, se pueden dar como la superficie de un rectángulo de unos $(2 \times 1,5) cm^2$ para dosis al 90% y de $(1,7 \times 1) cm^2$ para la dosis al 95%, suficientes para irradiar pequeños tumores en ratones y cultivos celulares en un eppendorf.

#rcf	Área 90 % (cm ²)	Área 95 % (cm ²)
4	3,14	1,72
6	2,85	1,72

Cuadro 5.2: Áreas correspondientes a las zonas con $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ de la dosis máxima en la ventana.

Si se toma como referencia la dosis integrada al 90 % en vez de la máxima, la distancia para dar 10 Gy baja a 3,37 cm del ánodo (hasta la película #I). Por tanto, se tiene efecto FLASH hasta una profundidad en las películas de 2 mm y para una superficie de aproximadamente (2 x 1,5) cm².

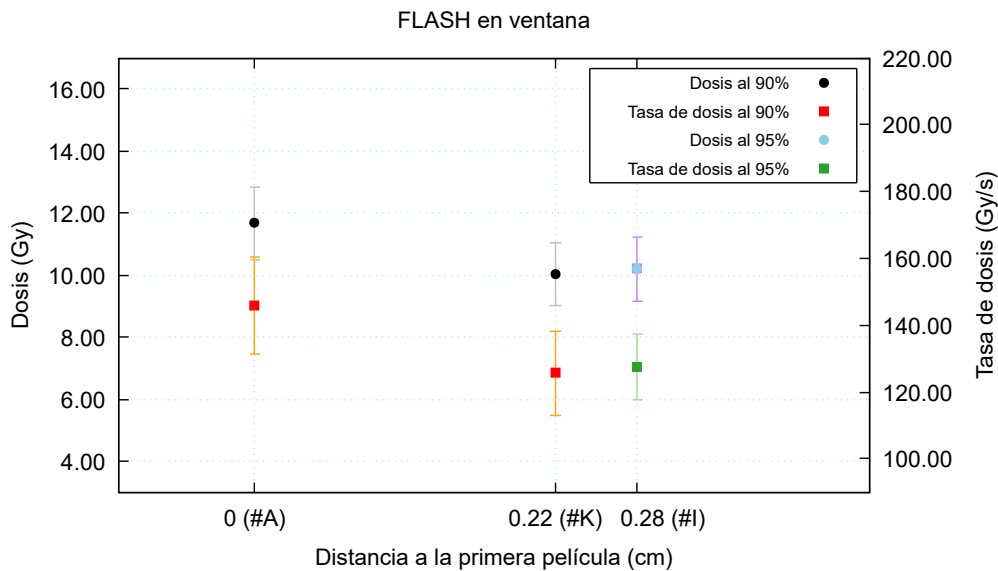


Figura 5.1: Valores de dosis y tasa de dosis en la ventana para la primera película (#A) al 90 % del valor máximo y valores límite hasta los que se mantiene FLASH para el 90 % (película #I) y para el 95 % (película #K).

Para dosis al 95 %, la profundidad aumenta a 2,8 mm para proporcionar 10 Gy (película #K) y la superficie disminuye a aproximadamente (1.7 x 1) cm². A mayor profundidad, se sigue teniendo tasa FLASH, pero la dosis integrada baja de los 10 Gy.

La figura 5.1 muestra las últimas películas del *stack* en la ventana para los que se mantienen tasas FLASH y dosis ≥ 10 Gy para el 90 % (película #K) y para el 95 % (#I) de las dosis máximas. También se muestran las tasas máximas en función de la distancia a la primera película y el valor al 90 % de esta primera película (#A).

Las superficies de las irradiaciones al 90 % son de varios cm² y, por tanto, suficientes para la realización de estudios preclínicos. Las profundidades a las que se alcanzan dosis integradas de ≥ 10 Gy son de 2 mm al 90 %. Para el 95 %, se llegan a profundidades de 2,8 mm y con áreas menores a 2 cm². A estas profundidades, se podrían irradiar tumores de ratón que midiesen en torno a los ≈ 2 mm. Las dosis en cultivos se mantendrán seguramente en torno a los 10 Gy

en la ventana, vista su atenuación poco notable en la superficie, haciendo factible condiciones FLASH.

5.2.2. Irradiaciones no FLASH

De los resultados experimentales, se ha visto que en las medidas más lejanas a la ventana no se alcanzan dosis ≥ 10 Gy. Sin embargo, hasta 6,85 cm del foco, se ha visto que sí se logran tasas FLASH.

Medidas en superficie

En las mediciones en superficie (5,3 cm del foco), a pesar de observarse tasas FLASH, se ha visto que las dosis integradas son de $\approx 5,4$ Gy al 95 % y de ≈ 5 Gy al 90 % para la primera película, menores a 10 Gy incluso con la posible deposición de dosis por la irradiación fallida ya comentada previamente. Las tasas al 95 % se mantienen FLASH hasta una profundidad de 5,6 mm respecto a la primera película en superficie, aunque seguramente sea menor debido también a dicha irradiación errónea. Por la mayor distancia al foco de estas medidas respecto a la ventana, las áreas (ver tabla 5.3) son mayores que en la ventana, siendo de unos (1.6 x 3) cm² aproximadamente para el 90 %, y (1.2 x 2.6) cm² para el 95 %.

Las áreas irradiadas en superficie y las profundidades a las que se mantienen tasas FLASH son suficientes para estudios en ratones para las medidas en superficie. El aumento del tiempo de irradiación elevaría la dosis, pudiendo llegar a valores de 10 Gy. En este caso, las medidas en superficie, servirían para realizar irradiaciones asegurando condiciones FLASH. Manteniendo el tiempo de 80 ms actual, por otra parte, servirían para estudiar los límites FLASH, que podrían darse con dosis incluso menores a 10 Gy.

#rcf	Área 90 % (cm ²)	Área 95 % (cm ²)
1	5,47	2,69
3	5,88	3,19
4	5,61	2,69
5	5,91	3,09

Cuadro 5.3: Áreas correspondientes a las zonas con dosis ≥ 90 % y ≥ 95 % respecto a la dosis máxima en superficie (5,3 cm del foco).

Medidas a mayores distancias

Las medidas individuales realizadas a mayores distancias del foco ($> 6,34$ cm), se hicieron con el fin de bajar las tasas y realizar estudios no FLASH con el objetivo de comparar sus resultados con las medidas a menores distancias. En las medidas obtenidas, se vio que las tasas al 95 % son cercanas a FLASH para 6,85 cm a 80 ms y para 6,34 cm a 100 ms, mientras que las dosis son < 4 Gy para ambas.

La menor tasa estudiada, es de 17,59 Gy/s al 90 % para una dosis integrada de 1,41 Gy, que se dan en la película más alejada del foco (#3), a 8,7 cm y con 80 ms de irradiación. La mayor distancia al foco hace que el área tanto al 90 % como al 95 % sean más que suficientes para realizar irradiaciones preclínicas. Estas condiciones garantizan estudios no FLASH a esta distancia.

El hecho de no llegar a los 10 Gy de dosis integrada, pero estar cerca de tasas FLASH, hace que a distancias de 6,34 cm y 6,85 cm, un pequeño aumento del tiempo de irradiación permitiese llegar a la zona de los 4 - 10 Gy ($D \propto t$), pudiendo explorar los límites inferiores del efecto FLASH.

La medida a la mayor distancia, por su parte, asegura estudios fuera de tasa FLASH incluso aumentando el tiempo de irradiación. Además, las áreas de isodosis mayores respecto a las medidas en superficie facilitarían irradiación de tumores en ratones de mayor tamaño.

#rcf	Distancia al foco (cm)	Área 90 % (cm ²)	Área 95 % (cm ²)
1	6,85	7,45	4,02
3	8,70	10,44	5,23
4	6,85	6,92	3,22
5	6,34	6,31	3,13

Cuadro 5.4: Áreas correspondientes a las zonas con dosis $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ respecto a la dosis máxima a distancias mayores a la superficie.

Placa de pocillos y eppendorf

Por último, las medidas realizadas con la placa de pocillos y el eppendorf han permitido evaluar la atenuación de este instrumental científico sobre el haz de Rayos - X y su posibilidad de llegar a régimen FLASH.

Como se podía esperar de los resultados dosimétricos de las películas en superficie, la dosis integrada en la placa de pocillos no llega a 10 Gy en la parte más cercana a la ventana, siendo la máxima de 5,08 Gy y de 4,57 Gy al 90 %. La atenuación del haz en la placa reduce en unos ≈ 2 Gy la dosis absorbida tras ella, como se vio en la figura 3.22. Las tasas se mantienen FLASH antes de la placa con ≈ 57 Gy/s al 90 % y dejan de serlo tras atravesarla. Las superficies de isodosis previas a la placa son similares a las presentadas en la tabla 5.3 y dan una idea del número de pocillos que se pueden irradiar en la placa con dosis similares.

La tasa de dosis FLASH en la placa de pocillos colocada en la superficie permite su utilización para irradiar cultivos celulares en varios pocillos. Los cultivos se sitúan cercanos a la parte anterior de la placa, donde se logran estas tasas.

En el eppendorf se tienen tasas FLASH de ≈ 50 Gy/s en su parte inferior, con dosis de 4 Gy al 90 % y, por tanto, podría utilizarse con el mismo fin que las medidas en superficie: estudiar el límite de dosis FLASH. Como en las medidas en superficie, un aumento del tiempo de irradiación permitiría obtener dosis más cercanas a 10 Gy, que aseguren FLASH. Por otra parte, el pequeño

tamaño del eppendorf, permitiría colocarlo en la ventana con un soporte adecuado y dada su baja atenuación, seguramente llegar a condiciones FLASH con 80 ms.

5.3. Propuesta de diseño y futuros pasos

Los resultados experimentales y la validación de la simulación, han permitido ver que con irradiaciones de 80 ms, se llegan a dosis ≥ 10 Gy únicamente en la ventana, hasta una distancia de menos de 3 mm y en áreas aproximadas de (1.7×1) cm². Esto da la posibilidad de irradiar pequeños tumores superficiales en ratones y posibles cultivos celulares colocados en la ventana. El irradiador permite también su utilización para la investigación del límite FLASH a distancias mayores, donde se mantienen las tasas ≥ 40 Gy/s hasta unos mm de profundidad y las superficies al 90% son suficientes para irradiaciones en pequeños ratones y en eppendorfs.

A distancias mayores a la superficie, por otro lado, se pueden realizar irradiaciones fuera del régimen FLASH, con superficies de isodosis más que suficientes para irradiar una placa de pocillos y pequeños animales.

Utilizando el irradiador caracterizado en este trabajo, el estudio preclínico bajo condiciones que aseguren FLASH (tasa y dosis) puede ser entonces comparado, por un lado, con tasas > 40 Gy/s pero dosis < 10 Gy y, por otro lado, con medidas en las que no se llegan a tasas ni dosis FLASH en distancias mayores. El límite entre irradiaciones que son FLASH y aquellas que no lo son, debe seguir siendo estudiado. Algunos estudios en este campo [2, 8], muestran beneficios con tasas ≥ 40 Gy/s incluso con dosis por debajo de los 10 Gy y de ahí el interés en comparar las tres condiciones de irradiación distintas.

Este irradiador, por tanto, permite el estudio de estos tres regímenes, que podría ser relevante para dilucidar los límites y el mecanismo subyacente que explique los beneficios de la terapia FLASH. Por ello, es de interés la realización de una propuesta de diseño basándose en los resultados obtenidos, incluyendo también las medidas de blindaje.

5.3.1. Propuesta de diseño

En primer lugar, sería de interés la creación de un gabinete blindado con plomo que permitiese la colocación de muestras a diferentes alturas y que se pudiese acceder al interior mediante una ventana de apertura, de forma similar al utilizado en [14]. El tubo se colocaría en la parte superior y una plataforma robotizada permitiría realizar las diferentes irradiaciones.

La plataforma móvil haría posible las irradiaciones en los distintos regímenes y sería fácilmente desplazable en altura. Esto permitiría la colocación de muestras de diferentes tamaños encima de plataforma. Para minimizar al máximo la atenuación de las muestras y animales, la plataforma podría hacerse de un material robusto pero de baja densidad ρ y número atómico efectivo, como el metacrilato ($\rho = 1,18$ g/cm³; molécula $C_5O_2H_8$).

El gabinete se recubriría de al menos 15 mm de Pb para poder utilizarse sin restricciones en relación a radioprotección, como se ha discutido en la sección 4.4. Habría que crear en la parte

superior al tubo un soporte para el generador y sería beneficioso un desarrollo posterior para poder realizar irradiaciones mediante *software* directamente desde el exterior del gabinete, sin tener que desplazarse a un lugar de control, lo que ahorraría tiempo y comodidad de uso.

Las medidas propuestas, junto con las características propias del tubo, permitirían el desarrollo de un irradiador con las siguientes características:

- Tamaño compacto, con requerimientos bajos de blindaje y sin necesidad de limitaciones de uso en cuanto a radioprotección.
- Precio muy competitivo en comparación a otras fuentes de FLASH, especialmente aceleradores. Basado en un tubo convencional fácilmente adquirible por su gran estandarización.
- Facilidad y reducción de costes en su desarrollo por el trabajo conjunto con la empresa Sedecal.
- Facilidad en colocación de muestras y ejecución de las irradiaciones, así como rapidez en la irradiación de muestras consecutivas
- Capacidad de tasas FLASH con ≥ 40 Gy/s a varias distancias y dosis ≥ 10 Gy en la ventana.

5.3.2. Futuros pasos

La principal limitación del irradiador es el corto tiempo de irradiación máxima permitido (80 ms) para los parámetros óptimos de voltaje e intensidad (150 kV y 500 mA). Esto provoca que las dosis impartidas sean de < 10 Gy para distancias ≥ 3 mm de la ventana.

La modificación del *firmware* del generador, de modo que permitiese realizar irradiaciones a tiempos mayores, podría permitir llegar a dosis ≥ 10 Gy para garantizar condiciones FLASH también en la superficie, donde el área irradiada aumenta y se facilita la colocación de muestras. La vinculación con Sedecal hace perfectamente viable la modificación del generador con este fin.

Un aumento del tiempo de irradiación de 80 ms a 210 ms, incrementaría la dosis al 90 % en la superficie del tubo a $\approx 10,2$ Gy y también permitiría alcanzar dosis > 10 Gy en el eppendorf. Con un incremento aún mayor del tiempo de irradiación, a 260 ms, se esperarían dosis > 10 Gy también tras la placa de pocillos en la superficie. Como la dosis disminuye con la distancia al foco d de la forma d^{-2} , la profundidad hasta la que se lograrían dosis de 10 Gy con este tiempo, aumentaría notablemente de unos pocos mm, hasta $\approx 3,8$ cm de la ventana, lo que equivale a unos $\approx 2,25$ cm en superficie. Esto, junto con la mayor superficie irradiada a mayores distancias, permitiría ampliar el tipo de estudios FLASH a realizar con el irradiador.

Por otro lado, la disminución de la intensidad máxima del tubo utilizada ($I = 500$ mA), permitiría irradiaciones no FLASH a las distintas distancias que podrían posteriormente compararse con las medidas FLASH para evaluar sus beneficios.

Además, la modificación del generador podría solventar la bajada en la intensidad de corriente del tubo, que se observó en la bajada de voltaje en la fibra (ver subsección 3.2.7). Las características

temporales del haz, como se ha comentado, podrían repercutir en los efectos celulares de las irradiaciones FLASH.

El uso de un mayor tiempo de irradiación (260 ms), con las suposiciones conservadoras que se han hecho para el cálculo del blindaje discutido en la sección 4.4, no implicaría cambios en el grosor del plomo necesario, pudiendo así mantener el blindaje de 15 mm de Pb que se propuso.

6 | Conclusiones

En este trabajo, se ha caracterizado experimentalmente con películas radiocrómicas y se ha confirmado por medio de simulaciones Monte Carlo, la capacidad del tubo de Rayos - X convencional Toshiba E7252X para obtener tasas FLASH de hasta 162 Gy/s, con dosis integradas > 10 Gy en la zona más cercana (3,75 cm del foco). Las mejores condiciones del irradiador para ofrecer tasas FLASH han sido estudiadas variando los parámetros de intensidad y voltaje del tubo ($I = 500$ mA y $V = 150$ kV) para un tiempo de irradiación de 80 ms.

Bajo estas condiciones, se han podido caracterizar las dosis y tasas de dosis del irradiador a varias distancias del foco. Los resultados han mostrado tasas FLASH que se mantienen a distancias de $> 5,3$ cm del foco y para varios mm de profundidad en las películas. Además, se han estudiado irradiaciones a distancias mayores a 6,35 cm del foco, dónde no hay tasas FLASH, así como la atenuación provocada por instrumental científico en radiobiología: placa de pocillos y eppendorf.

La viabilidad del irradiador para su aplicación en estudios preclínicos bajo régimen FLASH ha sido comprobada. Se ha visto que se mantienen tasas > 40 Gy/s y dosis de > 10 Gy hasta 2,8 mm de profundidad en la ventana, con áreas de irradiación al 90 % del máximo de dosis de varios cm^2 . En la superficie del tubo, se mantienen tasas > 40 Gy/s también hasta varios mm de profundidad, con áreas mayores que en la ventana y con dosis cercanas a los 5 Gy. Con estas profundidades y superficies, es viable el tratamiento de pequeños tumores superficiales en ratones y de cultivos celulares.

Los estudios preclínicos con este irradiador podrían realizarse, por tanto, en tres regímenes:

- Dosis ≥ 10 Gy y tasas ≥ 40 Gy/s que aseguren efecto FLASH.
- Dosis < 10 Gy con tasas ≥ 40 Gy/s, para el estudio de los límites del régimen FLASH.
- Dosis y tasas no FLASH para evaluar los beneficios de las tasas FLASH mediante su comparación.

Por otro lado, la modificación del *firmware* del generador con el fin de obtener tiempos de irradiación $t > 80$ ms para los mismos valores de voltaje e intensidad, permitiría la obtención de

dosis > 10 Gy más allá de la ventana, asegurando condiciones FLASH. Aumentando el tiempo de irradiación a 260 ms, las dosis en la superficie del tubo llegarían a > 10 Gy incluso detrás de la placa de pocillos, manteniendo en principio las mismas tasas FLASH. Además, la posibilidad de reducir la intensidad del tubo permitiría su comparación con estudios bajo condiciones no FLASH. Esta implementación en el generador, ampliaría enormemente el rango de aplicabilidad del irradiador, facilitando los estudios en cultivos celulares y en tumores de animales más extensos a diferentes distancias.

Los resultados obtenidos, junto con el cálculo de los blindajes y el potencial desarrollo del generador de la mano de la empresa Sedecal, con quien se ha colaborado para la realización de este trabajo, han motivado la realización de una propuesta de diseño realista para el futuro desarrollo del irradiador.

El desarrollo bajo esta propuesta, tiene como objetivo obtener un irradiador compacto, fácil de utilizar, con regulaciones laxas en radioprotección y con un coste económico notablemente menor a las fuentes alternativas (LINACs, sincrotrones, ciclotrones) que generen condiciones FLASH.

Esta implementación del irradiador sería más accesible a laboratorios convencionales y grupos de investigación en universidades y podría facilitar los estudios preclínicos que pretenden dilucidar el mecanismo biológico detrás de los beneficios de la terapia FLASH y abrir así su posible implementación a terapias oncológicas con humanos para la cura del cáncer.

Conclusions

In this work, the Toshiba E7252X conventional X-ray tube has been experimentally characterized using radiochromic films and its performance has been confirmed by Monte Carlo simulations. It has been demonstrated that the system is capable of achieving FLASH dose rates of up to 162 Gy/s, with integrated doses > 10 Gy in the closest region (3,75 cm from the focal spot). The optimal operating conditions of the irradiator to deliver FLASH doses have been studied by varying the tube parameters of current and voltage ($I = 500$ mA and $V = 150$ kV) for an irradiation time of 80 ms.

Under these conditions, both the dose and dose rate of the irradiator have been characterized at several distances from the focal spot. The results have shown that FLASH dose rates are also achieved at distances $> 5,3$ cm from the focal spot and up to several millimetres of depth in the films. Additionally, irradiations at distances beyond 6,35 cm from the focal spot, where FLASH conditions are no longer present, have been studied, as well as the attenuation caused by scientific radiobiology equipment: well culture plates and Eppendorf tubes.

The feasibility of the irradiator for its application in preclinical studies under FLASH conditions has been confirmed. It has been shown that dose rates > 40 Gy/s and doses > 10 Gy are maintained up to 2.8 mm deep in the window, with irradiation areas at 90% of the maximum dose spanning several cm^2 . On the tube surface, dose rates > 40 Gy/s are also sustained up to several millimetres in depth, with larger areas than in the window and with doses close to 5 Gy. With these depths and surfaces, the treatment of small superficial tumours in mice and cell cultures is feasible.

Preclinical studies with this irradiator could therefore be carried out in three regimes:

- Doses ≥ 10 Gy and dose rates ≥ 40 Gy/s that ensure a FLASH effect.
- Doses < 10 Gy with dose rates ≥ 40 Gy/s, for studying the limits of the FLASH regime.
- Non-FLASH doses and dose rates, to assess the benefits of FLASH by comparison.

On the other hand, modifying the generator's firmware to achieve irradiation times of $t > 80$ ms for the same current and voltage values, would allow doses > 10 Gy to be delivered

beyond the window while maintaining FLASH conditions. By increasing the irradiation time to 260 ms, doses in the window would reach > 40 Gy, and doses on the surface would exceed > 10 Gy even behind the well plate, maintaining in principle the same FLASH dose rates. Moreover, the possibility of reducing the tube intensity would allow its comparison with studies under non-FLASH conditions. This implementation on the generator, would greatly expand the applicability of the irradiator, facilitating studies on cell cultures and on larger animal tumours at different depths.

The results obtained, together with the shielding assessments and the potential development of the generator in collaboration with the company Sedecal (with whom collaboration has taken place for the completion of this work), have motivated the proposal of a realistic design for the future implementation of the irradiator.

The aim of this proposed implementation is to obtain a compact and easy-to-use irradiator, with low radioprotection burden and a significantly lower economic cost compared to alternative sources (LINACs, synchrotrons, cyclotrons), capable of producing FLASH conditions.

Such an implementation, being more accessible to conventional laboratories and researchs group in universities, would promote radiobiological research in this field, with the ultimate goal of elucidating the biological mechanism behind the benefits of FLASH therapy and opening the way to its use in oncological treatments in humans for cancer cure.

Bibliografía

- [1] Rebecca L Siegel, Angela N Giaquinto y Ahmedin Jemal. «Cancer statistics, 2024». En: *CA a cancer journal for clinicians* 74.1 (2024), págs. 12-49.
- [2] Vincent Favaudon et al. «Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice». En: *Science translational medicine* 6.245 (2014), 245ra93.
- [3] Alejandro Mazal et al. «FLASH and minibeam radiation therapy: The effect of microstructures on time and space and their potential application to proton therapy». En: *British Journal of Radiology* 93.1107 (2020). DOI: 10.1259/bjr.20190807.
- [4] Qixian Zhang et al. «FLASH Investigations Using Protons: Design of Delivery System, Preclinical Setup and Confirmation of FLASH Effect with Protons in Animal Systems». En: *Radiation Research* 194.6 (2020), págs. 656-664. DOI: 10.1667/RADE-20-00068.1.
- [5] Miguel García Díez et al. «Technical note: Measurement of the bunch structure of a clinical proton beam using a SiPM coupled to a plastic scintillator with an optical fiber». En: *Medical Physics* 50 (5 mayo de 2023), págs. 3184-3190. ISSN: 24734209. DOI: 10.1002/mp.16333.
- [6] Magdalena Bazalova-Carter y Nolan Esplen. «On the capabilities of conventional x-ray tubes to deliver ultra-high (FLASH) dose rates». En: *Medical Physics* 46 (12 dic. de 2019), págs. 5690-5695. ISSN: 24734209. DOI: 10.1002/mp.13858.
- [7] M. C. Vozenin, J. H. Hendry y C. L. Limoli. «Biological Benefits of Ultra-high Dose Rate FLASH Radiotherapy: Sleeping Beauty Awoken». En: *Clinical Oncology* 31 (7 jul. de 2019), págs. 407-415. ISSN: 14332981. DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.001.
- [8] Pierre Montay-Gruel et al. «X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice». En: *Radiotherapy and Oncology* 129 (3 dic. de 2018), págs. 582-588. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.016.

- [9] Marie Catherine Vozenin et al. «The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients». En: *Clinical Cancer Research* 25 (1 ene. de 2019), págs. 35-42. ISSN: 15573265. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375.
- [10] Billy W. Loo et al. «Delivery of Ultra-Rapid Flash Radiation Therapy and Demonstration of Normal Tissue Sparing After Abdominal Irradiation of Mice». En: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 98.2, Supplement (2017). Proceedings of the American Radium Society, E16. ISSN: 0360-3016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.101>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301617305047>.
- [11] Jean Bourhis et al. «Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy». En: *Radiotherapy and Oncology* 139 (oct. de 2019), págs. 18-22. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
- [12] Pierre Montay-Gruel et al. «Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s». En: *Radiotherapy and Oncology* 124 (3 sep. de 2017), págs. 365-369. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.003.
- [13] Alejandro Mazal et al. «Bringing FLASH to the Clinic: Treatment Planning Considerations for Ultrahigh Dose-Rate Proton Beams». En: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 106 (3 mar. de 2020), págs. 621-629. ISSN: 1879355X. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.011.
- [14] Andrea Espinosa-Rodriguez et al. «Design of an X-ray irradiator based on a standard imaging X-ray tube with FLASH dose-rate capabilities for preclinical research». En: *Radiation Physics and Chemistry* 206 (2023), pág. 110760.
- [15] Mohammad Rezaee, Iulian Iordachita y John W. Wong. «Ultrahigh dose-rate (FLASH) x-ray irradiator for pre-clinical laboratory research». En: *Physics in Medicine and Biology* 66 (9 mayo de 2021). ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/1361-6560/abf2fa.
- [16] Workshop Proceedings Barcelona. *PENELOPE-2018: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 28 January-1 February 2019*. Inf. téc. Universitat de Barcelona., 2019. URL: www.oecd-neo.org.
- [17] Kenneth S Krane. *Introductory nuclear physics*. John Wiley & Sons, 1991.
- [18] M.J. Berger et al. *Photon cross sections database. NIST Standard Reference Database 8 (XCOM)*. Consultado: 11/07/2025. 2010. URL: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database>.
- [19] Frank Herbert Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [20] *X-Ray tube*. Consultado: 01/08/2025. URL: <https://radiologykey.com/the-x-ray-tube-2/>.
- [21] Bipin K. Agarwal. *X-ray spectroscopy: an introduction*. Vol. 15. Springer-Verlag, 1991.

- [22] Madhava Bhat et al. «Diagnostic x-ray spectra: A comparison of spectra generated by different computational methods with a measured spectrum». En: *Medical physics* 25.1 (1998), págs. 114-120.
- [23] *Tungsten. Royal Society of Chemistry*. Consultado: 05/08/2025. URL: <https://periodic-table.rsc.org/element/74/tungsten>.
- [24] Perry Sprawls. *Physical principles of medical imaging*. Aspen Gaithersburg, 1993.
- [25] Falk Tillner et al. «Pre-clinical research in small animals using radiotherapy technology - a bidirectional translational approach». En: *Zeitschrift fur Medizinische Physik* 24 (4 dic. de 2014), págs. 335-351. ISSN: 18764436. DOI: 10.1016/j.zemedi.2014.07.004.
- [26] Bénéwendé Aristide Kaboré et al. «X-rays are as effective as gamma-rays for the sterilization of *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1911 (Diptera: Glossinidae) for use in the sterile insect technique». En: *Scientific Reports* 13.1 (2023), pág. 17633.
- [27] Yannick Poirier et al. «Transitioning from gamma rays to X rays for comparable biomedical research irradiations: energy matters». En: *Radiation Research* 193.6 (2020), págs. 506-511.
- [28] Josep M Borrás et al. «The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis». En: *Radiotherapy and Oncology* 116.1 (2015), págs. 38-44.
- [29] Adeel Kaiser et al. «Proton therapy delivery and its clinical application in select solid tumor malignancies». En: *Journal of Visualized Experiments (JoVE)* 144 (2019), e58372. DOI: 10.3791/58372.
- [30] Sarah Baatout. *Radiobiology textbook*. Springer, 2023.
- [31] DL Dewey y JW Boag. «Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation». En: *Nature* 183.4673 (1959), págs. 1450-1451.
- [32] Luyan Tao et al. *Dosimetry characteristics of ultra-high dose rate X-ray: a short review*. 2025. DOI: 10.3389/fphy.2025.1576227.
- [33] Ervin B Podgorsak et al. «Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students». En: *Vienna, Austria: IAE Agency* 19.133 (2003), pág. 13.
- [34] Radiological Protection. «ICRP publication 103». En: *Ann Icrp* 37.2.4 (2007), pág. 2.
- [35] Azam Niroomand-Rad et al. «Report of AAPM Task Group 235 Radiochromic Film Dosimetry: An Update to TG-55». En: *Medical Physics* 47 (12 dic. de 2020), págs. 5986-6025. ISSN: 24734209. DOI: 10.1002/mp.14497.
- [36] *Ashland Gafchromic EBT4*. Consultado: 25/08/2025. 2025. URL: <https://www.ashland.com/industries/medical/radiotherapy-films/ebt4>.
- [37] Andre Micke, David F. Lewis y Xiang Yu. «Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction». En: *Medical Physics* 38 (5 2011), págs. 2523-2534. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.3576105.

- [38] Rulon R. Mayer et al. «Enhanced dosimetry procedures and assessment for EBT2 radiochromic film». En: *Medical Physics* 39 (4 2012). Metodo equivalente al de Micke pero tratado de forma diferente para 3 channel dosimetry, págs. 2147-2155. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.3694100.
- [39] Manuel García-León. *Detecting environmental radioactivity*. Springer, 2022.
- [40] EL Bohm et al. «Radiation biology: a handbook for teachers and students». En: *Vienna: International Atomic Energy Agency* (2010), págs. 94-8.
- [41] Gabriel Adrian et al. «The FLASH effect depends on oxygen concentration». En: *The British journal of radiology* 93.1106 (2020), pág. 20190702.
- [42] Daria Boscolo et al. «May oxygen depletion explain the FLASH effect? A chemical track structure analysis». En: *Radiotherapy and Oncology* 162 (sep. de 2021), págs. 68-75. ISSN: 18790887. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.031.
- [43] Vincent Favaudon, Rudi Labarbe y Charles L. Limoli. «Model studies of the role of oxygen in the FLASH effect». En: *Medical Physics* 49 (3 mar. de 2022), págs. 2068-2081. ISSN: 24734209. DOI: 10.1002/mp.15129.
- [44] Hyojun Park et al. «Monte Carlo methods for device simulations in radiation therapy». En: *Physics in Medicine & Biology* 66.18 (2021), 18TR01.
- [45] Simon Širca. *Probability for physicists*. Springer, 2016.
- [46] Amaia Vila. «Advanced design of radiotherapy equipment : IORT and small animal irradiators». Doctoral Dissertation. Complutense University of Madrid, 2022.
- [47] J. Sempau, A. Badal y L. Brualla. «A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries—application to far-from-axis fields». En: *Med. Phys.* 38 (2011), págs. 5887-5895. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.3643029>.
- [48] *Sedecal. Sociedad Española de electromedicina y calidad, S. A.* Consultado: 04/09/2025. URL: <https://www.sedecal.com/>.
- [49] Andrea Espinosa-Rodriguez et al. «Radical Production with Pulsed Beams: Understanding the Transition to FLASH». En: *International Journal of Molecular Sciences* 23 (21 nov. de 2022). ISSN: 14220067. DOI: 10.3390/ijms232113484.
- [50] David Lewis y Maria F Chan. «Correcting lateral response artifacts from flatbed scanners for radiochromic film dosimetry». En: *Medical physics* 42.1 (2015), págs. 416-429.
- [51] IAEA. *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy*. Inf. téc. Universitat de Barcelona., 2000.
- [52] L. J. Van Battum et al. «Accurate dosimetry with GafChromic™ EBT film of a 6 MV photon beam in water: What level is achievable?». En: *Medical Physics* 35 (2 2008), págs. 704-716. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.2828196.
- [53] Valeria Casanova Borca et al. «Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification». En: *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 14 (2 2013), págs. 158-171. ISSN: 15269914. DOI: 10.1120/jacmp.v14i2.4111.

- [54] Slobodan Devic et al. «Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers». En: *Medical Physics* 31 (9 2004), págs. 2392-2401. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.1776691.
- [55] Maria F Chan et al. «energy dependence of the Gafchromic EBT4 film: dose-response curves for 70 kV, 6 MV, 6 MV FFF, 10 MV FFF, and 15 MV x-ray beams». En: *Medical physics* 50.6 (2023), págs. 3738-3745.
- [56] Fada Guan et al. «Characterization of Gafchromic™ EBT4 film with clinical kV/MV photons and MeV electrons». En: *Precision Radiation Oncology* 7.2 (2023), págs. 84-91.
- [57] Maegan A Gargett, Adam R Briggs y Jeremy T Booth. «Water equivalence of a solid phantom material for radiation dosimetry applications». En: *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 14 (2020), págs. 43-47.
- [58] John H Hubbell y Stephen M Seltzer. *Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z= 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest*. Inf. téc. National Inst. of Standards y Technology-PL., 1995.
- [59] Jeffrey B. Kortright y Albert C. Thompson. *X-Ray Emission energies. Lawrence Berkeley National Laboratory*. Consultado: 15/07/2025. URL: https://xdb.lbl.gov/Section1/Sec_1-2.html.
- [60] *Toshiba E7252X*. Consultado: 05/09/2025. URL: https://etd.canon/en/product/pdf/xray/PE-E7252X_FX_GX_2018-11.pdf.

Anexos

.1. Energías de emisión de RX característicos

Elemento	$K\alpha_1$	$K\alpha_2$	$K\beta_1$	$K\beta_2$	$L\alpha_1$	$L\alpha_2$	$L\beta_1$	$L\beta_2$	$L\gamma$	$M\alpha_1$
W	59.318	57.982	67.244	69.090	8.398	8.335	9.672	9.962	11.685	1.775

Cuadro 1: Energías (keV) de los Rayos - X característicos del W para las líneas de emisión más intensas. *Datos obtenidos de [59].*

.2. Curva de carga Toshiba E7525X

Las curvas de carga aportadas por el fabricante dan una representación gráfica de los límites de operación en intensidad, voltaje y tiempo de operación del sistema utilizado. En este caso interesa la curva del equipo E7525X utilizado en este trabajo para el punto focal grande de 1,2 mm

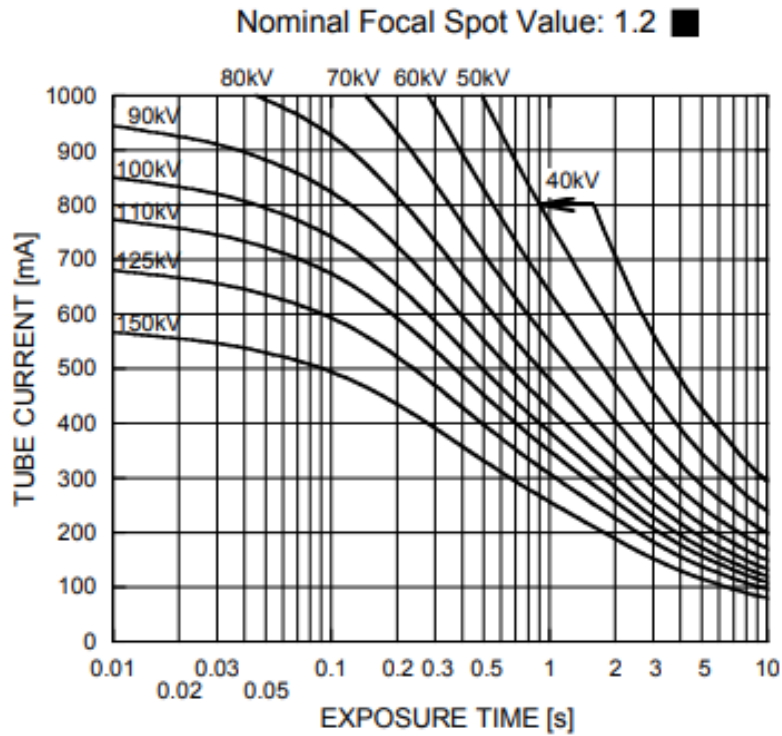


Figura 1: Curva de carga del equipo de RX utilizado. *Obtenida de [60].*

Como se ve en la figura, para un tiempo de 0,8 s (80 ms) y 150 kV, la curva de carga marca una corriente máxima de 500 mA, que son los valores que se utilizaron en las medidas para el voltaje máximo del tubo

.3. Código Matlab

En este anexo se muestra en código Matlab proporcionado por el GFN de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) con algunas modificaciones propias menores. El código obtiene el mapa de dosis en isocontornos a partir de las imágenes *.tiff* de las películas escaneadas.

```
1 clear all
2 close all
3
4 % ----- Calibration curve and image -----
5 load CoefFit-EBT4-Jul25.mat
6 [filename, filepath] = uigetfile('*.tif', 'Selecciona una imagen
   clinica');
7
8 Imagen = [filepath, filename];
9 I = imread(Imagen);
10 ROI = imcrop(I);
11 pix_size = 0.0508;
12
13 %Change with resolution of the flat bed scanner
14 pix_size_scan = 2.54/300; %1 inch = 2.54 cm. In this case 300 pix/inch
   (300 ppi)
15 %pix_size_scan = 2.54/600;
16 fscale = 1./6.; % resize pix_size from 0.00847cm (2.54/300) to 0.0508
   cm
17 %fscale = 1./12.;
18
19 Image = imresize(ROI, fscale, 'bilinear'); % resize image with a
   bilinear interpolation.
20
21 %% ---- Three channel - method -----
22 dev = zeros(size(Image,1), size(Image,2));
23 dev3 = zeros(size(Image,1), size(Image,2));
24 DR = zeros(size(Image,1), size(Image,2));
25 DG = zeros(size(Image,1), size(Image,2));
26 DB = zeros(size(Image,1), size(Image,2));
27
28 %OD for each channel
29 ImageODR = log10(65535./double(Image(:,:,1)));
30 ImageODG = log10(65535./double(Image(:,:,2)));
31 ImageODB = log10(65535./double(Image(:,:,3)));
32
33 % Perturbed dose
34 delta = 0.8:0.01:1.2; %Dose independent term
35 dev_min = 1.e30 * ones(size(Image,1), size(Image,2));
```

```

36 delta0 = zeros(size(Image,1),size(Image,2));
37
38 for k = 1:size(delta,2)
39     for i = 1:size(Image,1)
40         for j = 1:size(Image,2)
41             DR(i,j) = (CoefR(3)*10^(-ImageODR(i,j)*delta(k))-CoefR(1))
42                 /((CoefR(2)-10^(-ImageODR(i,j)*delta(k))));
43             DG(i,j) = (CoefG(3)*10^(-ImageODG(i,j)*delta(k))-CoefG(1))
44                 /((CoefG(2)-10^(-ImageODG(i,j)*delta(k))));
45             DB(i,j) = (CoefB(3)*10^(-ImageODB(i,j)*delta(k))-CoefB(1))
46                 /((CoefB(2)-10^(-ImageODB(i,j)*delta(k))));
47             dev(i,j) = (DR(i,j)-DG(i,j))^2+(DR(i,j)-DB(i,j))^2+(DB(i,j)
48                 -DG(i,j))^2;
49             if dev(i,j) < dev_min(i,j)
50                 dev_min(i,j) = dev(i,j);
51                 delta0(i,j) = delta(k);
52             end
53         end
54     end
55     DR = zeros(size(Image,1), size(Image,2)); DG = DR; DB = DR;
56 end
57
58 %Dose per channel and per pixel i,j which minimizes dev.
59 DR = (CoefR(3)*10.^(-ImageODR.*delta0)-CoefR(1))./(CoefR(2)-10.^(-
60 ImageODR.*delta0));
61 DG = (CoefG(3)*10.^(-ImageODG.*delta0)-CoefG(1))./(CoefG(2)-10.^(-
62 ImageODG.*delta0));
63 DB = (CoefB(3)*10.^(-ImageODB.*delta0)-CoefB(1))./(CoefB(2)-10.^(-
64 ImageODB.*delta0));
65
66 dev = (DR-DG).^2+(DR-DB).^2+(DB-DG).^2;
67 dev3 = (DR+DG+DB)./3;
68
69 % NaN to negative values
70 dev3(dev3 < 0) = NaN;
71
72 %% ----- Write and saves converted dose in a text file -----
73 pix_size_rounded = 0.05;
74 subdir = 'Conv';
75 newpath = fullfile(filepath, subdir);
76 datFile = fullfile(newpath, [filename(1:end-4), 'posDose_newcoefit']);
77     % Remove .tif extension and add .dat
78 fid = fopen(datFile, 'w');
79
80 for i = 1:size(dev3,1)

```

```

73     for j = 1:size(dev3,2)
74         x = i * pix_size_rounded;
75         y = j * pix_size_rounded;
76         dosis = dev3(i,j);
77         fprintf(fid, '%f %f %f\n', x, y, dosis);
78     end
79 end
80 fclose(fid);
81
82 tot_dose = sum(dev3(~isnan(dev3(:))));
83
84 %% ----- Reference doses -----
85 Dose3 = mean(mean(dev3(~isnan(dev3)),2)); % calculates mean selecting
      no NaNs values
86
87 % Gaussian filter (smoother array of pixels)
88 dev3b_st = imgaussfilt(dev3, 'FilterSize', 3);
89 figure(10);
90 imagesc(dev3b_st, 'AlphaData', ~isnan(dev3b_st));
91 title('GaussFiltered');
92 colormap(jet);
93 colorbar;
94 axis image;
95
96 % NaNs coloured gray
97 hold on;
98 nan_mask = isnan(dev3b_st);
99 imagesc(nan_mask, 'AlphaData', nan_mask*0.5);
100 colormap(gca, [0.5 0.5 0.5; jet(256)]); % gray (0.5,0.5,0.5 in RGB),
      jet spectrum has 256 colors
101
102 % Axis format
103 set(gca, 'XTick', linspace(1, size(dev3b_st, 2), 5));
104 set(gca, 'YTick', linspace(1, size(dev3b_st, 1), 5));
105 set(gca, 'XTickLabel', linspace(0, size(dev3b_st, 2) *
      pix_size_rounded, 5));
106 set(gca, 'YTickLabel', linspace(0, size(dev3b_st, 1) *
      pix_size_rounded, 5));
107 xlabel('X (cm)');
108 ylabel('Y (cm)');
109 colorbar;
110 axis image;
111
112 %irradiated area after gaussian filter
113 irr_area = dev3b_st;

```

```

114
115 %% ----- Values and position of dose max -----
116 [M, I] = max(irr_area); %M = max value of each column as an array, I =
      row of value M
117 [M2, J] = max(M); %M2 max value of array M, J = column position of M2
118 xc = J;
119 yc = I(J);
120 hold on
121
122 %% -- Matrix with 5x5 values (less if within a border) around dmax --
123 a = 2;
124 fila = yc-a:yc+a;
125 columna = xc-a:xc+a;
126
127 %filter for positives values (no errors if dmaxx is near a border)
128 fila= fila(fila >0 & fila <= size(irr_area,1));
129 columna = columna(columna >0 & columna <= size(irr_area,2));
130 Dose_max = irr_area(fila, columna);
131 Average_max = mean(mean(Dose_max(~isnan(Dose_max))));
132 average_95 = 0.95 * Average_max;
133 average_90 = 0.90 * Average_max;
134
135 %% ----- Isocontour graph -----
136 figure(10);
137 hold on;
138 levels = [0.95, 0.90, 0.70, 0.50] * Average_max;
139 contour(irr_area, levels, 'ShowText', 'on', 'LineColor', 'k');
140 title(['#3    d = 8.70 cm' ...
141      '']);
142 hold off;
143 set(gca, 'XTick', linspace(1, size(irr_area, 2), 5));
144 set(gca, 'YTick', linspace(1, size(irr_area, 1), 5));
145 set(gca, 'XTickLabel', linspace(0, size(irr_area, 2) *
      pix_size_rounded, 5));
146 set(gca, 'YTickLabel', linspace(0, size(irr_area, 1) *
      pix_size_rounded, 5));
147 xlabel('X (cm)');
148 ylabel('Y (cm)');
149 colorbar;
150 axis image;
151
152 %% ----- Area for each level calculation -----
153 niveles_dosis = [0.50, 0.70, 0.90, 0.95] * Average_max; %dose limit
      array for each level
154 num_pixeles = zeros(size(niveles_dosis));

```

```
155
156 for i = 1:length(niveles_dosis) % pixel number for each level dose
157     mask = irr_area >= niveles_dosis(i);
158     num_pixeles(i) = sum(mask(:));
159 end
160 area = (pix_size^2)*num_pixeles;
161
162 %Save on .dat file
163 datFileIso = fullfile(newpath, [filename(1:end-4), '
    dose_Area_newcoefit.dat']);
164 fidIso = fopen(datFileIso, 'a');
165 fprintf(fidIso, '%f %f %f %f %f\n', average_90, average_95,
    Average_max, area(3), area(4));
166 fclose(fidIso);
```

.4. Parámetros de ajuste OD - Dosis

En este anexo se muestran los valores utilizados dosímetros obtenidos en el CMAM para realizar la curva OD - Dosis (2.20) junto con sus respectivas OD por cada canal RGB y con los parámetros de ajuste resultantes

Dosis (Gy)	OD _R	OD _G	OD _B
0	0,176	0,199	0,367
0,489	0,222	0,230	0,378
0,679	0,242	0,247	0,389
0,936	0,263	0,263	0,396
1,283	0,289	0,284	0,403
1,766	0,320	0,308	0,412
2,430	0,357	0,339	0,423
3,335	0,404	0,382	0,442
4,580	0,452	0,428	0,458
6,293	0,508	0,484	0,481
8,647	0,566	0,548	0,507
11,884	0,625	0,619	0,536

Cuadro 2: Valores de OD_R, OD_G y OD_B en función de la dosis utilizados para la calibración.

Los X valores de ajuste por canal con $X = R, G, B$ se corresponden con los i valores de cada fila del vector columna. En el código mostrado en el Anexo .3, se muestran por cada canal X como CoefX.

$$a = \begin{pmatrix} 2,3012 \\ 3,4866 \\ 3,7913 \end{pmatrix} \quad b = \begin{pmatrix} 0,1136 \\ 0,0597 \\ 0,1912 \end{pmatrix} \quad c = \begin{pmatrix} 3,4545 \\ 5,5200 \\ 8,8580 \end{pmatrix}$$

.5. Perturbación en OD de una película

En este Anexo se muestra la medida de la perturbación en la OD de una película en superficie. Una perturbación nula implicaría un valor $\Delta(OD) = 1$ y de la ecuación (2.22) se tendría $OD_X(D) = OD_X^D(D)$ sin alteraciones independientes de la dosis, como variaciones en el grosor de la película. Cuanto más alejado es el valor de $\Delta(OD)$ de la unidad, mayor es la perturbación. La leyenda de la perturbación viene indicada en la barra vertical derecha del gráfico.

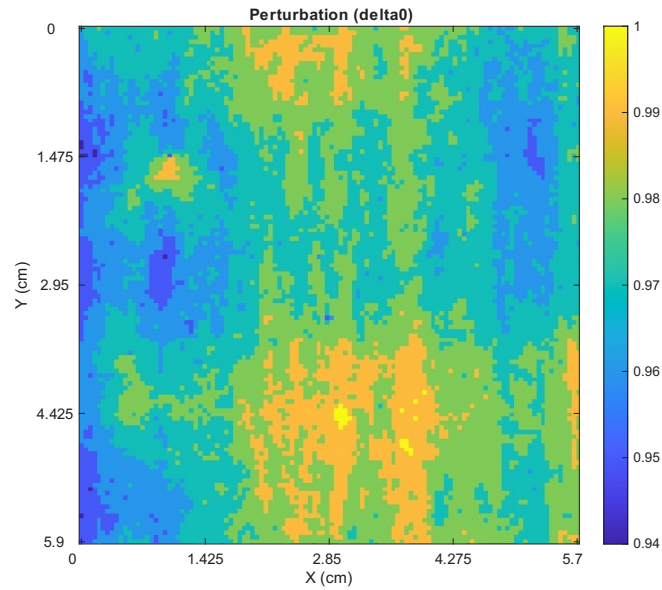


Figura 2: Imagen del valor de la perturbación $\Delta(OD)$ en la película #3 en superficie.

.6. Datos dosimétricos de las PDD

#rcf	d (cm)	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_{max} (Gy)	D_{90} (Gy/s)	D_{95} (Gy/s)	\dot{D}_{max} (Gy/s)
A	0,00	11,67	12,32	12,97	145,88	153,99	162,09
B	0,03	11,73	12,38	13,03	146,58	154,72	162,87
C	0,06	11,53	12,18	12,82	144,19	152,20	160,21
D	0,08	11,30	11,93	12,55	141,23	149,08	156,93
E	0,11	10,99	11,61	12,22	137,43	145,07	152,70
F	0,14	11,03	11,64	12,25	137,86	145,52	153,18
G	0,17	10,47	11,05	11,63	130,89	138,16	145,43
H	0,19	10,27	10,85	11,42	128,43	135,57	142,70
I	0,22	10,05	10,61	11,17	125,62	132,60	139,58
J	0,25	9,87	10,42	10,96	123,35	130,21	137,06
K	0,28	9,67	10,20	10,74	120,83	127,55	134,26
L	0,31	9,45	9,98	10,50	118,16	124,72	131,28
M	0,33	9,18	9,69	10,20	114,79	121,17	127,54
N	0,36	8,91	9,40	9,90	111,35	117,54	123,72
O	0,39	9,00	9,50	10,00	112,47	118,72	124,97
P	0,42	8,75	9,24	9,73	109,41	115,49	121,57
Q	0,44	8,64	9,12	9,60	108,01	114,01	120,01
R	0,47	8,23	8,69	9,15	102,88	108,60	114,32
S	0,50	8,14	8,59	9,04	101,70	107,35	112,99
T	0,53	7,85	8,28	8,72	98,11	103,56	109,01
U	0,56	7,54	7,96	8,38	94,28	99,52	104,76
V	0,58	7,56	7,98	8,40	94,52	99,77	105,02
W	0,61	7,14	7,54	7,94	89,30	94,27	99,23
X	0,64	7,08	7,47	7,87	88,50	93,41	98,33
Y	0,67	6,75	7,12	7,50	84,34	89,03	93,71
Z	0,70	6,59	6,95	7,32	82,35	86,93	91,50
A1	0,72	6,46	6,82	7,18	80,77	85,26	89,74
B1	0,75	6,31	6,66	7,01	78,85	83,23	87,61
C1	0,78	6,14	6,48	6,82	76,74	81,00	85,27
D1	0,81	5,90	6,23	6,56	73,81	77,91	82,01

Cuadro 3: Valores dosimétricos usados para la PDD en la ventana a 3,15 cm del foco. La distancia d corresponde al centro de cada película respecto a la primera.

#rcf	d (cm)	D_{90} (Gy)	D_{95} (Gy)	D_{max} (Gy)	D_{90} (Gy/s)	D_{95} (Gy/s)	\dot{D}_{max} (Gy/s)
A	0,00	5,08	5,36	5,64	63,45	66,97	70,50
B	0,03	4,99	5,27	5,55	62,43	65,89	69,36
C	0,06	4,87	5,14	5,41	60,84	64,23	67,61
D	0,08	4,70	4,96	5,22	58,70	61,96	65,22
E	0,11	4,70	4,97	5,23	58,80	62,07	65,33
F	0,14	4,56	4,82	5,07	57,04	60,21	63,38
G	0,17	4,45	4,70	4,94	55,61	58,70	61,79
H	0,19	4,11	4,34	4,56	51,34	54,20	57,05
I	0,22	4,06	4,29	4,51	50,78	53,60	56,42
J	0,25	3,90	4,12	4,33	48,75	51,45	54,16
K	0,28	3,87	4,09	4,30	48,43	51,12	53,81
L	0,31	3,79	4,00	4,21	47,40	50,03	52,67
M	0,33	3,69	3,90	4,10	46,13	48,70	51,26
N	0,36	3,67	3,87	4,08	45,85	48,40	50,95
Ñ	0,39	3,61	3,81	4,01	45,16	47,67	50,18
O	0,42	3,47	3,66	3,86	43,38	45,79	48,20
P	0,44	3,38	3,56	3,75	42,22	44,56	46,91
Q	0,47	3,33	3,51	3,70	41,62	43,94	46,25
R	0,50	3,17	3,34	3,52	39,60	41,81	44,01
S	0,53	3,08	3,25	3,42	38,45	40,58	42,72
T	0,56	3,04	3,21	3,37	37,96	40,07	42,18
U	0,58	2,95	3,11	3,28	36,88	38,92	40,97
V	0,61	2,91	3,07	3,23	36,34	38,36	40,38
W	0,64	2,89	3,05	3,21	36,07	38,07	40,08
X	0,67	2,80	2,96	3,11	35,02	36,97	38,91
Y	0,70	2,80	2,95	3,11	34,94	36,89	38,83
Z	0,72	2,68	2,83	2,98	33,51	35,37	37,23
A1	0,75	2,64	2,78	2,93	32,94	34,77	36,60
B1	0,78	2,61	2,76	2,90	32,66	34,47	36,29
C1	0,81	2,55	2,70	2,84	31,93	33,70	35,47

Cuadro 4: Valores dosimétricos usados para la PDD en superficie (5,3 cm del ánodo) con d siendo la distancia del centro de cada película a la primera.

Índice de figuras

2.1	Esquema de absorción fotoeléctrica. <i>Imagen obtenida de [16].</i>	5
2.3	Efecto Compton. <i>Imagen de [16]</i>	5
2.2	Discontinuidades en la sección eficaz fotoeléctrica del Pb debida a las capas electrónicas. El borde K se corresponde con los e^- más ligados al átomo. <i>Imagen obtenida de [17].</i>	6
2.4	Diagrama polar de la sección eficaz de dispersión Compton para varias energías α incidentes. <i>Imagen de [17].</i>	7
2.5	Regiones de dominancia de las interacciones principales de los fotones.	7
2.6	Atenuación de fotones en agua para el rango de energías 10 – 150 keV. El coeficiente de atenuación μ viene multiplicado por la densidad de cada material.	8
2.7	Poder de frenado de electrones en tungsteno ($Z = 74$) en función de su energía cinética T	10
2.8	Esquema de un tubo de Rayos - X con ánodo rotatorio. <i>Imagen obtenida de [20]</i>	11
2.9	a : Esquema de emisión de un fotoelectrón con energía E_{kin} de la capa K . b : Efecto Auger con transferencia de energía $E_K - E_L$ a un e^- de la capa L . <i>Imagen obtenida de [21].</i>	13
2.10	Espectro típico de un tubo de Rayos - X con ánodo de Wolframio a voltajes de 100 kV. <i>Imagen obtenida de [22].</i>	14
2.11	Efecto del filtrado en un tubo de Rayos - X de 100 kV y ánodo de tungsteno. A : espectro sin filtrar. B, C, D : espectros con filtraciones cada vez mayores. <i>Imagen obtenida de [19].</i>	15
2.12	Efecto del voltaje en el espectro continuo del tubo. <i>Imagen obtenida de [24]</i>	16
2.13	Valores de energía efectiva para voltajes de 50 y 100 kV. <i>Imagen obtenida de [24].</i>	17
2.14	Prototipo de irradiador de Rayos - X propuesto en [14]. En a y b se ve el tubo desde el interior del gabinete. En c se observa el irradiador desde el exterior con su estructura.	18
2.15	Dosis depositada normalizada en función de la profundidad en agua para fotones, electrones, protones e iones de carbono. <i>Imagen obtenida de [29].</i>	20
2.16	Intensidad transmitida al atravesar un material de grosor t por haces de diferentes partículas. En la imagen se representan los diferentes rango definidos. <i>Imagen obtenida de [17].</i>	22
2.17	PDD en agua para rayos γ de ^{60}Co (1,17 y 1,33 MeV) y de Rayos - X de entre 4 y 25 MeV a una distancia fuente - material de 100 cm. <i>Imagen obtenida de [33].</i>	23

2.18	Esquema del eje clínico y eje central de un haz de Rayos - X incidente desde el ánodo.	23
2.19	Condición de equilibrio electrónico en el volumen v por una fuente neutra externa y uniforme. <i>Imagen obtenida de [19]</i>	24
2.20	Películas radiocrómicas Ashland EBT-4.	26
2.21	Curva de supervivencia en células de melanoma humanas a diferentes tasas de dosis típicas. <i>Imagen obtenida de [30]</i>	29
2.22	Daño al ADN según el LET. La radiación de baja LET produce menos ionizaciones (puntos rojos) en el mismo espacio que a alta LET con posibilidad de generar rupturas dobles. <i>Imagen obtenida de [39]</i>	30
2.23	Curva de supervivencia en función de la oxigenación celular. La curva a puntos está completamente oxigenada y S_{anox} se encuentra bajo condiciones de anoxia. S_L y S_H son en presencia de oxígeno del aire. <i>Imagen obtenida de [40]</i>	31
2.24	Curva de supervivencia con fraccionamiento. Se observa que aumentar el fraccionamiento implica una mayor supervivencia celular para un mismo valor de dosis (línea continua). <i>Imagen obtenida de [30]</i>	32
2.25	Relación gravedad - dosis. La zona lineal se debe a efectos deterministas. Las curvas a, b, c, d son posibles interpretaciones de efectos estocásticos a bajas dosis. <i>Imagen obtenida de [39]</i>	33
2.26	Ejemplo de la parte superior de un archivo <i>.mat</i> utilizado en este trabajo del programa PENELOPE.	36
2.27	Posibles fuentes BIGS y PSF de PenEasy.	37
2.28	Parte del archivo <i>input</i> que define el <i>tally</i> para el cálculo de dosis en geometrías voxelizadas.	38
2.29	Parte del <i>input</i> que define el <i>tally</i> para el cálculo del espacio de fases (PSF).	38
3.1	Tubo de Rayos - X Toshiba E7252X con la ventana de salida hacia arriba.	40
3.2	Generador desarrollado por Sedecal de 75 kW conectado al tubo de Rayos - X.	40
3.3	Película en la ventana del tubo junto con SiPM unido a la fibra y colocado en la superficie del tubo.	42
3.4	Soporte utilizado para irradiaciones a mayores distancias de la ventana del tubo.	42
3.5	Placa de pocillos con película en la parte inferior	42
3.6	Película colocada en el interior de un eppendorf sobre una superficie plástica.	42
3.7	Curvas de calibración $OD_X(D)$ por canal. El color de cada curva se corresponde con su canal respectivo RGB. Obtenidas a partir de los datos de calibración del Anexo .4	44
3.8	Señal del SiPM conectado a una fibra óptica en función del tiempo de irradiación para diferentes valores de intensidad del tubo.	46
3.9	Tasa de dosis en la ventana (3,15 cm del ánodo) para diferentes configuraciones de intensidad I y de voltaje kV_p y 80 ms de irradiación. Las incertidumbres se dan como un 10 % de los valores.	47
3.10	Mapa de isodosis de la película #4 colocada en la ventana.	48

3.11	Mapa de isodosis de la película #6 colocada en la ventana.	48
3.12	Dosis máxima normalizada en la ventana (3, 15 cm del ánodo) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y clínico. La línea punteada azul muestra el límite de dosis integrada FLASH y las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis.	49
3.13	Tasa de dosis máxima en la ventana (3, 15 cm del ánodo) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la tasa de dosis. Todas las medidas se encuentran por encima del umbral FLASH.	49
3.14	Mapas de isodosis de 2 de las 30 películas del <i>stack</i> en la ventana. #A es la primera película (a 3, 15 cm del ánodo) y #D1 es la última del <i>stack</i>	50
3.15	Mapas de isocontornos de las películas en superficie a 5,3 cm del foco.	51
3.16	Dosis máxima normalizada en superficie (5,3 cm del foco) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y en el clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis. Todas las medidas se encuentran por debajo del umbral FLASH.	52
3.17	Tasa de dosis máxima normalizada en superficie (5,3 cm del foco) en función de la distancia a la primera película en el eje físico y eje clínico. Las incertidumbres se dan como un 10 % de la dosis.	52
3.18	Mapas de isodosis de 2 de las 30 películas del <i>stack</i> en superficie. #A es la primera película (a 5, 3 cm del foco) y #C1 es la última del <i>stack</i>	53
3.19	Dosis máximas para 80 ms y 100 ms de irradiación.	54
3.20	Tasas de dosis máximas para 80 ms y 100 ms de irradiación.	55
3.21	Mapas de isocontornos de las películas a diferentes distancias. Las películas #1 y #3 se irradiaron durante 80 ms y las #4 y #5 durante 100 ms	55
3.22	Dosis (eje izquierdo) y tasas (eje derecho) máximas para las películas colocadas en la parte superior (#3) e inferior (#4) de la placa de pocillos, junto con la situada en el interior de un eppendorf.	56
3.23	Mapas de isocontornos de las películas colocadas en la placa de pocillos y en el interior de un eppendorf. Todas se irradiaron durante 80 ms.	57
4.1	Esquema del plano XY de la simulación. El haz de electrones incide sobre el ánodo de W. El espacio de fases se colocó en la parte inferior del filtro de Al.	60
4.2	<i>Izquierda:</i> Vista del plano transversal (XY) con el ánodo en la parte superior y el filtro y la lámina del PSF en la inferior. La deposición de dosis para una simulación preliminar de sólo $5 \cdot 10^5$ historias también se muestra con los puntos rojos siendo las zonas de mayor deposición. <i>Derecha:</i> Geometría del plano coronal (XZ) con el PSF en forma de circunferencia y 5 cm de diámetro. Vista proporcionada por el <i>software</i> Amide.	61
4.3	Espectro simulado del tubo en escala logarítmica. Los picos característicos del W se observan claramente sobre el fondo de radiación de frenado.	62

4.4	Plano XY (transversal) y plano XZ (coronal) de la deposición de dosis con el PSF como fuente (mostrado en rojo), en un bloque de (10,10,10) cm de agua que se muestra como fondo en color cyan. En la vista coronal se muestra la zona de filtrado del PSF posterior.	63
4.5	<i>Izquierda:</i> Película experimental en escala de grises con la zona de máxima dosis en la parte derecha. <i>Derecha:</i> Dosis simulada sobre agua con centro desplazado 1 píxel a la izquierda respecto al centro del PSF. Los vóxeles rojos y naranjas indican la zona de máxima dosis y las zonas en azul oscuro las de menor deposición.	64
4.6	Película experimental y datos simulados superpuestos en la parte izquierda. A la derecha se muestra el perfil en $z = 0$ de intensidad de gris de las dos imágenes.	64
4.7	Mapa de tasa de dosis obtenido de la simulación con $2,5 \cdot 10^{11}$ historias. Los valores fueron recogidos en un disco de agua a 3,75 cm del foco. Como fuente se usó un PSF con $5 \cdot 10^9$ historias primarias y se obtuvo el valor medio sobre 50 simulaciones con este PSF. En el interior de la circunferencia negra se muestra el valor máximo de tasa.	66
4.8	Mapa de isodosis simulado, suponiendo un tiempo de 80 ms de irradiación. La circunferencia negra marca el valor de máxima dosis	66
4.9	<i>Columna izquierda:</i> Mapas de tasa de dosis simulada (arriba) y experimental (abajo). <i>Columna derecha:</i> Mapas de dosis simulada (arriba) y experimental (abajo). Medidas tomadas a 3,75 cm del foco con los parámetros optimizados del tubo.	68
5.1	Valores de dosis y tasa de dosis en la ventana para la primera película (#A) al 90 % del valor máximo y valores límite hasta los que se mantiene FLASH para el 90 % (película #I) y para el 95 % (película #K).	74
1	Curva de carga del equipo de RX utilizado. <i>Obtenida de [60]</i>	VIII
2	Imagen del valor de la perturbación $\Delta(OD)$ en la película #3 en superficie.	XV

Índice de cuadros

2.1	Límites de dosis efectivas y equivalentes anuales para trabajadores y para el público general	19
2.2	Límites de dosis efectivas y tasa de dosis según las zonas	19
2.3	Valores de ponderación de dosis equivalente según el tipo de radiación. <i>Datos de [34]</i>	25
2.4	Valores de ponderación de dosis efectiva. <i>Datos de [34]</i>	25
3.1	Características técnicas del tubo de Rayos - X Toshiba E7252X. Datos obtenidos de [14].	39
3.2	Valores dosimétricos obtenidos con las películas en la ventana (3,15 cm) para un tiempo de irradiación de 80 ms.	47
3.3	Valores dosimétricos obtenidos con las películas en la superficie del tubo con un tiempo de irradiación de 80 ms. En azul se resalta la película con valor de dosis mayor.	50
3.4	Valores dosimétricos a diferentes distancias del ánodo d para dos tiempos $t = 100$ ms en #1 y #3 y $t = 80$ ms en #5. La intensidad y voltaje fueron de $I = 500$ mA y $kV_p = 150$ kV.	54
3.5	Valores dosimétricos de las películas en la parte anterior (#3) y posterior (#4) de la placa de pocillos y en el interior de un eppendorf para $t = 80$ ms.	56
5.1	Parámetros óptimos del tubo de Rayos - X Toshiba E7252X.	73
5.2	Áreas correspondientes a las zonas con $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ de la dosis máxima en la ventana.	74
5.3	Áreas correspondientes a las zonas con dosis $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ respecto a la dosis máxima en superficie (5,3 cm del foco).	75
5.4	Áreas correspondientes a las zonas con dosis $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ respecto a la dosis máxima a distancias mayores a la superficie.	76
1	Energías (keV) de los Rayos - X característicos del W para las líneas de emisión más intensas. <i>Datos obtenidos de [59]</i>	VII
2	Valores de OD_R , OD_G y OD_B en función de la dosis utilizados para la calibración.	XIV
3	Valores dosimétricos usados para la PDD en la ventana a 3,15 cm del foco. La distancia d corresponde al centro de cada película respecto a la primera.	XVI
4	Valores dosimétricos usados para la PDD en superficie (5,3 cm del ánodo) con d siendo la distancia del centro de cada película a la primera.	XVII