

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Física

ESTUDIOS EN MICRODOSIMETRÍA APLICADA A LA TERAPIA
POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

por Gustavo A. Santa Cruz

Director de Tesis: Dr. Robert G. Zamenhof
Lugar de Trabajo: Comisión Nacional de Energía Atómica

Trabajo de Tesis para optar por el título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

Noviembre de 2005

RESUMEN

La naturaleza probabilística del proceso de deposición de energía por la radiación en sitios microscópicos, y el número relativamente pequeño de iones pesados que son suficientes para depositar dosis importantes en dichos sitios, hacen de la Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) un campo de investigación especialmente propicio para la aplicación del formalismo y métodos de la Microdosimetría.

La Microdosimetría es la rama de la física de las radiaciones que estudia el proceso estocástico de deposición de energía en estructuras microscópicas. Cuando la microdosimetría es aplicada al estudio de los efectos biológicos de la radiación, constituye el nexo entre la dosimetría convencional y la radiobiología.

Tanto el núcleo celular (la principal región sensible al daño por radiación en una célula eucariota) como la trayectoria de una partícula cargada, pueden ser tratados como objetos geométricos aleatorios, de cuya intersección al azar devienen los efectos inducidos por la radiación. Esta posibilidad permite aplicar exitosamente los conceptos y métodos de las Probabilidades Geométricas y de la Geometría Integral.

BNCT es una técnica para el tratamiento del cáncer, que se basa en la producción de reacciones de captura de neutrones térmicos en ^{10}B , isótopo que es preponderantemente localizado en tejido tumoral, gracias a las características bioquímicas del compuesto transportador utilizado. Sin embargo, su distribución no es en general uniforme a escala celular, y la eficiencia de la reacción dependerá fuertemente de su localización microscópica.

En esta tesis estudiamos la microdosimetría de las partículas alfa y ^7Li , productos de la reacción de captura en ^{10}B , y de otros iones pesados generados por la interacción de los neutrones con los elementos constitutivos del tejido biológico. Estos iones depositan toda su energía cinética en distancias del orden del tamaño típico de una célula. Cuando estas trayectorias intersectan aleatoriamente un región microscópica, la energía depositada en ésta dependerá de muchos factores, los que en conjunto determinan la forma de la función densidad de probabilidad de dicha cantidad. El conocimiento de esta función y el cálculo de todas las cantidades relevantes que de ella se deducen fueron los primeros objetivos de este trabajo. Para ello se ha explorado la superposición aleatoria de segmentos y volúmenes convexos, clasificando el tipo de intersección y relacionando su densidad de probabilidad con la densidad de cuerdas del volumen, la que surge entonces como el elemento básico de la geometría del problema. Dado que es menester obtener esta información para distintos tipos de tejidos biológicos, se concibió una manera de relacionar la densidad de cuerdas obtenida sobre secciones aleatorias de un cuerpo convexo con la propia densidad de cuerdas del cuerpo, en un desarrollo basado en conceptos de geometría integral y estereología. Se aplicó esta metodología a distintos tipos de tejidos de interés.

Para el cálculo de la densidad de energía depositada, primero se estudió el caso de distribuciones uniformes y no uniformes de trazas de iones pesados de una misma especie y luego se encaró el caso más complejo de las reacciones de boro, que generan partículas correlacionadas espacialmente. Se obtuvo una descripción analítica completa de la dependencia de las cantidades microdosimétricas de interés con la geometría de la región sensible y la distribución espacial de reacciones con generación de iones, explorándose los casos uniforme, bivaluado o en la superficie de la región. Se contrastó el formalismo con resultados obtenidos por simulación estocástica de las reacciones generadoras de iones pesados de interés.

Finalmente se llevó a cabo un análisis exhaustivo de las consecuencias microdosimétricas de la naturaleza probabilística de las reacciones de boro, remarcando la influencia que la no uniformidad tiene en la dosis media realmente recibida por las células. Como consecuencia de esto, se obtuvieron factores microscópicos que permiten corregir la dosis calculada macroscópicamente. Se llegó además a una expresión que describe la eficacia de la reacción de boro como un producto de un factor geométrico y de un factor de radiosensibilidad intrínseca del tejido en particular, que son aplicados sobre un valor de eficacia biológica relativa medido experimentalmente en condiciones que garanticen la uniformidad del boro.

Palabras clave:

BNCT, microdosimetría, probabilidades geométricas, geometría integral, densidad de cuerdas, RBE, LET, neutrones, iones pesados.

MICRODOSIMETRIC STUDIES APPLIED TO BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

ABSTRACT

The stochastic nature of the energy deposition process by radiation in microscopic sites, and the relatively small number of heavy ions required to produce appreciable doses in them, turn Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) into an especially suitable research field for the application of the formalism and methods of Microdosimetry.

Microdosimetry is the branch of radiation physics that studies the stochastic process of energy deposition in microscopic structures. When microdosimetry is applied to the study of the biological effects of radiation, it constitutes the connection between the conventional dosimetry and radiobiology.

Both the cell nucleus (the main region sensitive to radiation damage in eukaryotic cells) and the charged particle trajectory can be conceived as random geometric objects, whose stochastic intersection gives place to radiation-induced effects. This possibility permits applying successfully the concepts and methods of Geometric Probabilities and Integral Geometry.

BNCT is a technique for the treatment of cancer which is based on the production of thermal neutron capture reactions in ^{10}B , isotope prevalently localized in tumor tissue by virtue of the biochemical characteristics of the carrier compound used. However, its distribution is not, in general, uniform at cellular scale, and the reaction efficiency will strongly depend on its microscopic localization.

In this thesis we study the microdosimetry of the alpha and ^7Li particles, products of the ^{10}B capture reaction, and several different heavy ions that are created by neutron interactions with the constitutive elements of biological tissues. These ions deposit their energy within distances of the order of the size of a typical cell. As the ion trajectories intersect randomly a microscopic region, the energy deposited in it will be a function of several factors, which jointly determine the shape of the energy probability density function. Knowledge of this function and derivation of all the associated relevant quantities were the first goals of this work. In order to achieve this, the random overlapping between segments and convex volumes was explored, classifying the kind of intersection, and relating its probability density with the chord length density of the volume, which becomes then the basic element describing the geometry of the problem. Since it is important to obtain this information for different kinds of biological tissues, a relationship between the volume's chord length density and the chord length densities of its random sections was established, based on

concepts of integral geometry and stereology. The resulting methodology was applied to several tissues of interest.

Regarding the calculation of the deposited energy density, the cases of uniform and non uniform distributions of heavy ion tracks were first studied, and then the more complex case of boron reactions, where spatially correlated particles are produced. A complete analytical description of the dependence of the microdosimetric quantities of interest with the geometry of the sensitive region and the spatial localization of ion-producing reactions was obtained, exploring the cases of uniform, bi-valued and surface distributions.

Finally, an exhaustive analysis of the microdosimetric consequences of the random nature of boron reactions was accomplished, highlighting the influence of the non uniformity on the average dose actually deposited in cells.

As a consequence, microscopic correction factors were obtained that can be applied to the macroscopically calculated dose to get the actual cell average dose. We also arrived to an expression that describes the efficiency of boron reactions as a product of geometrical and intrinsic radiosensitivity factors of the particular tissue studied, which are applied to a relative biological effectiveness value experimentally measured assuring boron uniformity conditions.

Keywords

BNCT, microdosimetry, geometric probability, integral geometry, chord length density, RBE, LET, neutrons, heavy ions.

Agradecimientos

Es muy larga la lista de aquéllos a quienes quisiera agradecer, por sus contribuciones durante todos estos años, al hecho de que esta tesis pudiera concretarse. Esta lista es seguramente incompleta y me disculpo si es que involuntariamente me he olvidado de alguien.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Dr. Robert Zamenhof, por su guía, apoyo, soporte y amistad, los que nunca dudó en ofrecer desde el primer momento en que nos conocimos. Quiero agradecer también la amistad y la guía del Dr. Salvador Gil y el apoyo de codirección de este trabajo del Dr. Ricardo Piegaia.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a la jefa del proyecto BNCT, Dra. Sara Liberman y al Dr. Emilio Matatagui quienes fueron los “gestores” de mi estadía de dos años en el grupo de BNCT de Harvard-MIT, y que junto con Roberto Corcuera, Carlos Hofer y Marcelo Miller me han dado su apoyo durante todo este tiempo, para la concreción de estas investigaciones sobre microdosimetría.

Al grupo de BNCT de Harvard-MIT, y en especial a mis amigos Hemant Patel, Jody Kaplan y Stead Kiger, y un especial agradecimiento al Dr. Jeff Coderre por su interés en mis trabajos.

Un especial lugar en todo esto lo tienen personas como Silvia Thorp, quien ha sufrido de mis divagues desde hace mucho tiempo, además de ser un público incondicional en tantos conciertos, junto con Vivi. También Sarita y Daniel, quienes alguna vez me acercaron el hermoso libro de geometría integral de Luis Santaló y que con quienes he compartido muchas ideas y trabajos fructíferos. A Pablo, Susana, Beatriz y Ana, de la ARN, a Mandy, Gisele y Omar, de radiobiología, por su tiempo y sus respuestas a mis preguntas rebuscadas, a Alejandra y a Mario Pisarev, a Mariana y a Andrés, y a todo el grupo de BNCT Argentino.

Quiero en especial mencionar a la gente de instrumentación en su totalidad: a los electrónicos, a José, Manuel, Lili e Irene, a Juan y Pepe del taller, a José Luis, y a todos los que han contribuido de diversas maneras durante este tiempo.

A mis amigos Alejandro, Andrea, Román, Cecilia, Darío, Itín, Horacio, Hernán, Patricia, Marcelo y tantos otros que en estos años han estado junto a uno.

Finalmente quiero dedicar este trabajo a mi familia: a mi esposa Stella y mis dos hijas, Iara y Lourdes, a mis padres Nelly y Alberto, a mis abuelos, a mi hermano Gerardo y a Rosmeri, Lucas y Delfina, a mis suegros, Rosa y Rodolfo, a Ingrid, a María del Carmen y a Florencia.

*A Stella, por su paciencia y amor,
y a Iara y Lourdes, por darles vida.*

“I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale. We should not allow it to be believed that all scientific progress can be reduced to mechanisms, machines, gearings, even though such machinery also has its own beauty.

“Neither do I believe that the spirit of adventure runs any risk of disappearing in our world. If I see anything vital around me, it is precisely that spirit of adventure, which seems indestructible and is akin to curiosity...”

Marie Curie, *The future of Culture*, Madrid 1933.

INDICE

<u>CAPÍTULO 1: LA MICRODOSIMETRÍA APLICADA A LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO</u>	1
INTRODUCCIÓN	1
LA MICRODOSIMETRÍA	1
LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO	2
MICRODOSIMETRÍA Y BNCT	3
DESARROLLO DE ESTA TESIS	4
<u>CAPÍTULO 2: LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO</u>	6
BREVE HISTORIA DE BNCT	9
DIFERENCIAS ENTRE BNCT Y LA RADIOTERAPIA CON FOTONES	10
DAÑO PRODUCIDO POR LA RADIACIÓN EN EL ADN	12
COMPONENTES DE LA DOSIS EN BNCT	15
¹⁰ B Y SU LOCALIZACIÓN EN EL ORGANISMO	16
DOSIS EQUIVALENTE A FOTONES EN BNCT	18
EFICACIA BIOLÓGICA RELATIVA O RBE	18
EFFECTIVIDAD DE LA REACCIÓN DE BORO O <u>FACTOR CBE</u>	20
VALORES TÍPICOS DE DOSIS EQUIVALENTE ENTREGADA EN IRRADIACIONES DE MELANOMA	20
REFERENCIAS	21
<u>CAPÍTULO 3: BASES TEÓRICAS DE LA DOSIMETRÍA</u>	23
IONIZACIÓN Y RADIACIÓN IONIZANTE	23
LA ENERGÍA IMPARTIDA POR LA RADIACIÓN IONIZANTE A LA MATERIA EN UN VOLUMEN	23
NATURALEZA ESTOCÁSTICA DE LA ENERGÍA IMPARTIDA	25
DEFINICIONES DE LAS CANTIDADES RADIOMÉTRICAS ASOCIADAS A UN CAMPO DE RADIACIÓN	26
CANTIDADES ESCALARES	26
CANTIDADES VECTORIALES	27
ENERGÍA MEDIA IMPARTIDA Y DOSIS ABSORBIDA	27
ESTADOS DE EQUILIBRIO DE LA RADIACIÓN	28
EQUILIBRIO COMPLETO	28
EQUILIBRIO DE PARTÍCULAS CARGADAS	29
KERMA	31
APROXIMACIONES A LA ENERGÍA TRANSFERIDA	31
PODER FRENADOR	31
RANGO	32
STRAGGLING EN ENERGÍA, RANGO Y LATERAL	33
TRANSFERENCIA LINEAL DE ENERGÍA (LET)	33
REFERENCIAS	34

CAPÍTULO 4: MICRODOSIMETRÍA**35**

BREVE RESEÑA HISTÓRICA	36
LA CADENA DE PROCESOS ESTOCÁSTICOS	36
FORMALISMO DE LA MICRODOSIMETRÍA	38
FORMULACIONES	38
EVENTOS	39
CANTIDADES MICRODOSIMÉTRICAS	39
DISTRIBUCIONES MICRODOSIMÉTRICAS Y SUS MOMENTOS	41
Funciones de eventos individuales	41
Funciones multievento: proceso de Poisson compuesto	42
Momentos de la función multievento	43
PROBABILIDAD DE 0, 1 Y 2 EVENTOS	45
LA ENERGÍA ESPECÍFICA MEDIA EN VOLÚMENES "AFECTADOS"	46
ESPECTROS MICRODOSIMÉTRICOS	48
Representación de los espectros microdosimétricos	48
Cálculo de espectros microdosimétricos	49
APLICACIONES DE LA MICRODOSIMETRÍA EN RADIOBIOLOGÍA	52
RELACIONES DOSIS-EFECTO	52
Curvas de supervivencia	53
Condiciones impuestas por la microdosimetría sobre los modelos biofísicos	54
EL TEOREMA DE KELLERER-HUG	56
TEORÍA DE LA ACCIÓN DUAL DE LA RADIACIÓN (DRA)	57
FUNCIÓN HIT-SIZE EFFECTIVENESS (HSEF)	59
REFERENCIAS	60

**CAPÍTULO 5: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS
Y GEOMETRÍA INTEGRAL****62**

EL PROBLEMA DE LA AGUJA DE BUFFON	62
DENSIDAD Y MEDIDA INVARIANTES EN EL PLANO	64
LÍNEAS RECTAS EN EL PLANO	65
OTROS RESULTADOS IMPORTANTES	66
ALGUNOS RESULTADOS PARA LAS DENSIDADES	67
DENSIDAD PARA UNA CURVA EN FUNCIÓN DE LA LONGITUD DE ARCO Y EL ÁNGULO TANGENTE	67
DENSIDAD Y MEDIDA PARA PUNTOS Y LÍNEAS INCIDENTES EN EL PLANO	68
DENSIDAD Y MEDIDA PARA PARES DE PUNTOS EN EL PLANO	68
ALGUNOS RESULTADOS IMPORTANTES	69
EJEMPLOS PARA CÍRCULOS	69
DISTINTAS MANERAS DE CALCULAR LA CUERDA MEDIA PARA UN CONJUNTO CONVEXO	70
SUBESPACIOS LINEALES QUE INTERSECTAN A UNA VARIEDAD COMPACTA	70
ALGUNOS EJEMPLOS	71
VOLUMEN, SUPERFICIE E INTEGRAL DE CURVATURA MEDIA DE UN ELIPSOIDE DE REVOLUCIÓN	72
VOLUMEN DEL CONJUNTO PARALELO DE UN CONJUNTO CONVEXO COMPACTO	72
PROCESOS DE POISSON HOMOGÉNEOS	73
PUNTOS EN EL PLANO	73
CONJUNTOS CONVEXOS CONGRUENTES EN EL PLANO	74
REFERENCIAS	74

CAPÍTULO 6: DENSIDADES DE LONGITUD DE CUERDAS **75**

ALEATOREIDAD O "RANDOMNESS"	75
PARADOJA DE BERTRAND Y EL CONCEPTO DE ALEATOREIDAD	75
DIFERENTES TIPOS DE ALEATOREIDAD	76
DISTRIBUCIONES ISOTRÓPICAS: μ -RANDOMNESS	76
DISTRIBUCIONES PESADAS: ν -RANDOMNESS	76
DISTRIBUCIONES POR 2 PUNTOS: λ -RANDOMNESS	77
DISTRIBUCIONES DE RAYOS: I-RANDOMNESS	77
DISTRIBUCIONES DE DISTANCIAS ENTRE PARES DE PUNTOS	77
DISTRIBUCIONES EN SUPERFICIE: S-RANDOMNESS	77
RELACIONES ENTRE LAS DISTINTAS DISTRIBUCIONES	77
FUNCIONES DE DENSIDAD DE PROBABILIDAD PARA LA LONGITUD	77
RELACIONES ENTRE LOS MOMENTOS	78
DISTRIBUCIONES PARA UNA ESFERA Y UN CÍRCULO	79
MOMENTOS DE $f_{\mu}(x)$ PARA UNA ESFERA DE DIÁMETRO D	80
DISTRIBUCIÓN ISOTRÓPICA PARA UNA ELIPSE	80
DISTRIBUCIÓN DE CUERDAS ISOTRÓPICA PARA UN ELIPSOIDE DE REVOLUCIÓN (ESFEROIDE)	81
LÍMITES PARA LA VARIANZA RELATIVA DE LA DISTRIBUCIÓN DE CUERDAS DE UN CUERPO CONVEXO	82
OTROS RESULTADOS IMPORTANTES	84
RELACIÓN GEOMÉTRICA ENTRE LA DISTRIBUCIÓN μ Y LA S	84
LA ESTEREOLOGÍA Y EL ESTIMADOR INSEGADO DEL VOLUMEN	84
REFERENCIAS	85

CAPÍTULO 7: EQUIVALENCIA ENTRE DISTRIBUCIONES DE CUERDAS OBTENIDAS EN SECCIONES PLANAS DE CUERPOS CONVEXOS **86**

ANÁLISIS PARA UNA ESFERA	87
DENSIDAD INVARIANTE DEL PROCESO DE GENERACIÓN DE SECCIONES	87
DENSIDAD DE PROBABILIDAD DE CUERDAS	88
VALOR ESPERADO DE LA DENSIDAD DE CUERDAS	89
MOMENTOS DE LA DENSIDAD DE CUERDAS DE UN CUERPO CONVEXO A PARTIR DE SUS SECCIONES	89
RELACIÓN ENTRE LAS MEDIDAS DE LAS CUERDAS DEL CUERPO Y LAS DE SUS SECCIONES	90
EXPRESIONES DERIVADAS PARA OTROS TIPOS DE ALEATOREIDAD	91
DISTRIBUCIONES PESADAS: ν -RANDOMNESS	91
DISTRIBUCIONES POR 2 PUNTOS: λ -RANDOMNESS	92
DISTRIBUCIONES DE RAYOS: I-RANDOMNESS	92
DISTRIBUCIONES DE DISTANCIAS ENTRE PARES DE PUNTOS	92
SEGUNDO MOMENTO DE LA DENSIDAD DE SECCIONES	92
RESULTADOS NUMÉRICOS PARA ESFEROIDES	93
GENERADOR DE SECCIONES	93
ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES Y RECONSTRUCCIÓN DE LA DENSIDAD DE CUERDAS	95
VARIANZA RELATIVA DE LAS SECCIONES DE UN ESFEROIDE	96
REFERENCIAS	97

CAPÍTULO 8: UTILIZACIÓN DE IMÁGENES DE MICROSCOPIO PARA LA OBTENCIÓN DE DENSIDADES DE CUERDAS **98**

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	98
PRIMER CASO: GLIOBLASTOMA EN CEREBRO DE RATA	99
SEGUNDO CASO: CARCINOMA DE PÁNCREAS	102
TERCER CASO: TUMOR GS9L DE GLIOSARCOMA EN RATA	104
CUARTO CASO: MELANOMA CUTÁNEO	106
REFERENCIAS	108

CAPÍTULO 9: MICRODOSIMETRÍA EN BNCT **109**

NATURALEZA DEL PROBLEMA MICRODOSIMÉTRICO EN BNCT	109
ASPECTOS GEOMÉTRICOS DE LAS REACCIONES DE BORO	111
OTRAS REACCIONES	112
CONSIDERACIONES ENERGÉTICAS DE LAS REACCIONES	112
TASA DE REACCIONES CON NEUTRONES	114
TASA DE REACCIONES DE CAPTURA EN ^{10}B Y ^{14}N	114
CONSIDERACIONES GENERALES PARA LOS MODELOS MICRODOSIMÉTRICOS	115
REFERENCIAS	117

CAPÍTULO 10: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS DE DISTRIBUCIONES UNIFORMES DE TRAZAS **118**

CONSIDERACIONES GENERALES	118
DISTRIBUCIONES DE EVENTOS	119
MEDIDAS Y PROBABILIDADES CONDICIONALES DE EVENTOS	119
PROBABILIDADES DE EVENTOS	122
VÍNCULO CON LAS PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS	122
DISTRIBUCIONES DE TRAZAS	123
DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	123
MOMENTOS	125
MOMENTOS DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS TRAZAS	125
ESPERANZA Y VARIANZA DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	126
MOMENTOS CONDICIONALES SEGÚN EL TIPO DE EVENTO	126
CÁLCULOS PARA UNA ESFERA EN UN CAMPO ISOTRÓPICO UNIFORME DE TRAZAS	127
PROBABILIDADES DE EVENTOS	127
TRAZA MEDIA Y VARIANZA	129
TRAZA MEDIA DISCRIMINADA POR EVENTO	130
REFERENCIAS	130

CAPÍTULO 11: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS DE DISTRIBUCIONES NO UNIFORMES DE TRAZAS **131**

DISTRIBUCIONES BIVALUADAS	131
PROBABILIDADES CONDICIONALES PARA EVENTOS CON EMISIÓN NO UNIFORME EN EL ESPACIO	131
PROBABILIDADES DE EVENTOS	133
DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	134

LÍMITES	134
MOMENTOS DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	134
MOMENTOS CONDICIONALES SEGÚN EL TIPO DE EVENTO	135
DISTRIBUCIONES SUPERFICIALES DE REACCIONES	136
PROBABILIDADES CONDICIONALES DE EVENTOS	136
PROBABILIDADES DE EVENTOS	136
DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	137
VALOR MEDIO Y VARIANZA DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS	137
RESULTADOS PARA UNA ESFERA	137
DISTRIBUCIONES BIVALUADAS DE FUENTES DE IONES PESADOS	138
DISTRIBUCIONES EN SUPERFICIE DE FUENTES DE IONES PESADOS	139
SIMULACIONES COMPUTACIONALES	140
REFERENCIAS	141

CAPÍTULO 12: CÁLCULO DE CANTIDADES MICRODOSIMÉTRICAS POR INTEGRACIÓN DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS **142**

CÁLCULO DE LA ENERGÍA DEPOSITADA POR CADA TIPO DE EVENTO	143
PROTONES MONOENERGÉTICOS EN AGUA	143
REFERENCIAS	147

CAPÍTULO 13: LA MICRODOSIMETRÍA DE LA REACCIÓN DE BORO **148**

CÁLCULOS DE DOSIS DEBIDA A LA REACCIÓN DE CAPTURA EN CONDICIONES DE EQUILIBRIO DE PARTÍCULAS CARGADAS	148
ENERGÍA PROMEDIO TOTAL POR REACCIÓN	149
TASA DE KERMA DE LA REACCIÓN DE BORO	149
CÁLCULOS DE DOSIS DEBIDA A LA REACCIÓN DE CAPTURA EN CONDICIONES FUERA DEL EQUILIBRIO	149
TASA DE DOSIS PROMEDIO PARA UNA DISTRIBUCIÓN DE FUENTES INTERNA A UN VOLUMEN	149
TASA DE DOSIS PROMEDIO PARA UNA DISTRIBUCIÓN DE FUENTES EXTERNA A UN VOLUMEN	150
TASA DE DOSIS PROMEDIO PARA UNA DISTRIBUCIÓN DE FUENTES BIVALUADA	150
CONVENCIÓN DE MÁXIMA TASA DE KERMA PARA EL CÁLCULO DE LA TASA DE DOSIS CORREGIDA	151
FUNCIONES DENSIDAD DE EVENTOS INDIVIDUALES PARA DISTRIBUCIONES BIVALUADAS DE FUENTES	151
FUNCIÓN DE EVENTOS INDIVIDUALES PARA UN CAMPO DE PARTÍCULAS DE UNA SOLA ESPECIE	152
MOMENTOS DE LA DENSIDAD DE EVENTOS INDIVIDUALES	152
NÚMERO MEDIO Y FRECUENCIA DE EVENTOS	153
FUNCIÓN DE EVENTOS INDIVIDUALES PARA UN CAMPO DE REACCIONES DE CAPTURA EN BORO	154
CORRELACIÓN ENTRE EVENTOS DE LA REACCIÓN EN EL SITIO	154
DENSIDAD DE EVENTOS INDIVIDUALES PARA REACCIONES DE CAPTURA EN BORO	154
CÁLCULO DE LOS PESOS	155
MOMENTOS	158
REFERENCIAS	159

CAPÍTULO 14: SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA DE LAS TRAZAS DE IONES PESADOS **160**

DISTINTOS ENFOQUES PARA EL CÁLCULO POR SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA	160
UTILIZACIÓN DE NÚMEROS PSEUDO-ALEATORIOS	160
SIMULACIONES ESTOCÁSTICAS ANÁLOGAS	161
REACCIONES DE IMPORTANCIA EN LA MICRODOSIMETRÍA DE BNCT, GENERADORAS DE IONES PESADOS	162
CAPTURA TÉRMICA EN EL HIDRÓGENO	162
SELECCIÓN DEL ISÓTOPO Y DEL TIPO DE REACCIÓN	162
REACCIÓN $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$	163
REACCIÓN $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$	163
REACCIÓN $\text{H}(\text{n},\text{n})\text{H}$	164
GENERACIÓN DE DENSIDADES DE LONGITUDES DE CUERDAS	164
SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA NO-ANÁLOGA DE LA INTERSECCIÓN DE UNA TRAZA CON EL SITIO	165
RESULTADOS PARA NEUTRONES MONOENERGÉTICOS	166
RESULTADOS PARA LA REACCIÓN DE CAPTURA EN BORO	168
DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DE ENERGÍA DEPOSITADA	170
REFERENCIAS	174

CAPÍTULO 15: RESULTADOS Y APLICACIONES **175**

ASPECTOS ESTOCÁSTICOS DE LAS REACCIONES DE CAPTURA TÉRMICA EN BORO	175
INFLUENCIA DE LA FORMA DEL SITIO MICROSCÓPICO	177
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA ENERGÍA ESPECÍFICA ACUMULADA	179
ENERGÍA ESPECÍFICA MEDIA RESTRINGIDA	180
EFICACIA BIOLÓGICA RELATIVA (RBE) DE LA REACCIÓN DE BORO	181
FACTOR CBE O RBE CORREGIDO POR LA MICRODISTRIBUCIÓN	181
RBE DEL BPA EN CÉLULAS GS9L	182
EXPERIMENTO	182
CÁLCULO DE LOS FACTORES DE CORRECCIÓN Y RBE	182
DOSIS EFECTIVA Y FACTORES CBE PARA CÉLULAS EN SITUACIONES DE NO EQUILIBRIO DE PARTÍCULAS	184
FACTOR CBE	185
EJEMPLO	185
NÚMERO MEDIO DE EVENTOS INACTIVANTES EN GS9L	186
REFERENCIAS	187

CAPÍTULO 16: CONCLUSIONES **188**

**APÉNDICE A: REPRESENTACIÓN SEMILOGARÍTMICA DE ESPECTROS
MICRODOSIMÉTRICOS** **192**

APÉNDICE B: TÉCNICAS DE REALZADO DE IMÁGENES **194**

OPERACIONES DE PÍXELES	194
OPERADORES LOCALES	194
SEGMENTACIÓN DE IMÁGENES	195
THRESHOLDING	195
OTRAS TÉCNICAS	196
REFERENCIAS	197

APÉNDICE C: NÚMEROS PSEUDO-ALEATORIOS **198**

FUNCIÓN RND DE VISUAL-BASIC	198
FUNCIÓN "RAND" DE MATLAB	198
ALGORITMO RAND	198
REFERENCIAS	199

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representación pictórica del principio clave en BNCT.	2
Figura 1.2. Diferentes escalas espaciales involucradas en BNCT y algunos de los aspectos relevantes en cada una.	3
Figura 2.1. Reacción de captura de neutrones térmicos por ^{10}B .	7
Figura 2.2. Perfiles de flujo térmico en función de la profundidad, provenientes de un haz puramente térmico y uno epitérmico.	8
Figura 2.3. Representación simplificada de diferentes patrones de ionización producidos por partículas de distinta naturaleza, superpuestos en escala a una representación de la molécula de ADN.	11
Figura 2.4. Interacciones de una única partícula con el ADN. Alfa de 1000 MeV/nucleón, densidad de ionización: 0.9 keV/ μm y alfa de 1 MeV/nucleón, densidad de ionización: 107 keV/ μm .	12
Figura 2.5. Curvas de supervivencia clonogénica características de distintos tipos de radiación.	13
Figura 2.6. La perfusión heterogénea de la vasculatura del tumor es un factor de importancia que determina finalmente la distribución del compuesto en el mismo.	17
Figura 2.7. BPA y BSH, los dos compuestos usados en tratamientos clínicos hoy en día.	17
Figura 2.8. Curvas de supervivencia de células de carcinoma de próstata obtenidas con rayos X y partículas alfa (^{241}Am).	19
Figura 3.1. Ilustración de un conjunto de procesos básicos generados durante un cierto intervalo de tiempo, por una partícula primaria incidente sobre un volumen V .	24
Figura 3.2. Condiciones para la existencia de CPE en un punto en una región V donde se produce una liberación uniforme de partículas cargadas de alcance máximo R .	30
Figura 3.3. Cálculo de la energía transferida entre puntos de la trayectoria de la partícula.	33
Figura 4.1. Harald H. Rossi 1917 – 2000.	35
Figura 4.2. Representación de la cadena de procesos estocásticos propios de cada escala espacial.	37
Figuras 4.3 a-d. Regiones de tamaño de sitio y energía de la partícula en donde la deposición de energía por eventos individuales es fuertemente influenciada por distintos factores.	40
Figura 4.4. Diferencias en el patrón espacial de ionizaciones necesarias para producir una dosis de 10 mGy en un sitio de 5 micrones de diámetro, por medio de fotones o neutrones de 1 MeV.	44
Figura 4.5. Valores para la frecuencia de eventos por unidad de dosis para distintos tipos de radiación.	45
Figura 4.6. Energía específica media restringida a sitios afectados, en función de la dosis D , para ^{60}Co y neutrones de 14 MeV.	46
Figura 4.7. Espectro microdosimétrico sin un procesamiento que permita revelar los detalles importantes.	48
Figura 4.8. Representación $yf(y)$ vs. y .	48
Figura 4.9. Representación $yd(y)$ vs. y .	49
Figura 4.10. Espectro microdosimétrico de neutrones de 14 MeV, provenientes de un acelerador donde se producen por medio de la reacción $T(d,n)$ con deuterones de 0.6 MeV.	49
Figura 4.11. Aproximación de LET constante.	50
Figura 4.12. Espectro experimental de partículas alfa de 5.3 MeV simulando un sitio de 1 micrón y superpuesto a éste el espectro correspondiente a la aproximación de LET constante.	50
Figura 4.13. Clasificación de eventos según su intersección con el sitio en la aproximación de trazas rectilíneas.	51
Figura 4.14. Formas típicas de curvas de supervivencia.	53
Figura 4.15. Curva de supervivencia experimental y su cota inferior para efectos autónomos.	55
Figura 4.16. Esquema de combinaciones de lesiones en la teoría CDRA.	59
Figura 5.1 El problema de la aguja de Buffon.	62
Figura 5.2 Coordenadas normales de una recta en el plano.	65
Figura 5.3 Intersección entre una recta y una curva de longitud finita en el plano.	67
Figura 5.4 Pares de puntos en el plano.	68
Figura 5.5 Conjunto convexo paralelo a la distancia r .	73

<i>Figuras 6.1 a,b,y c. Paradoja de Bertrand.</i>	75
<i>Figura 6.2. Densidades de probabilidad de cuerdas bajo diferentes tipos de aleatoriedad.</i>	80
<i>Figura 6.3. Densidades para elipses de distintas elongaciones.</i>	81
<i>Figuras 6.4, a y b. Densidades de cuerdas para esferoides oblados y prolados.</i>	82
<i>Figura 6.5. Varianza relativa de un esferoide y sus cotas superior e inferior, en función de la elongación.</i>	83
<i>Figuras 7.1, a, b y c. Seccionamiento de un cuerpo con planos isotrópicos y obtención de la densidad de cuerdas a partir de sus secciones.</i>	86
<i>Figura 7.2. Construcción geométrica para la obtención de la densidad de secciones isotrópicas de una esfera.</i>	87
<i>Figura 7.3. Varianza relativa de la densidad de secciones en función de la elongación del esferoide.</i>	93
<i>Figura 7.4. Seccionamiento de un esferoide con un plano isotrópico.</i>	94
<i>Figura 7.5. Imagen de un conjunto de secciones isotrópicas de un esferoide.</i>	94
<i>Figuras 7.6 a y b. Reconstrucción de densidades de cuerdas a partir de secciones de esferoides.</i>	95
<i>Figura 7.7. Reconstrucción de densidades de cuerdas a partir de secciones intermezcladas de un esferoide prolado y uno oblado.</i>	96
<i>Figura 7.8. Comparación entre el resultado teórico y la simulación para la varianza relativa de secciones de un esferoide, en función de su elongación.</i>	97
<i>Figura 7.9. Evolución de las diferencias relativas porcentuales de la cantidad $\overline{F^2/\overline{F}}$ y de la varianza relativa de F en función del número de secciones.</i>	97
<i>Figura 8.1. Sección histológica de un cerebro de rata Fischer implantado con células tumorales F-98. El tumor corresponde a un Glioblastoma de alto grado, con gran cantidad de células mitóticas.</i>	99
<i>Figura 8.2. Imagen binaria y su superposición con la imagen original (realzada) que muestra aquellos núcleos de GB que fueron segmentados.</i>	99
<i>Figura 8.3. Distribución de cuerdas obtenida sobre las secciones de núcleos de GB.</i>	100
<i>Figura 8.4. Distribuciones de cuerdas de los núcleos de GB y del esferoide que mejor ajusta, normalizadas a 1.</i>	100
<i>Figura 8.5. Ajuste de la densidad de cuerdas de GB con dos esferoides prolados, de diámetros equivalentes de 5 y 7 micrones.</i>	101
<i>Figura 8.6. Secciones analizadas de GB y su distribución de áreas.</i>	101
<i>Fig. 8.7 Células de carcinoma de páncreas.</i>	102
<i>Fig. 8.8 Imagen binaria del carcinoma de páncreas y su superposición con la imagen original (realzada) que muestra aquellos núcleos que fueron segmentados.</i>	103
<i>Figura 8.9 Distribuciones de cuerdas de los núcleos de carcinoma de páncreas y del esferoide que mejor ajusta, ambas normalizadas a 1.</i>	103
<i>Figura 8.10. Secciones analizadas de los núcleos de carcinoma de páncreas y su distribución de áreas.</i>	103
<i>Figura 8.11. Corte histológico de cerebro de rata con células GS9L.</i>	104
<i>Figuras 8.12. Segmentación realizada de GS9L y superposición con la imagen original.</i>	105
<i>Figuras 8.13. Densidad de cuerdas y densidad de secciones derivadas del procesamiento de la imagen de GS9L.</i>	105
<i>Figura 8.14. Corte histológico de células de melanoma cutáneo.</i>	106
<i>Figuras 8.15. Segmentación de los núcleos de melanoma cutáneo y superposición con la imagen original.</i>	106
<i>Figuras 8.16. Densidad de cuerdas y densidad de secciones derivadas del procesamiento de la imagen de melanoma cutáneo.</i>	107
<i>Figura 9.1. Kerma debido a neutrones, en función de la energía, para cada uno de los elementos constituyentes de tejido cerebral, que aportan dosis a través de reacciones que liberan partículas cargadas pesadas y/o fotones.</i>	109
<i>Figura 9.2. Kermas de neutrones por unidad de fluencia en función de la energía, para las reacciones de captura del ^{10}B, para colisiones con el hidrógeno y captura en el ^{14}N.</i>	110
<i>Figura 9.3. Trayectorias en 3 dimensiones de las partículas alfa y ^7Li de 5 reacciones de captura producidas en un mismo punto y codireccionales.</i>	111
<i>Figura 9.4. $-dE/dx$ en función de la energía para las principales partículas pesadas consideradas en BNCT.</i>	113

Figura 9.5. Rango en función de la energía para las principales partículas pesadas consideradas en BNCT.	113
Figura 9.6. Los tres tipos de distribuciones que se modelan.	116
Figura 10.1. Línea de acción G y cuerda de longitud ℓ asociada a una traza de longitud R , que intersecta un sitio convexo K . Su superposición relativa define el tipo de evento.	118
Figura 10.2. Clasificación de los eventos según la superposición relativa entre la traza y la cuerda asociada a ella.	119
Figuras 10.3 a y b. Las posiciones relativas entre la traza de longitud R y la cuerda de longitud l determinan, a menos de una constante, las probabilidades condicionales para cada tipo de evento.	120
Figura 10.4. Probabilidades de los distintos tipos de eventos para trazas de longitud R y un sitio esférico de diámetro d , en función de R/d .	128
Figura 10.5. Varianza relativa $V(s)/E^2(s)$ para una esfera de diámetro d en un campo uniforme isotrópico de trazas de longitud R .	129
Figura 11.1. Diagrama de decisión Bayesiano para la probabilidad de cada tipo de evento.	131
Figuras 11.2. Probabilidades de los distintos eventos en función de R/d , para dos tipos de distribuciones bivaluadas.	138
Figura 11.3. Valor medio de la longitud de la traza, para distintas distribuciones de fuentes y valores de R/d .	138
Figura 11.4. Varianza relativa de la densidad de trazas, para distintos valores de R/d y distintas distribuciones de fuentes.	139
Figura 11.5. Probabilidad de starters e insiders para una distribución superficial uniforme de fuentes de trazas en una esfera, en función de R/d .	139
Figura 11.6. Valor medio y varianza relativa de la densidad de trazas para una distribución en superficie en una esfera, en función de R/d .	140
Figuras 11.7. Probabilidades de eventos para $a = 0.1$ y $a = 10$, calculadas por simulación estocástica y en forma analítica, en función de R/d .	140
Figuras 11.8. Valor medio y varianza de la densidad de trazas, para distintas distribuciones bivaluadas de fuentes, calculados por simulación y analíticamente, en función de R/d .	141
Figuras 11.9. Probabilidades de eventos, valor medio y varianza de la densidad de trazas para distribuciones superficiales de fuentes, calculadas por simulación estocástica y en forma analítica, en función de R/d .	141
Figura 12.1. Regiones de la curva $-dE/dx$ vs. x a ser integradas para el cálculo de la energía depositada, dado el segmento de la traza s , que queda incluido en el sitio.	142
Figura 12.2. Relación $E(R)$ para protones en agua líquida, obtenida con el programa SRIM 2003.	144
Figura 12.3. z_F en función de la energía del protón, para una distribución uniforme, discriminada por tipo de evento.	144
Figuras 12.4. a y b. Energía lineal media pesada en frecuencia (a) y en dosis (b) para protones de distintas energías en sitios de diámetro variable.	144
Figura 12.5. Espectros $yd(y)$ vs. y para haces de neutrones monoenergéticos y distintos tamaños de sitio.	145
Figura 12.6. Espectros de neutrones de distintas energías para un mismo tamaño de sitio.	146
Figura 12.7. Número de eventos por unidad de dosis en función del tamaño del sitio.	146
Figura 13.1. La distribución de cuerdas del cuerpo, representada como un "apilamiento" de longitudes, desde la cuerda máxima en la base del triángulo hasta cero. El tipo de evento compuesto se determina según la región en donde esté ubicado el origen de la reacción.	155
Figura 14.1. El sitio puede ser "ignorado" por la subrutina cuando los puntos de la traza están muy espaciados y la cuerda es menor que dicha distancia.	165
Figura 14.2. La traza (segmento de longitud R) y la cuerda (de longitud l) son los elementos geométricos básicos para el cálculo de las densidades de energía depositada en el caso de iones pesados de trayectorias casi rectilíneas y sitios convexos.	165
Figura 14.3. Algunos de los posibles eventos resultantes del solapamiento aleatorio entre la cuerda y la traza.	166
Figura 14.4. Espectros $yd(y)$ vs. y para neutrones monoenergéticos, en un sitio esférico de 1 micrón de diámetro.	167

Figura 14.5. Comparaciones entre los valores experimentales de y_F e y_D y los obtenidos por simulación.	167
Figuras 14.6, a y b. Espectros de $y_D(y)$ vs. y para sitios esféricos de 1 micrón (a) y 10 micrones (b), bajo distintas distribuciones de boro.	168
Figura 14.7. Dependencia de y_F con la distribución y el tamaño del sitio.	169
Figura 14.8. Composición de un espectro para una distribución no uniforme, como combinación de espectros con fuentes internas y externas.	169
Figura 14.9. Energía depositada por la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ (93.7%) en pasos de 0.1 micrones.	170
Figura 14.10. Asignación de la energía depositada al píxel (o elemento de matriz más próximo).	171
Figuras 14.11 a y b. Mapas de dosis bidimensional. a) pocas trazas, b) 10^7 iteraciones.	171
Figuras 14.12 a, b, c, y d. Densidades de energía depositada por fuentes internas (a-c) o distribuidas sobre el contorno (d), para distintos tamaños de sitio.	171
Figura 14.13. Distribuciones radiales de dosis depositada por reacciones producidas en el interior (acampanadas) y en las superficie (picos) de esferas de distinto diámetro.	172
Figuras 14.14, a y b. Energía específica media por evento (a) y fracción de energía efectivamente depositada en el sitio (b), para distribuciones internas en función del diámetro. Los cálculos han sido hechos para la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ (93.7%).	173
Figura 14.15. Fracción de energía depositada en el sitio para fuentes internas o en superficie, en función de su diámetro.	173
Figura 15.1. Diámetro de sitios esféricos donde las fluctuaciones en la energía específica total acumulada son menores que el 1% y el 5%, en función del kerma de boro.	175
Figura 15.2. Densidad de energía específica acumulada en un sitio esférico de 10 micrones, inmerso en distribuciones uniformes de boro, de distintas concentraciones.	176
Figura 15.3. Cálculo de las fluctuaciones provenientes de las distintas contribuciones a la dosis.	177
Figura 15.4. Desviación estándar de la energía específica por reacción de boro, para esferoides de distinta elongación e igual volumen que una esfera de 10 micrones de diámetro.	178
Figura 15.5. Desviación estándar relativa de la energía específica por reacción de boro, para esferoides de distinta elongación e igual volumen que una esfera de 10 micrones de diámetro.	178
Figura 15.6. Desviación estándar de la dosis acumulada en sitios de 4 y 10 micrones de diámetro equivalente, para diferentes microdistribuciones y formas, en función de la dosis media.	179
Figura 15.7. Evolución de la dosis media microscópica en núcleos de células basales de la piel y en núcleos de melanoma, restringida a aquellos núcleos que han recibido por lo menos un evento.	180
Figura 15.8. RBE del boro vs. fracción sobreviviente. Valores medidos experimentalmente para BSSB y BPA, y valores corregidos por la microdistribución.	183
Figura 15.9. Curvas de supervivencia in vitro para ambos compuestos, en función de la fluencia de neutrones.	184
Figura 15.10. Número medio de reacciones necesarias para inactivar una célula de GS9L con una probabilidad del 63%, en función de la relación de concentraciones de boro dentro y fuera del núcleo.	186

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 2.1. Secciones eficaces de captura de neutrones térmicos para algunos elementos que podrían ser considerados candidatos para NCT.</i>	6
<i>Tabla 2.2. Secciones eficaces de captura de neutrones térmicos y su proporción típica en peso de los principales isótopos presentes en tejido biológico. La proporción de cada elemento varía de tejido en tejido.</i>	15
<i>Tabla 2.3. Valores de RBE y CBE en el tratamiento de melanoma cutáneo con BPA.</i>	20
<i>Tabla 2.4. Valores típicos de tasa de dosis, dosis absorbida y equivalente en tumor para 24 Gy-eq. de dosis total.</i>	20
<i>Tabla 4.1. z_F y z_D para fotones y iones pesados de la reacción de captura en boro.</i>	44
<i>Tabla 6.1. Densidades de cuerdas de una esfera y de un círculo, para los distintos tipos de aleatoriedad.</i>	79
<i>Tabla 8.1. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de GB.</i>	102
<i>Tabla 8.2. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de carcinoma de páncreas.</i>	104
<i>Tabla 8.3. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de GS9L.</i>	105
<i>Tabla 8.4. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de melanoma.</i>	107
<i>Tabla 8.5. Valores del volumen nuclear de células de melanoma encontrado en otros trabajos.</i>	107
<i>Tabla 9.1. Probabilidades de reacción, energías y rangos en tejido de las partículas pesadas emitidas en la reacción $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$.</i>	110
<i>Tabla 13.1. Nomenclaturas de índices usadas en el texto para las partículas alfa y litio.</i>	148
<i>Tablas 13.2, a y b. Medidas para cada tipo de evento, intervalo y región donde ocurre la reacción, según la longitud de la cuerda asociada.</i>	156
<i>Tabla 15.1. Valores de RBE medidos para GS9L con BPA y corrección por no uniformidad del compuesto.</i>	183

CAPÍTULO 1: LA MICRODOSIMETRÍA APLICADA A LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

Introducción

La Microdosimetría

Durante la ceremonia de apertura del “Simposio en Microdosimetría”, que en el año 1967 era celebrado en Stresa, Italia, E. Barendsen iniciaba la reunión diciendo:

“The aim of radiobiological investigations is to obtain knowledge concerning various sequences of events, which are initiated by the absorption of energy from ionizing radiations in biological material”.

La microdosimetría nace, como disciplina establecida y formalizada, a través del trabajo pionero de prácticamente una sola persona: *Harald H. Rossi*. Nacido en Viena, Austria, en 1917 y emigrado finalmente a los Estados Unidos en 1939, llegó a ser profesor emérito de la universidad de Columbia, en donde desarrolló los nuevos conceptos, formalismos y diseños experimentales que hoy en día constituyen los pilares de esta rama de la biofísica de las radiaciones.

Durante su trabajo en el laboratorio de investigaciones radiobiológicas de la universidad de Columbia, junto a Gioacchino Failla, e involucrado en el proyecto Manhattan en el contexto de la segunda guerra mundial, Rossi desarrolló sofisticadas metodologías experimentales con el objetivo inicial de caracterizar la “calidad” de la radiación. La cantidad a ser medida era el LET (Linear Energy Transfer), cuya distribución en valores, para cada campo de radiación era el indicador buscado. El LET es el valor medio de la energía que una partícula cargada pierde, por unidad de camino, en su paso por un medio material. Por esta razón, Rossi debió desarrollar una compleja instrumentación y sofisticados métodos de deconvolución. Sin embargo, el espectro de LET obtenido sufría de las influencias del propio proceso estocástico de deposición de energía y de otros factores geométricos propios de las trayectorias de las partículas en el detector, resultando virtualmente imposible caracterizar unívocamente, en términos de una distribución de LET, a un campo de radiación general.

Sin embargo, donde otras personas habrían abandonado estos métodos por considerarlos inaplicables, Rossi reconoció que el espectro resultante, con todos estos factores adicionales, era sustancialmente más rico en información radiobiológica que la cantidad originalmente investigada. Las mediciones que Rossi llevó a cabo con sus “detectores proporcionales microscópicos” eran la representación fidedigna de la distribución de la energía realmente depositada en sitios microscópicos y, en consecuencia, de relevancia directa a la hora de relacionar la dosis de radiación

entregada a un tejido biológico con los efectos producidos en él. Este enfoque recibe hoy día el nombre de *Microdosimetría Regional*.

La microdosimetría nace así como la disciplina que estudia los aspectos espaciales, temporales y energéticos del proceso estocástico de deposición de energía por la radiación, en estructuras microscópicas.

Como consecuencia de la naturaleza del problema, los nombres de *Micrología*, *Dosimetría Estocástica* o *Microespectrometría de la energía depositada* han sido algunos términos que en el transcurso del tiempo fueron propuestos (y abandonados). Rossi reconoció desde un principio que el formalismo teórico de la microdosimetría debía estar ligado indefectiblemente con la *geometría estocástica*, ya que tanto el patrón espacial de la energía depositada por las partículas cargadas como el blanco (la célula, sus organelas y las estructuras moleculares sensibles) eran igualmente importantes, siendo su superposición espacial la que determina el efecto. Este enfoque da lugar a lo que hoy se conoce como *Microdosimetría Estructural*, a partir de los trabajos de A. M. Kellerer, y funda sus bases matemáticas en la geometría integral.

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro

BNCT o Boron Neutron Capture Therapy, es el nombre que recibe una metodología para el tratamiento del cáncer, actualmente en desarrollo, cuyo objetivo es llegar a ser una alternativa efectiva, especialmente en aquellos tipos de cáncer difíciles o imposibles de curar. Esta posibilidad fue vislumbrada hacia 1936, apenas cuatro años luego del descubrimiento del neutrón, por Gordon Locher. Locher propuso la aplicación de reacciones nucleares producidas por neutrones para el tratamiento del cáncer. *La combinación apropiada de isótopos de alta sección eficaz de reacción, que puedan ser selectivamente localizados en las células tumorales, y un haz externo de neutrones, es la clave de BNCT.* El isótopo ^{10}B (quien aporta uno de los nombres de esta modalidad) transportado por algún compuesto con mayor afinidad por las células tumorales, captura neutrones de baja energía y fisiona con emisión de dos partículas pesadas, alfa y ^7Li , cuyos recorridos en tejido son comparables a las dimensiones de una célula (Fig. 1.1).

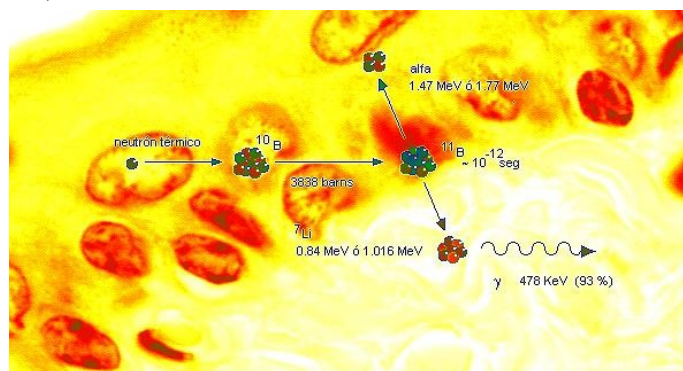


Figura 1.1. Representación pictórica del principio clave en BNCT.

Sin embargo, una idea sencilla no siempre es fácil de implementar. La eficacia de BNCT depende de muchos factores, que en distinta medida afectan su aplicación. BNCT requiere esfuerzos igualmente importantes en diferentes contextos, que en general están asociados a distintas escalas, y por consiguiente, a diferentes modelos y metodologías (Fig. 1.2).

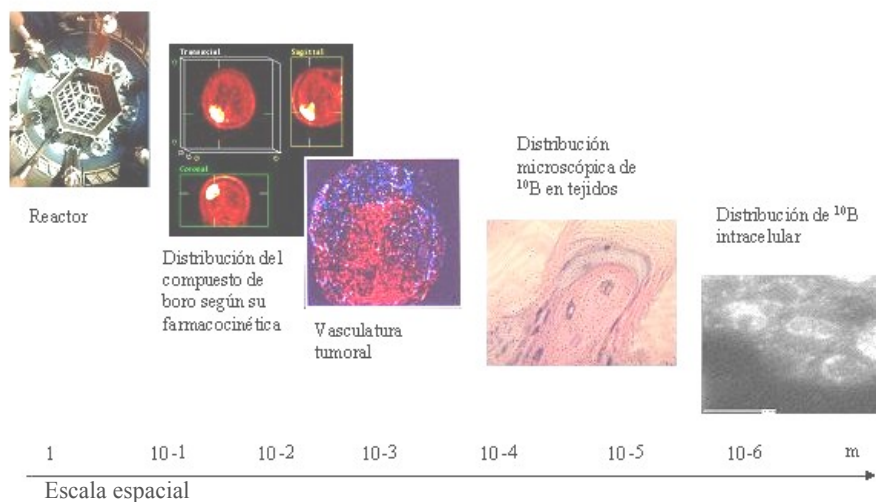


Figura 1.2. Diferentes escalas espaciales involucradas en BNCT y algunos de los aspectos relevantes en cada una.

La facilidad de irradiación y los modelos computacionales asociados a su diseño y a la dosimetría del paciente se corresponden con las dos primeras escalas espaciales, del orden del centímetro. Las siguientes escalas van ligadas a los aspectos biológicos, y en cada una de ellas las dificultades en la modelización son muy grandes.

Tanto la correcta administración de un flujo de neutrones apropiado, que maximice la producción de la reacción de captura en el lecho tumoral y minimice la dosis en tejido normal, como la eficiencia del compuesto de boro en la localización micro y submicroscópica, son problemas de gran complejidad que necesitan de modelos teóricos, computacionales y experimentales muy sofisticados.

Microdosimetría y BNCT

La microdosimetría ofrece la posibilidad de establecer el nexo entre la dosimetría macroscópica, de valores medios, y el efecto radiobiológico.

BNCT constituye un campo ideal para la concepción de modelos microdosimétricos, debido al corto rango de las partículas cargadas producidas, a la geometría de sus trayectorias y la de los blancos, a las grandes fluctuaciones asociadas con la dosis microscópica y a la distribución heterogénea del boro a escala microscópica.

Desarrollo de esta tesis

Además de este capítulo, que sirve de introducción general al tema y de guía del desarrollo de este trabajo, esta tesis se ha dividido en dos grupos.

Los capítulos 2 al 6 presentan los elementos básicos necesarios para el desarrollo de los temas investigados.

Los capítulos 7 al 15 presentan los formalismos y los resultados teóricos y numéricos producidos y en el capítulo 16 se presentan las conclusiones. Tres apéndices describen brevemente algunas técnicas empleadas en el desarrollo de esta investigación.

El capítulo 2 describe las bases de BNCT y una breve historia de los desarrollos clínicos, sus características principales y sus diferencias respecto de otros tipos de terapias radiantes. Se describe el tipo de daño específico que la radiación de partículas cargadas pesadas provoca en la célula en comparación con otras modalidades, la distribución de los compuestos borados en el organismo, la dosimetría y otros conceptos asociados a ésta. El capítulo 3 describe las bases teóricas de la dosimetría: las definiciones de las cantidades principales, los estados de equilibrio de la radiación, el concepto de kerma y su aplicabilidad y las aproximaciones a la energía transferida por partículas cargadas. El capítulo 4 es una revisión de los conceptos básicos de la microdosimetría, las cantidades estocásticas y su formalismo, recorriendo brevemente una serie de conceptos y aplicaciones de la microdosimetría en radiobiología, que sirven como ejemplo de cálculos para la caracterización microdosimétrica de BNCT. El capítulo 5 está dedicado a los conceptos de probabilidades geométricas y de geometría integral asociados con los temas de esta tesis. El capítulo 6 consta de una revisión de los distintos tipos de aleatoriedad posibles en la intersección al azar entre elementos geométricos convexos planos y tridimensionales. Se describen las densidades de probabilidad de longitud de cuerdas, segmentos y distancias entre pares de puntos de dichas figuras y cuerpos. Finalmente se hace una breve mención a la conexión entre algunas cantidades y la estereología.

El capítulo 7 presenta el primer tema investigado en esta tesis: la equivalencia entre distribuciones de cuerdas obtenidas a partir de secciones planas aleatorias de un cuerpo convexo y la propia distribución de cuerdas del cuerpo. El objetivo es presentar formalmente la posibilidad de obtener distribuciones de cuerdas de un cuerpo a partir del análisis de sus secciones, como fundamento de un método aplicado a imágenes de microscopio de cortes histológicos. Se conjetura sobre la posibilidad de utilizar algunas cantidades obtenidas como indicadores del grado de aplicabilidad del método. Estos indicadores podrían ser aplicados a otros campos donde se requiera un análisis estereológico.

El capítulo 8 presenta distintos tipos de tejidos biológicos de interés analizados, describiendo la manera en que se extrajo la densidad de cuerdas de los núcleos de las células a partir de imágenes de los mismos. Se obtienen algunos indicadores calculados sobre las secciones analizadas y sobre la densidad de cuerdas, mostrando

el grado de acuerdo que se estima que corresponde al proceso. Finalmente se comparan algunos valores del volumen estimado de los núcleos de células de melanoma con los encontrados en la literatura.

El capítulo 9 describe la naturaleza del problema microdosimétrico en BNCT, las reacciones con neutrones involucradas, las aproximaciones geométricas y los tipos de microdistribución de reacciones que son estudiados en este trabajo.

El capítulo 10 describe el formalismo teórico desarrollado para describir la microdosimetría de distribuciones uniformes de trazas de partículas y la aplicación del formalismo en el caso de un sitio esférico inmerso en una distribución uniforme de trazas de iones pesados.

El capítulo 11 presenta el formalismo desarrollado para la descripción de distribuciones espaciales no uniformes de trazas. Los casos modelados son el de distribuciones bivaluadas (donde la intensidad del campo es distinta fuera del volumen microscópico y dentro del mismo) y de distribuciones en superficie (la emisión de partículas ocurre sólo en la superficie del volumen).

El capítulo 12 describe el cálculo de cantidades microdosimétricas por integración de la densidad de trazas, mostrando algunas comparaciones entre espectros microdosimétricos experimentales y cálculos realizados con el formalismo del capítulo 10.

El capítulo 13 está enteramente dedicado a establecer el marco teórico para la descripción microdosimétrica de la reacción de captura en boro, para distribuciones bivaluadas de reacciones.

El capítulo 14 muestra distintas simulaciones estocásticas que fueron realizadas durante esta investigación, cuyo propósito básico fue el de generar resultados independientes contra los cuales contrastar los modelos teóricos. Se describe en este capítulo la metodología utilizada y la optimización de las rutinas desarrolladas.

Finalmente el capítulo 15 muestra una serie de resultados y aplicaciones de la microdosimetría de la reacción de boro. Se presenta un análisis exhaustivo de las consecuencias de las fluctuaciones ocurridas a escala microscópica; la influencia de la microdistribución de boro en los valores de dosis media y dispersión de la dosis sobre una población de sitios microscópicos y la aplicación de los factores de corrección a la dosis microscópica elaborados en el capítulo 13 en casos concretos de interés en BNCT. También en este capítulo se presenta una expresión matemática para la eficacia biológica relativa de la reacción de boro, aplicable a situaciones en donde la microdistribución es heterogénea. Esta expresión incluye un término dependiente de la geometría del sitio microscópico y de la microdistribución, un término que describe su radiosensibilidad relativa y un factor experimental a ser determinado bajo condiciones que garanticen la uniformidad del boro. Finalmente, se calcula el número promedio de reacciones necesarias para provocar la inactivación de una célula tumoral, en función de la microlocalización del boro.

CAPÍTULO 2: LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT, o Boron Neutron Capture Therapy) es una modalidad de tratamiento del cáncer que actualmente se encuentra en investigación en distintas partes del mundo, constituyendo al día de hoy una alternativa promisoriosa para el control local de patologías que son especialmente difíciles de tratar con otros métodos.

En 1936, cuatro años después del descubrimiento del neutrón, Gordon Locher () proponía el uso de reacciones nucleares inducidas por neutrones para controlar un tumor. Si se contaba con la posibilidad de localizar selectivamente en las células tumorales isótopos de alta sección eficaz de captura, productores de reacciones que generen una sustancial deposición de energía, el daño letal producido en las células podía ser suficiente para impedir la progresión del tumor.

El isótopo ^{10}B es el elemento actualmente utilizado en los tratamientos por captura neutrónica. Otros isótopos, por ejemplo ^{157}Gd (), son considerados como alternativas posibles. En vista de esta posibilidad este campo de investigación es llamado “Terapia por Captura Neutrónica” (NCT, o Neutron Capture Therapy) sin alusión específica a un dado elemento. La tabla 2.1 muestra algunos isótopos con elevadas secciones eficaces de captura de neutrones térmicos¹.

Tabla 2.1. Secciones eficaces de captura de neutrones térmicos para algunos elementos que podrían ser considerados candidatos para NCT.

Núcleo	σ_c (barns) ^b	Núcleo	σ_c (barns) ^b
^6Li	942	^{151}Eu	5800
^{10}B	3838	^{155}Gd	61000
$^{22}\text{Na}^a$	32000	^{157}Gd	255000
$^{58}\text{Co}^a$	1900	^{164}Dy	1800
^{113}Co	19800	^{184}Os	3000
$^{126}\text{I}^a$	6000	^{199}Hg	2000
$^{135}\text{Xe}^a$	2600000	$^{230}\text{Pa}^a$	1500
$^{148\text{m}}\text{Pm}^a$	10600	$^{235}\text{U}^a$	580
^{149}Sm	42000	$^{241}\text{Pu}^a$	1010

^a Radiactivo, ^b Sección eficaz de captura térmica. 1barn = 10^{-24}cm^2 .

Si bien uno de los requerimientos para que un nucleido sea considerado un candidato para NCT es que posea una alta probabilidad de interactuar con un neutrón, debe a su vez contar con otras propiedades. Es deseable que sea de naturaleza estable o de vida media de horas o días, y que luego de la interacción con neutrones genere partículas cargadas capaces de ionizar el medio, depositando una gran parte de su energía en

¹ Con distribución Maxwelliana en energía asociada a la temperatura del medio. Para 20°C la energía más probable es de 0.0253 eV.

distancias del orden del tamaño típico de una célula (alrededor de $10\ \mu\text{m}$) o de sus estructuras radiosensibles (ADN, cromosomas, cromatina). Además es importante su asociación con un compuesto orgánico (carrier) biológicamente estable que manifieste selectividad hacia células malignas, acumulándose en éstas por períodos de tiempo suficientemente largos, con una localización a nivel microscópico tal que la probabilidad de daño letal a estructuras radiosensibles sea alta. Por último, el elemento y su compuesto asociado no deben presentar una toxicidad que los haga inaceptables desde el punto de vista terapéutico.

El isótopo ^{10}B es un elemento no radiactivo, que se encuentra en la naturaleza constituyendo el 19.8% del boro natural. Su sección eficaz de captura de neutrones térmicos es de 3838 barns, y luego de la captura forma el núcleo compuesto de ^{11}B , el cual posee una vida media del orden de 10^{-12} segundos. El ^{11}B luego fisiona produciendo una partícula alfa y un núcleo de ^7Li , el cual es emitido en el 93.7% de las veces en su primer estado excitado, decayendo al estado fundamental con la emisión de un fotón gamma. En el capítulo 9 se describe más en detalle esta reacción.

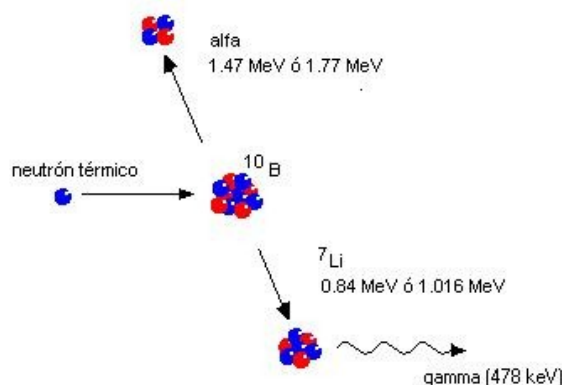


Figura 2.1. Reacción de captura de neutrones térmicos por ^{10}B .

NCT constituye un tipo de terapia que ha sido denominada “binaria”, por el hecho de que el resultado terapéutico se obtiene al combinar dos componentes que por separado no serían suficientes para generar el efecto buscado. Otros ejemplos de este tipo de terapias son aquellas que combinan radiación con el uso de sensibilizadores a la misma, terapias por activación fotónica y terapias génicas. La naturaleza binaria de NCT estriba en la utilización de un compuesto selectivo transportador de un isótopo con las características antes mencionadas y la aplicación de un haz de neutrones con energías e intensidad apropiadas. Dado que se han propuesto reacciones que son de importancia para neutrones térmicos, la condición básica para el diseño del espectro del haz neutrónico es que *proporcione un flujo de neutrones térmicos importante en la región a tratar*. Históricamente BNCT se ha focalizado en el tratamiento de tumores cerebrales (astrocitomas, glioblastomas, melanomas metastásicos en cerebro) y melanomas cutáneos. El tipo de haz y/o técnica empleados para el tratamiento ha sido

diferente según el protocolo clínico utilizado por los distintos grupos de investigación. En Japón por ejemplo, se ha empleado un haz puramente *térmico* para el tratamiento de melanomas superficiales o de escaso espesor y para tumores de cerebro donde la irradiación se efectúa a cráneo abierto. En otros centros (Estados Unidos, Europa) se han desarrollado facilidades de neutrones con energías *epitérmicas*, donde la intensidad máxima del espectro se encuentra entre los 0.5 eV y los 10 keV. Un haz con estas energías posee un rango de penetración mayor que un haz puramente térmico y en consecuencia es capaz de entregar un espectro térmico a zonas más profundas. Esto se debe a que los neutrones térmicos son rápidamente dispersados por colisiones y atenuados por captura en el hidrógeno y en el ^{14}N del tejido biológico desde que penetran en el mismo, por lo que no son adecuados para el tratamiento de tumores más extendidos hacia el interior o ubicados en profundidad. En cambio, los neutrones epitérmicos se termalizan por colisiones con el hidrógeno a medida que penetran y van aumentando la población de térmicos hasta alcanzar un máximo flujo térmico a 2 ó 3 cm de profundidad. A partir de ese máximo, se atenúan por dispersión o captura. La figura 2.2 muestra las características del flujo térmico producido por dos tipos de haces: un haz puramente térmico (puntos cuadrados) y uno epitérmico (puntos redondos), en unidades arbitrarias. El cálculo fue hecho para un haz incidiendo en un cilindro de 9 cm de diámetro simulando un brazo, de un material con composición de tejido, con un cilindro menor de 3.6 cm centrado en el anterior, que representa el hueso.

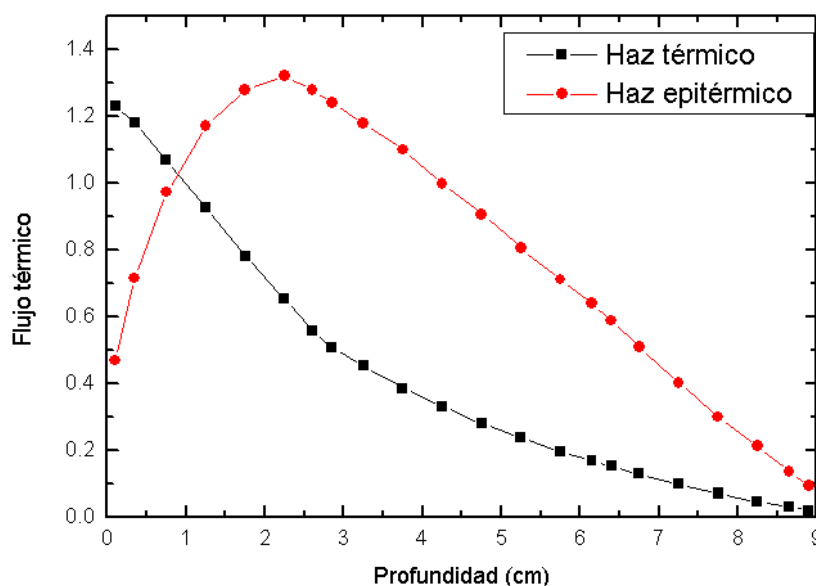


Figura 2.2. Perfiles de flujo térmico (unidades arbitrarias) en función de la profundidad, provenientes de un haz puramente térmico (cuadrados) y uno epitérmico (círculos).

Breve historia de BNCT

La historia de las aplicaciones clínicas de BNCT comienza en los años '50, cuando el Dr. William H. Sweet, profesor de neurocirugía del Massachusetts General Hospital, universidad de Harvard, lleva a cabo los primeros ensayos clínicos de esta modalidad aplicados al tratamiento de tumores de cerebro (glioblastoma multiforme) con un haz de neutrones térmicos, producido en el reactor del Massachusetts Institute of Technology (MIT). Los resultados fueron desalentadores, básicamente debido a que el compuesto de boro utilizado (ácido bórico) no poseía ninguna selectividad por el tumor, y a que los neutrones no eran de energías adecuadas para asegurar un flujo suficiente en la región a tratar (térmicos, de escasa penetración). Los pacientes tratados murieron a causa de la recurrencia del tumor primario, si bien éste había sido previamente extirpado con cirugía ().

En 1968, el neurocirujano japonés Hiroshi Hatanaka, discípulo de Sweet, realiza tratamientos intraoperatorios de tumores cerebrales en Japón (), utilizando otro compuesto con propiedades más selectivas (llamado borocaptato de sodio o BSH), reportándose casos de sobrevivientes a largo plazo y tratando de esta forma alrededor de 120 pacientes durante 20 años.

También en Japón, y con otro compuesto (el aminoácido borado L-borofenilalanina, o ¹⁰B-BPA), Yutaka Mishima inicia los tratamientos de BNCT en melanomas cutáneos con un haz de neutrones térmicos del reactor de Kyoto, logrando un 75% de curación completa en un total de 24 pacientes ().

En 1994, y ya con un haz mixto (térmico-epitérmico) Matsumura e Imahori (,) utilizan BSH y BPA para el tratamiento de tumores cerebrales. En ese mismo año, se reinician los ensayos clínicos en Estados Unidos: en Harvard-MIT () y en Brookhaven National Laboratory (BNL) (), con pacientes de melanoma en extremidades, glioblastoma y melanoma intracraneal. Estos fueron ensayos clínicos del tipo "Fase I", donde se busca determinar el límite de tolerancia del tejido sano.

Los ensayos clínicos en BNL fueron discontinuados por el cierre del reactor en 1999, y en MIT se interrumpieron por unos años, al haberse planeado una reestructuración de la facilidad de neutrones. La nueva facilidad del MIT, habilitada para el tratamiento en el 2001, fue diseñada para proveer altos flujos epitérmicos con baja contaminación de neutrones rápidos y gamma, para el tratamiento de melanomas y tumores cerebrales.

En 1997, la Comunidad Europea inicia sus tratamientos, utilizando el reactor de Petten, Holanda, bajo la coordinación de varios países. En estos últimos años se inauguraron también facilidades en Suecia, Studvik (R2-0), Finlandia (FiR1) y República Checa (LVR-15). Es digno mencionar que en el año 2001 un equipo de la universidad de Pavía, Italia, ha tratado exitosamente con BNCT un hígado con metástasis de colon, irradiando extracorpóreamente el órgano y luego reimplantándolo en el paciente.

En nuestro país se ha desarrollado una facilidad de BNCT en el reactor RA-6 del Centro Atómico Bariloche, Comisión Nacional de Energía Atómica. Se trata de un haz de neutrones con características intermedias (térmico-epitérmico), el cual es potencialmente apto para el tratamiento de melanomas en extremidades con cierta profundidad (). Al día de hoy, se han realizado exitosamente seis irradiaciones de melanoma nodular cutáneo ().

Diferencias entre BNCT y la radioterapia con fotones

La radioterapia con fotones o radioterapia convencional se basa en la esterilización de las células tumorales por medio de la dosis entregada (cantidad de energía impartida a la materia en un volumen) por un haz externo de fotones gamma, de fuentes de cobalto 60 o de rayos X. Si bien físicamente la radiación no distingue entre tejido canceroso o normal, ésta provoca efectos distintos, los cuales están relacionados con la diferente radiosensibilidad, cinética y metabolismo de cada población celular. Usualmente, la dosis entregada se reparte en fracciones diarias y esto permite una selectividad por “recuperación” más rápida del tejido normal frente al tumoral. Además, las células tumorales activas se reproducen más rápidamente, y las chances de provocar un daño en el ADN de las mismas es mayor, debido a la mayor radiosensibilidad de la célula en ciertas etapas del ciclo (mitosis, por ejemplo). De todas formas, en todo tumor existen células que se encuentran en estado “latente”, sin reproducirse, por lo que no necesariamente serán inactivadas con la misma eficiencia que en el caso de una célula activa. Este estado está asociado muchas veces al hecho de que estas células se encuentran en regiones donde los nutrientes y el oxígeno no llegan con facilidad, provocando que la célula se “arreste” en un estado latente. Cuando las condiciones ambientales mejoran (ya sea por revascularización o por la muerte de capas del tumor, exponiendo a las células más internas a una mejor irrigación), estas células entran en un estado más activo. Fracciones subsecuentes de dosis pueden ser entonces más efectivas, siendo ésta otra de las ventajas del fraccionamiento. Además existe una mayor radiosensibilidad a fotones cuando las células se encuentran mejor oxigenadas. Este efecto, denominado “efecto oxígeno”, se debe a que el daño provocado por los fotones, que en ciertos casos puede ser reparado, en presencia de oxígeno disuelto puede *fijarse* en cambios irreversibles del ADN y entonces convertirse en letal.

Uno de los factores limitantes de toda terapia para el cáncer (por radiación o química) es la tolerancia del tejido normal, el cual debe ser preservado sin que se lleguen a alcanzar daños colectivos irreversibles (por ej. necrosis). Si de alguna manera puede aumentarse la brecha entre el efecto en tejido sano y tumoral, se dice que se aumenta la ventaja terapéutica. En radioterapia con fotones, esto se logra en principio por la diferencia en radiosensibilidad de ambos tejidos y, además, por la “conformación” geométrica de la distribución espacial de dosis. Para lograr esto se utilizan campos u

orientaciones del haz, los cuales se planifican de manera de concentrar la dosis total acumulada en el volumen a tratar. Además, el haz de fotones puede limitarse o colimarse con la ayuda de absorbentes o delimitadores de campo.

En BNCT, la ventaja terapéutica desde el punto de vista de la distribución espacial de dosis no está asociada a la conformación del haz, como con fotones, sino a *la localización específica del compuesto de boro en las células del tumor*. Muchas veces el fracaso de una terapia optimizada para tratar un tumor se debe a la reaparición del mismo, debido a células tumorales que se han infiltrado entre tejido normal, que pudieron quedar en regiones de bajas dosis y sobrevivir. En principio, si el compuesto borado es acumulado por estas células en concentraciones suficientemente altas, manteniendo una relación de concentraciones *tumor:normal* suficientemente grande, las chances de erradicar el tumor o evitar su recurrencia haría de BNCT una terapia con posibilidades de éxito en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, hasta ahora incurables.

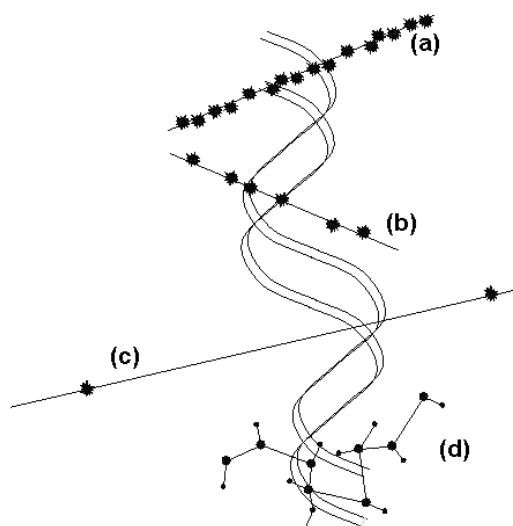


Figura 2.3. Representación simplificada de diferentes patrones de ionización producidos por partículas de distinta naturaleza, superpuestos en escala a una representación de la molécula de ADN: (a) partícula alfa, (b) protón (resultante de interacciones de neutrones en tejido), (c) electrón de decaimiento beta o de interacciones de fotones de rayos X, (d) traza simulada del fin de la trayectoria de un electrón. Adaptado de “*Damage pattern as a function of radiation quality and other factors*,” Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie, Volume 322, Issues 2-3, 3 February 1999, Pages 89-101 Werner Burkart, Thomas Jung and Gerhard Frasch.

Las diferencias radiobiológicas más importantes entre la radioterapia con fotones y BNCT están relacionadas con el tipo de daño que cada radiación es capaz de causar en el ADN. Los iones pesados cargados, en cierto rango de velocidades más bien bajas (tales como los producidos en BNCT) generan una gran densidad de ionización directa a lo largo de su trayectoria en un material líquido o sólido. Los fotones, en cambio, deben primero interactuar con los electrones del material en interacciones

La particular estructura del daño en el ADN producido por la radiación la distingue de otros agentes. Se estima que aproximadamente se producen 10.000 lesiones en el ADN por célula por día, debidas a degradación espontánea o ataque químico sin mayores consecuencias, mientras que la misma cantidad de lesiones producidas por radiación en la totalidad de la población celular, es absolutamente letal (síndrome de irradiación aguda). Esto se debe a la complejidad y concentración local del daño producido por la radiación.

La radiación de baja densidad de ionización provoca daño esencialmente indirecto y disperso, en cierta medida reparable, y es el tipo de daño característico de fotones. Iones cargados pesados, en cambio, provocan daño directo, y en mayor proporción no reparable. La figura 2.5 muestra curvas de “supervivencia” de un cultivo celular X, donde se grafica, en una escala semilogarítmica, la fracción de células que luego de una dada dosis han sobrevivido (el concepto de supervivencia en los casos de interés en radioterapia está asociado con la capacidad clonogénica o reproductiva de las células irradiadas). La curva (a) muestra la forma típica de una irradiación con fotones, fracción única. La (b) es también con fotones pero en varias fracciones (entre fracciones existe un lapso de tiempo que permite la recuperación por daño reparable), mientras que la curva (c) es típica de iones pesados, como los producidos por la reacción de captura en boro.

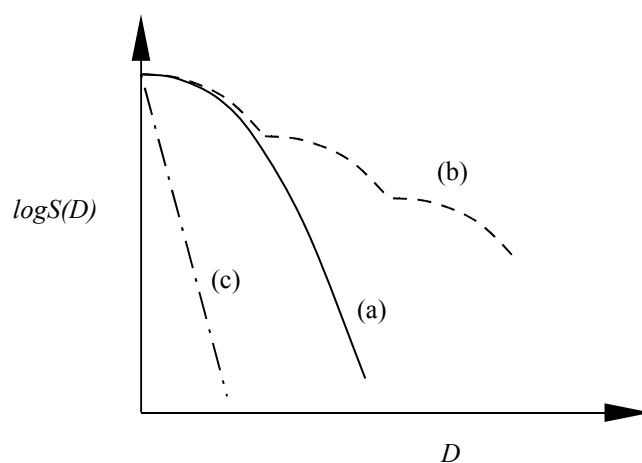


Figura 2.5. Curvas de supervivencia clonogénica características de distintos tipos de radiación: de baja densidad de ionización (fotones, electrones) entregadas en una única fracción (a) o en varias (b). La curva (c) corresponde a una irradiación con iones pesados, de alta densidad de ionización como en BNCT, donde es característica la ausencia de “hombro” o curvatura.

El elemento clave que distingue el tipo de daño es el llamado “hombro”, que se observa para fotones o electrones y no para iones pesados de alta densidad de ionización y baja velocidad. Este hombro, observable para dosis relativamente bajas de fotones, es interpretado como la transición entre dos tipos de regímenes de daño: a bajas y altas dosis. A bajas dosis, la parte inicial de la curva está caracterizada por una

pendiente no nula asociada con la fracción del daño letal producido por eventos únicos, cuya frecuencia es linealmente proporcional a la dosis. A dosis más altas, al daño producido por eventos únicos se le agrega la acumulación de daño letal, proveniente de la combinación de daño subletal (por ejemplo, dos rupturas dobles reparables, producidas por eventos distintos en cromosomas distintos, que en vez de repararse, se combinan para formar una aberración cromosómica; la probabilidad de ocurrencia de este daño es cuadrática con la dosis). En comparación, la ausencia de esta transición para radiación densamente ionizante indica que el daño es causado predominantemente por eventos únicos (a las dosis típicas empleadas en radioterapia o radiobiología) y es letal. Con el fraccionamiento de la dosis, se intenta darle chance al tejido normal a que se recupere, dándole tiempo a la célula normal a que repare el daño subletal. De todas maneras, el fraccionamiento tiene sus desventajas, ya que este mismo mecanismo de recuperación permite la proliferación de las células tumorales. Finalmente debido a que con radiación densamente ionizante el daño causado es prácticamente letal (como se mencionó antes) el efecto oxígeno no se observa en este caso.

Debido a que en el interior del tumor existen regiones de células pobremente oxigenadas, en donde las células se encuentran con baja tasa de proliferación, sucesivas fracciones expondrían estas regiones a una mejor oxigenación (debido a la muerte de las capas más externas, mejor oxigenadas) y entonces la radiación de fotones podría ser más efectiva. La redistribución de células tumorales dentro del ciclo reproductivo, en el lapso entre fracciones, permite que una nueva fracción de las mismas se encuentre en etapas más radiosensibles. Por otra parte permite que el tejido sano se repueble de células.

Estos enunciados constituyen las llamadas “4 Rs” de la radiobiología: la Recuperación del daño por radiación, que se aplica tanto a células normales como a tumorales, la Redistribución de ambas en el ciclo, la Repoblación de ambos tipos (entre fracciones) y la Reoxigenación (tumorales), que permiten optimizar el esquema de fraccionamiento en radioterapia con fotones o electrones. Recientemente se ha agregado una quinta “R”, representando la posibilidad de que células en estado latente sean “Reclutadas” al estado proliferativo.

No está demostrado aún que el fraccionamiento en BNCT introduzca alguna ventaja. Sin embargo, podría imaginarse que células suboxigenadas podrían también recibir menos cantidad del compuesto borado, el cual llega a ellas por la vasculatura, por difusión en el medio intercelular o es incorporado por medio de mecanismos de transporte activos, dependientes del metabolismo. Si esto es así, un esquema de fraccionamiento en BNCT podría ser de utilidad para optimizar el resultado terapéutico.

Componentes de la dosis en BNCT

Toda terapia para el cáncer, como ya se mencionó, está limitada en su aplicación por la agresión que las estructuras normales pueden aceptar, ya sea por la toxicidad del agente utilizado o por el daño causado en proporciones tales que sea imposible de ser sobrellevado por el organismo.

Existe en BNCT un factor limitante: aunque el compuesto sea el “ideal” en el sentido de que se acumule únicamente en tumor, existen componentes de dosis inevitables, no selectivas, que provienen de la radiación mixta de neutrones y fotones gamma del haz, y de fotones gamma creados por la interacción de los neutrones en tejido. Si bien las secciones eficaces de reacción de los elementos constitutivos del tejido biológico son mucho más bajas que la del ^{10}B , su proporción es mucho mayor (las concentraciones típicas de ^{10}B rondan las decenas de partes por millón). Dado que la tasa de reacción es proporcional al producto entre la concentración del isótopo y su sección eficaz, el número de reacciones producidas por captura en boro o por interacciones con otros elementos es del mismo orden. La tabla 2.2 muestra las proporciones en peso y las secciones eficaces de captura para los elementos más importantes presentes en tejido. De éstos, hay dos isótopos que dominan la dosis debida a neutrones: el hidrógeno y el nitrógeno 14. El hidrógeno contribuye con dos tipos de reacciones: de captura y de dispersión elástica. Con neutrones térmicos interactúa por captura ($\sigma_c = 0.33$ barns) con la emisión de un fotón gamma de 2.2 MeV, el que luego de producido puede interactuar con el tejido biológico entregando dosis. Esta se denomina componente gamma “inducida”.

Tabla 2.2. Secciones eficaces de captura de neutrones térmicos y su proporción típica en peso de los principales isótopos presentes en tejido biológico. La proporción de cada elemento varía de tejido en tejido.

Isótopo	Prop. (% p/p)	σ_c (barns)	Isótopo	Prop. (% p/p)	σ_c (barns)
H	10.00	0.332	^{31}P	1.16	0.18
^{12}C	18.0	0.0034	^{32}S	0.20	0.53
^{14}N	3.0	1.82	^{35}Cl	0.16	32.68
^{16}O	65.0	1.8×10^{-4}	^{39}K	0.20	2.1
^{23}Na	0.11	0.43	^{40}Ca	2.01	0.4
^{24}Mg	0.04	0.053	^{56}Fe	0.01	2.57

Con neutrones de energías intermedias o altas (del orden o mayores a 1 keV) el hidrógeno interactúa por reacciones de dispersión elástica, donde su núcleo es dispersado por colisión, frenándose en distancias de algunos micrones y depositando toda su energía cinética en el tejido. Por otra parte, el nitrógeno 14 tiene una reacción de captura de neutrones térmicos ($\sigma_c = 1.82$ barns) con emisión de un protón de 580 keV y un núcleo de carbono 14 de 45 keV ($Q=625$ keV). Estos dos iones también depositan toda su energía cinética en el tejido en pocos micrones de recorrido.

Existen otras contribuciones a la dosis debida a la interacción de neutrones con los elementos biológicos, pero todas son de importancia mucho menor, por ejemplo, reacciones no elásticas de umbral con el ^{14}N ($E_n > 0.16$ MeV), dando lugar a una partícula alfa y un núcleo de ^{11}B , o con el ^{16}O ($E_n > 2.21$ MeV), produciendo una partícula alfa y un núcleo de ^{13}C .

^{10}B y su localización en el organismo

Si bien la idea básica de BNCT es sencilla, es decir, lograr una carga selectiva de ^{10}B en células tumorales, produciendo altas dosis de iones pesados en tumor y minimizando la dosis en tejido normal, en la práctica esto no es trivial de lograr.

A partir del momento en que el compuesto de boro ingresa al organismo, generalmente por vía endovenosa a través de una infusión, la distribución del mismo se produce a través de caminos cuya modelización sigue siendo motivo de grandes esfuerzos investigacionales. La distribución macroscópica se plantea en base a modelos farmacocinéticos (), donde se establecen compartimientos (sangre, tejido, tumor) que intercambian la droga, y que incluso la eliminan (por vía renal, por ejemplo).

En general, se adoptan ciertas relaciones de concentración en tumor y en otros tejidos (por ej. piel) respecto de sangre, las que se conocen a partir de datos de biodistribución en pacientes de cirugía (cáncer de cerebro), o por biopsia (como en el caso de melanoma cutáneo). Sin embargo, aún tratándose de un mismo paciente, los perfiles obtenidos en distintos momentos pueden ser apreciablemente distintos, si bien el comportamiento global (fases exponenciales de crecimiento y decrecimiento del perfil de concentración en sangre, con un pico al fin de la infusión) es el mismo. Por esa razón, la determinación de boro en sangre es fundamental en toda irradiación de BNCT, básicamente con el objetivo de determinar el tiempo de irradiación en función del límite de dosis impuesto al tejido sano.

Con el tiempo, el compuesto de boro irá accediendo a la vasculatura de menor grosor y finalmente a los capilares. Allí, dependiendo del órgano, su acceso al parénquima dependerá de las características del compuesto, de la vasculatura del órgano y de los mecanismos de transporte de dicha vasculatura (mecanismos de difusión simple, facilitada, por canales o por transporte activo). Por ejemplo, el cerebro posee un sistema, colectivamente llamado *barrera hemato-encefálica* (BHE); esta barrera restringe el acceso de sustancias nocivas, o formas de vida peligrosas, y sólo determinados tipos de solutos (además de los nutrientes necesarios para el tejido cerebral) pueden atravesarla.

transporte del BSH es meramente difusivo y, en consecuencia, su concentración en tumor será similar a la de sangre (debido a la BHE defectuosa), mientras que su concentración en tejido normal será muy baja, al no poder atravesar la barrera asociada a éste.

Una desventaja del BSH es que no accede prácticamente a células tumorales infiltradas en tejido normal, mientras que el BPA sí lo hace, aunque su acumulación en estas células “satelite”, a tiempos de infusión de 90 minutos, es sólo la mitad de la alcanzada en la masa tumoral (). Esto ha conducido a la idea de usar “coctails” de compuestos para atacar a distintas poblaciones, e incluso infusiones mucho más largas.

En cuanto a su distribución microscópica, los resultados son muy variables y dependen del tipo de experimento y droga. Por ejemplo, el BPA ha demostrado acumularse *in vitro* en células tumorales entre 3 y 4 veces más que drogas puramente difusivas () respecto de la concentración del medio de cultivo, mientras que el BSH parece mantener igualdad de concentraciones con el medio debido a su naturaleza difusiva (.). Finalmente, como ya se mencionó, en un tumor existen células en distintos estadios de su ciclo, incluso fuera del mismo, en un estado letárgico. Se ha demostrado que el BPA es captado en distinta proporción según el estadio de la célula dentro del ciclo celular ().

Podemos concluir que ante lo observado en irradiaciones de modelos de tumor *in vivo*, el efecto en cada caso (con BPA o BSH) dependerá de las distintas capacidades de estos compuestos para acceder a las distintas poblaciones celulares, determinando si la muerte del tumor será por daño directo a las células tumorales, muerte de las mismas por daño a la vasculatura del tumor o ambos efectos.

Dosis equivalente a fotones en BNCT

La aplicación clínica de BNCT requiere poder comparar los efectos obtenidos en tumor y tejido normal con los correspondientes efectos observados en radioterapia convencional (fotones, electrones). Debido a las importantes diferencias radiobiológicas entre radiaciones de baja y alta densidad de ionización, la comparación de efectos sólo puede hacerse si se cuenta con una cantidad “equivalente” entre diferentes tipos de radiación. La equivalencia se realiza por intermedio de un factor llamado eficacia biológica relativa.

Eficacia Biológica Relativa o RBE

La *Eficacia Biológica Relativa* o *RBE* (*Relative Biological Effectiveness*), de una radiación *X* respecto de una radiación de referencia *R*, es definida como el cociente entre las dosis necesarias de ambas para producir un mismo efecto:

$$RBE_X(S) = \frac{D_R(S)}{D_X(S)},$$

donde S es el nivel de efecto (por ejemplo fracción de células que sobreviven). En el caso de curvas de supervivencia (figura 2.8) el RBE se obtiene trazando una horizontal a un dado nivel S (por ej. 0.1) y realizando el cociente entre las dosis correspondientes para cada tipo de radiación ($RBE_{\alpha}(0.1) = 600 \text{ cGy}/120 \text{ cGy} = 5$).

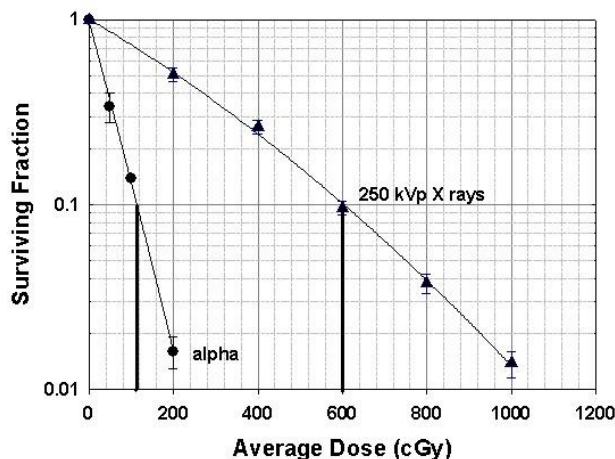


Figura 2.8. Curvas de supervivencia de células de carcinoma de próstata obtenidas con rayos X y partículas alfa (^{241}Am). El cociente entre las dosis necesarias para producir un dado efecto es el RBE de partículas alfa respecto de rayos X.

Como puede observarse, debido a la diferente forma de cada curva, el RBE de las partículas alfa (como el de otros tipos de radiación, por ej. neutrones o protones) dependerá del nivel de efecto S , siendo en general mayor cuando S tiende a 1 (dosis bajas).

En BNCT, es usual utilizar un RBE particular para cada contribución a la dosis. Se habla usualmente de cuatro tipo de contribuciones: debida a *neutrones rápidos* ($E > 0.5 \text{ eV}$), a *neutrones térmicos* ($E < 0.5 \text{ eV}$), a *fotones estructurales* (provenientes del reactor) o a *fotones inducidos* (generados en el paciente), y debida al *boro*.

Para cada una se han definido valores de RBE que dependen del tipo de tejido y, en el caso del boro, además, dependientes del compuesto. Una revisión exhaustiva de estos valores puede encontrarse en el trabajo de Coderre y Morris ().

De esta manera y bajo ciertas hipótesis, es posible generar valores de dosis equivalente a fotones multiplicando la dosis absorbida de cada componente por el RBE correspondiente y sumando cada uno de los términos:

$$D(\text{Gy-eq}) = \sum_i RBE_i D_i(\text{Gy})$$

donde la unidad “Gy-eq” significa “Gray equivalente”, y se entiende que es el resultado de haber pesado la dosis física, expresada en Gy ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/Kg}$) con dichos factores RBE.

Efectividad de la reacción de Boro o Factor CBE

En la radiobiología de BNCT, el término Efectividad Biológica del Compuesto o CBE (Compound Biological Effectiveness) ha sido frecuentemente usado para hacer explícita la dependencia de la efectividad de la reacción de boro con la microdistribución del compuesto. Estos factores han sido determinados en experimentos *in vivo* o *in vitro*, para cada compuesto de boro usado, para tipos de células y tejidos específicos y para varios efectos biológicos (). La tabla 2.3 muestra los valores que se adoptan en el caso del tratamiento de melanoma cutáneo (-). En este caso, el órgano de riesgo (el órgano o tejido que limita la dosis entregada y en consecuencia determina el tiempo de irradiación) es la piel normal.

Tabla 2.3. Valores de RBE y CBE en el tratamiento de melanoma cutáneo con BPA

	Piel (tejido normal)	Melanoma (Tumor)
Fotones	1	1
Neutrones térmicos	3	3
Neutrones rápidos	3	3
Reacción de boro (CBE)	2.5	3.8

Valores típicos de dosis entregada en irradiaciones de melanoma

Estos valores están relacionados con el límite de dosis impuesto a tejido normal (piel) y con la dosis necesaria en tumor para tener una cierta probabilidad de control. Típicamente, la irradiación está limitada por valores de dosis máxima en piel, que en el protocolo de CNEA, han ido desde 16.5 Gy-eq hasta 24 Gy-eq. En cuanto a tumor, se adopta un valor “mínimo” de 24 Gy-eq, para tener una probabilidad de control igual o mayor al 90%. Por supuesto, cuanto menor sea la dosis entregada en piel y mayor en tumor, se estará en mejores condiciones terapéuticas.

Por ejemplo, una dosis de 24 Gy-eq. en tumor (la que puede encontrarse en regiones periféricas de la región a tratar), asumiendo una concentración típica de boro de 49 ppm, está “compuesta” aproximadamente por las siguientes contribuciones (en la facilidad del RA-6, luego de 58 minutos de irradiación):

Tabla 2.4. Valores típicos de tasa de dosis, dosis absorbida y equivalente en tumor para 24 Gy-eq. de dosis total

	Tasa de dosis (Gy/min)	Dosis absorbida (Gy)	Dosis equiv. (Gy-eq)
Neutrones térmicos	$6.9 \cdot 10^{-3}$	0.4	1.2
Neutrones rápidos	$7.5 \cdot 10^{-3}$	0.43	1.3
Fotones	$2.9 \cdot 10^{-2}$	1.69	1.7
Boro	$9.01 \cdot 10^{-2}$	5.22	19.8

Referencias

1. G. L. Locher, Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, **36**, pp. 1-13 (1936).
2. G. De Stasio et al., Gadolinium in Human Glioblastoma Cells for Gadolinium Neutron Capture Therapy, *Cancer Research*, **61**, pp. 4272-4277 (2001).
3. W. Sweet, Early History of Development of Boron Neutron Capture Therapy of Tumors, *Journal of Neuro-Oncology*, **33**, pp. 19-26 (1997).
4. Y. Nakagawa, H. Hatanaka, Boron Neutron Capture Therapy, *Journal of Neuro-Oncology*, **33**, pp. 105-115, (1997).
5. J. Hiratsuka et al. Long Term Outcome of Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Melanoma. Proceedings IX ISNCT, pp.165-166, Osaka (2000).
6. A. Matsumura et al. Intraoperative Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Gliomas: First Clinical Results of Tsukuba Phase I/II Trial Using JAERI Mixed Thermal - Epithermal Beam. Proceedings IX ISNCT, pp. 29-30, Osaka (2000).
7. Y. Imahori, Boron Neutron Capture Therapy Using Borophenylalanine for High Grade Glioma in Japan. Proceedings IX ISNCT, pp. 167-1168, Osaka (2000).
8. P. Busse et al., The Harvard - MIT BNCT Program. Overview of the Clinical Trials and Translational Research, en *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, edited by Hawthorne et.al., Kluwer Academic Plenum Publishers, New York, Volume 1, p. 37 (2001).
9. A. Diaz et al., Retrospective Review of the Clinical BNCT Trial at Brookhaven National Laboratory. Proceedings IX ISNCT, pp. 13-14, Osaka (2000).
10. H.R.Blaumann, S.J. González, J. Longhino, G.A. Santa Cruz, O.A. Calzetta Larrieu, M.R. Bonomi, B.M.C. Roth, Boron neutron capture therapy of skin melanomas at the RA-6 reactor: a procedural approach to beam set up and performance evaluation for upcoming clinical trials, *Medical Physics*, **31** (1), pp. 70-80, (2004).
11. S. J. González, M. R. Bonomi, G. A. Santa Cruz, H. R. Blaumann, O. A. Calzetta Larrieu, P. Menéndez, R. Jiménez Rebagliati, J. Longhino, D. B. Feld, M.A. Dagrosa, C. Argerich, S. G. Castiglia, D. A. Batistoni, S. J. Liberman, B.M.C. Roth, First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: Dosimetric Analysis and clinical outcome, *Applied Radiation and Isotopes*, **61**, pp. 1101-1105, (2004) Proceedings of the 11th International Congress on Neutron Capture Therapy for Cancer (Boston USA, October 11th-15th, 2004).
12. W. S. Kiger III, M. R. Palmer, K. J. Riley, R. G. Zamenhof, and P. M. Busse, Pharmacokinetic modeling for borophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: ^{10}B concentration predictions and dosimetric consequences, *Journal of Neuro-Oncology*. **62**, pp. 171–186 (2003).

13. A. Wittig, W. A. Sauerwein y J. A. Coderre, Mechanisms of Transport of *p*-Borono-Phenylalanine through the Cell Membrane *In Vitro*, *Radiation Research*, **153**, pp. 173-180 (2000).
14. Y. Mishima et al., Cure of malignant melanoma by single thermal neutron capture treatment using melanoma seeking compounds: ^{10}B melanogenesis interaction to *in vitro/in vivo* radiobiological analysis to preclinical studies. *Proceedings of the First International Symposium on Neutron Capture Therapy* (R. G. Fairchild and G. Brownell, Eds.), pp. 355-364. BNL, Upton, NY (1983).
15. Smith et al., Quantitative imaging and microlocalization of boron-10 in brain tumors and infiltrating tumor cells by SIMS ion microscopy: relevance to neutron capture therapy, *Cancer Research*, **61** (22) , pp. 8179-8187, (2001).
16. J. Capala, M. S. Makar and J. A. Coderre, Accumulation of Boron in Malignant and Normal Cells Incubated *In Vitro* with Boronophenylalanine, Mercaptoborane or Boric Acid, *Radiation Research*, **146**, pp. 554-560 (1996).
17. S. Chandra et al., Quantitative Subcellular Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS) Imaging of Boron-10 and Boron-11 Isotopes in the Same Cell Delivered by Two Combined BNCT Drugs: *In Vitro* Studies on Human Glioblastoma T98G Cells, *Radiation Research*, **157** (6), pp. 700-710 (2002).
18. F. Yoshida et al., Cell cycle dependence of boron uptake from two boron compounds used for clinical neutron capture therapy, *Cancer Letters* **187**, pp. 135–141 (2002).
19. J. A. Coderre and G. M. Morris, The Radiation Biology of Boron Neutron Capture Therapy, *Radiation Research*, **151**, pp. 1-18 (1999).
20. H. Fukuda et al., Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using B-10-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin, *Radiation Research*, **138**, pp. 435–442 (1994).
21. P. R. Gavin et al., Large animal studies of normal tissue tolerance using an epithermal neutron beam and borocaptate sodium, in *Towards Clinical Trials of Glioma*, ed. by D. Gabel and R. Moss. Plenum, New York, pp. 197–209 (1992).

CAPÍTULO 3: BASES TEÓRICAS DE LA DOSIMETRÍA

Ionización y radiación ionizante

Ionización es el proceso por el cual uno o más electrones son liberados de un átomo, molécula o cualquier otro estado ligado. La ionización debida a la radiación puede ocurrir directa o indirectamente. La radiación ioniza directamente a través de interacciones con los electrones atómicos de un material (procesos *primarios*), e indirectamente cuando ocurre a través de procesos tales como una reacción nuclear (por ej. captura neutrónica), o una transformación espontánea de partículas elementales (decaimiento con producción de un mesón π), creándose partículas capaces de ionizar directamente (procesos *secundarios*). La *radiación ionizante* está constituida por partículas cargadas (por ej. electrones, positrones o iones pesados) y/o partículas no cargadas (fotones, neutrones), capaces de causar ionización por procesos primarios o secundarios. Sin embargo, el proceso de ionización no es la única forma por la cual la energía de la radiación puede transferirse a un material. La *excitación* es un segundo proceso importante con consecuencias físicas, químicas o biológicas, y puede ser el único proceso por el cual una partícula de baja energía interactúe con el medio transfiriendo energía. Inclusive, una partícula que es ionizante en un medio puede no serlo en otro, por lo que la elección de una energía umbral T_{cut} (umbral de ionización), por debajo de la cual la partícula no sea considerada ionizante, dependerá de las circunstancias. Partículas tales como neutrones o positrones pueden ser ionizantes aún a energías muy bajas, por el hecho de que pueden iniciar reacciones elementales o nucleares, a través de procesos secundarios.

La Energía impartida por la radiación ionizante a la materia en un volumen

El concepto de *energía impartida por la radiación ionizante a la materia en un volumen* ha sido definido y tiene un significado bien preciso en las recomendaciones de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación y Medidas (ICRU) (). Si bien se han usado y se usan comúnmente términos tales como energía absorbida, depositada o transferida, el término *impartida* se adopta en concordancia con las definiciones de ICRU.

La energía impartida a la materia en un volumen es la cantidad fundamental en dosimetría de la radiación y es, debido a la naturaleza cuántica de la radiación y de la materia, una cantidad compuesta por contribuciones discretas de energía $\delta\varepsilon$, provenientes de los procesos básicos que ocurren en un dado volumen. La energía impartida $\delta\varepsilon$ en uno de estos procesos básicos puede escribirse como

$$\delta\varepsilon = T_b - \sum_i T_{a,i} + Q$$

donde T_b es la energía cinética (excluyendo la masa en reposo) de la partícula ionizante inmediatamente antes de la interacción, $\sum_i T_{a,i}$ es a la suma de las energías cinéticas de todas las partículas ionizantes creadas en el proceso (incluyendo la energía cinética residual de la partícula primaria si ésta es todavía ionizante luego de la interacción), y Q es el cambio en la energía asociada a las masas en reposo de las partículas o núcleos involucrados en las transformaciones nucleares o elementales que ocurren. T_b puede ser cero en un proceso espontáneo tal como un decaimiento nuclear. El valor de $\delta\varepsilon$ depende críticamente de la definición del umbral de ionización, T_{cut} .

La energía ε impartida a la materia en un volumen, es la suma de las energías impartidas en todos los procesos básicos que ocurren en el volumen durante un dado intervalo de tiempo:

$$\varepsilon = \sum_i \delta\varepsilon_i.$$

Consideremos una partícula incidente de energía T_{in} , que ingresa e interactúa en el volumen V (figura 3.1).

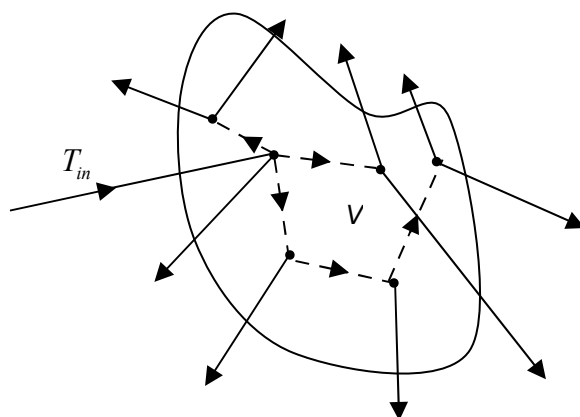


Figura 3.1. Ilustración de un conjunto de procesos básicos generados durante un cierto intervalo de tiempo, por una partícula primaria incidente sobre un volumen V . Los puntos representan interacciones y entre puntos las flechas indican traslación de las partículas sin interacción.

Una partícula que escapa del volumen y luego reingresa, después de interacciones fuera de él, es considerada como una nueva partícula incidente. Sumando sobre todas las energías $\delta\varepsilon_i$ de los procesos básicos que ocurren en el volumen, y observando que las energías cinéticas de las partículas creadas en él y que interactúan nuevamente en dicho volumen (sin escapar y reingresar) se cancelan con un término igual y negativo, la expresión resultante es:

$$\varepsilon = \sum T_{in} - \sum T_{out} + \sum_n Q_n,$$

donde la suma corresponde a todos los cambios en la energía de las masas en reposo de las partículas o núcleos involucrados en las transformaciones ocurridas en el volumen, y $\sum T_{in}$ (o $\sum T_{out}$) es la suma de las energías cinéticas de las partículas ionizantes entrantes (o salientes) y son llamadas *energía radiante*.

Naturaleza estocástica de la energía impartida

Debido a que la emisión de partículas de fuentes radioactivas o de generadores de partículas (aceleradores, reactores, etc) posee algún grado de azar o es completamente aleatoria (en ciertas aplicaciones es posible controlar por ej. el número de partículas emitidas), así como lo son los procesos de interacción descriptos, ϵ es una cantidad inherentemente estocástica. En sucesivas irradiaciones, su valor fluctuará alrededor de un cierto valor medio con una dada dispersión. En un sistema detector, este valor podrá estar influenciado por otros factores relacionados con la magnitud medida (por ej. carga eléctrica colectada) y los métodos utilizados en la amplificación de ésta hasta lograr una señal medible.

Dado que es de interés en dosimetría conocer la distribución espacial de la energía impartida, es necesario concebir la subdivisión del volumen en subvolúmenes más pequeños, inclusive conceptualmente infinitesimales. Pero si este proceso es llevado a dimensiones del orden de los rangos de las fuerzas, el propio significado del concepto de energía impartida en un volumen se torna oscuro, dado que por ejemplo una partícula pasante por fuera del volumen podría interactuar con un átomo o molécula dentro del mismo y viceversa. A escala atómica, los procesos no son localizados espacialmente. En la derivación de se ha supuesto que las fuerzas son de rango nulo, y que los procesos ocurren en un punto, lo que se justifica si el volumen considerado es mucho mayor que el rango de las fuerzas.

Sin embargo, asumiendo que el material es homogéneo en composición y densidad en el volumen y su entorno, hasta distancias del orden o mayores que el rango de las fuerzas, en *promedio* estos eventos deslocalizados se compensan, y en términos de los valores esperados de las variables aleatorias las definiciones de energía impartida son válidas. El valor esperado $\bar{\epsilon}$ toma un valor definido, tendiendo a cero a medida que el volumen V tiende a cero. Tomando el cociente de $\bar{\epsilon}$ con la masa m del volumen, ICRU () define la dosis absorbida D en el volumen como el límite

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\epsilon}}{m} = \lim_{V \rightarrow 0} \frac{1}{\rho} \frac{\bar{\epsilon}}{V},$$

donde ρ es la densidad. D es la cantidad que permite entonces describir la distribución espacial de la energía impartida.

Definiciones de las cantidades radiométricas asociadas a un campo de radiación

Cantidades escalares

La descripción más completa que puede hacerse de un campo de radiación requiere que se conozca el número, energía cinética y dirección de las partículas de cada especie j , en un instante t y en un punto \mathbf{r} . Esta descripción está contenida en la *densidad espectral*:

$$p_{T,j}(\mathbf{r}) = \frac{dp_j(\mathbf{r})}{dT} = \frac{d^4N_j(t, T, \boldsymbol{\Omega}; \mathbf{r})}{dt dT d\Omega da_{\perp}},$$

donde $p_{T,j}(\mathbf{r}) dt dT d\Omega da_{\perp}$ es el valor esperado del número N_j de partículas del tipo j , en un punto \mathbf{r} , en un intervalo dT de energía cinética alrededor de T , con dirección de movimiento en el elemento de ángulo sólido $d\Omega$ alrededor de $\boldsymbol{\Omega}$, durante un intervalo de tiempo dt alrededor de t , y pasando a través del elemento de área da_{\perp} perpendicular a la dirección $\boldsymbol{\Omega}$. Las cantidades en negrita son vectoriales.

La integral en el tiempo, energía cinética y ángulo sólido de esta cantidad, es llamada *fluencia escalar*:

$$\Phi_j(\mathbf{r}) = \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega \frac{d^4N_j(t, T, \boldsymbol{\Omega}; \mathbf{r})}{dt dT d\Omega da_{\perp}} = \frac{dN_j(\mathbf{r})}{da},$$

y se interpreta como el número de partículas dN_j incidentes sobre una esfera de área transversal da , centrada en el punto \mathbf{r} . La esfera tiene la particularidad de que para toda dirección de movimiento existe un área transversal perpendicular a ésta y de igual valor. Si se asume que los campos de partículas de cada especie no interactúan entre sí (la única interacción posible es entre las partículas y el medio material) esta descripción permite utilizar un principio de superposición y en consecuencia, es válido suponer la aditividad de las contribuciones a la dosis por cada campo.

La fluencia tiene una propiedad importante, y es que puede ser interpretada como la densidad de longitud de trayectorias de las partículas en un punto del espacio:

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{dL(\mathbf{r})}{dV},$$

donde dL es la suma de las longitudes de trazas de intersección de todas las partículas que atraviesan el volumen infinitesimal dV , centrado en \mathbf{r} . La expresión es de mucho interés en cálculos por Monte Carlo, donde la fluencia promedio en un volumen finito es calculada como:

$$\bar{\Phi} = \frac{1}{V} \int_V \frac{dL(\mathbf{r})}{dV} dV.$$

Otra cantidad de uso frecuente es la *fluencia escalar de energía* Ψ , la cual se obtiene multiplicando a la densidad espectral por la energía cinética de las partículas e integrando:

$$\Psi_j(\mathbf{r}) = \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega T p_{T,j}(\mathbf{r}).$$

Cantidades vectoriales

La representación vectorial de la densidad espectral se obtiene multiplicando a ésta por el vector unidad Ω . La *fluencia vectorial* se obtiene entonces como:

$$\Phi_j(\mathbf{r}) = \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega \Omega p_{T,j}(\mathbf{r}).$$

Análogamente a Φ , se define la *fluencia vectorial de energía* Ψ como la integral vectorial de $Tp_T(\mathbf{r})$:

$$\Psi_j(\mathbf{r}) = \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega \Omega Tp_{T,j}(\mathbf{r}).$$

Energía media impartida y dosis absorbida

La expresión de la energía media impartida $\bar{\varepsilon}$ en términos de la fluencia vectorial de energía, permite una descripción de la distribución de dosis absorbida que puede ser relacionada con la teoría de transporte de la radiación. $\bar{\varepsilon}$ está determinada por el transporte neto promedio de energía radiante, hacia dentro y fuera de un volumen ($\overline{\sum T_{in}} - \overline{\sum T_{out}}$), con el agregado de un término $\overline{\sum Q}$, que tiene en cuenta el cambio promedio en la energía de la masa en reposo por interacciones nucleares o de partículas elementales. El transporte neto de energía radiante a través de la superficie del volumen está dado por la integración de la fluencia vectorial de energía en la superficie del volumen, sobre todos los elementos dA en la dirección $-dA$:

$$\bar{\varepsilon} = - \oint_{S(V)} \Psi \cdot dA + \overline{\sum Q}.$$

Aplicando el teorema de Gauss y llevando la expresión resultante al límite cuando el volumen tiende a cero, la expresión para la dosis absorbida es:

$$D = \frac{1}{\rho} \lim_{V \rightarrow 0} \left(\frac{\bar{\varepsilon}}{V} \right) = - \frac{1}{\rho} \nabla \cdot \Psi + \frac{1}{\rho} \frac{d(\overline{\sum Q})}{dV}.$$

Roesch (1963) ha explotado la conexión entre esta relación y la teoría de transporte de la radiación, describiendo la dosis absorbida en función de probabilidades de interacción, dispersión y distribución de fuentes. En un enfoque diferente, Alm-Carlsson (1964) propone una expresión equivalente a:

$$D = \frac{dN}{dm} \overline{\Delta \varepsilon},$$

donde dN/dm es el número total de procesos básicos que ocurren por unidad de masa del medio, y $\overline{\Delta \varepsilon}$ es el valor medio de la energía impartida en dichos procesos (ec.). Esta expresión, así como las ya mencionadas (Ecs. y), constituyen definiciones de la dosis absorbida. Es necesario encontrar entonces soluciones de éstas que permitan expresar la dosis en función de secciones eficaces de interacción y fluencias de partículas.

Partiendo de , es posible obtener una ecuación general para la dosis absorbida, en términos de la fluencia escalar y coeficientes de interacción ():

$$D = \int_{T_{cut}}^{\infty} \Phi_T \frac{\mu(T)}{\rho} \overline{\delta \varepsilon(T)} dT + n_S \overline{\delta \varepsilon_S},$$

donde $\Phi_T(T) dT$ es la fluencia de partículas con energías cinéticas en el intervalo dT alrededor de T , $\mu(T)$ es la probabilidad de interacción por unidad de distancia, $\overline{\delta \varepsilon(T)}$ es el valor esperado de la energía impartida en una interacción (Ec.) de una partícula con energía cinética T , ρ es la densidad del medio, n_S es el número de transformaciones nucleares espontáneas por unidad de masa, y $\overline{\delta \varepsilon_S}$ es el valor esperado de la energía impartida en dichos procesos.

Estados de equilibrio de la radiación

Las definiciones y soluciones generales para la dosis absorbida exigen el conocimiento completo de los campos de radiación involucrados en todo punto. Esta exigencia, sin embargo, puede relajarse si se asume la existencia de *condiciones de equilibrio* para los campos. Bajo estas hipótesis, puede omitirse el conocimiento detallado de la dependencia espacial, direccional o energética, dependiendo del tipo de equilibrio que se asuma.

Equilibrio completo

Varios autores () han definido el estado de equilibrio como aquél en donde el balance entre la energía radiante de las partículas entrantes y salientes ($\sum \overline{T_{in}} - \sum \overline{T_{out}}$), en un dado volumen, es cero. Dado que las cantidades radiométricas están definidas para todo punto en el espacio, la condición de *equilibrio completo* para un punto se traduce en que:

$$\nabla \cdot \Psi = 0.$$

La fluencia vectorial del campo de radiación puede a su vez dividirse en las correspondientes a las partículas no cargadas, Ψ_{nc} , y cargadas, Ψ_c , tales que $\Psi = \Psi_{nc} + \Psi_c$.

Como casos especiales, pueden mencionarse que el estado de equilibrio completo se alcanza en un medio homogéneo (en composición y densidad), infinito y conteniendo una distribución uniforme de fuentes, así como también en el vacío, si bien en este último no existe dosis absorbida. Una condición para el equilibrio completo en un punto de un medio material es la *existencia de una fuente de radiación en ese punto*. Esta es una condición necesaria, dado que en el punto en cuestión de un medio material irradiado habrá dosis absorbida ($D > 0$). Si el término de la divergencia en se anula por la existencia de equilibrio completo, el segundo deberá ser necesariamente distinto de cero:

$$D = \frac{1}{\rho} \frac{d\left(\sum \overline{Q}\right)}{dV}.$$

Así, es necesario conocer solamente la densidad de fuentes en un punto, sin necesidad de considerar el detalle del transporte de las partículas ionizantes. En este contexto, partículas ionizantes primarias serán aquéllas que son emitidas por fuentes (radiactivas o núcleos excitados) y secundarias todas aquéllas creadas en interacciones con electrones atómicos y núcleos. Si en estos procesos se crean nuevos núcleos radiactivos o excitados, estos emitirán partículas primarias luego de su decaimiento o desexcitación.

Una partícula primaria, emitida dentro de un medio infinito, es completamente detenida en él, junto con todas sus secundarias. La energía media impartida al medio se obtiene de la expresión, con $\sum T_{in} = T$, la energía cinética de la partícula primaria, $\sum T_{out} = 0$ y tomando valores medios en todos los términos:

$$\bar{\varepsilon}_{T,p} = T + \sum_n \overline{Q_n}.$$

Bajo esta condición de equilibrio es posible encontrar una expresión para la dosis absorbida, sin incluir el detalle del campo de partículas:

$$D = \frac{1}{\rho} \frac{dS}{dV} \bar{\varepsilon}_{T,p},$$

donde dS/dV es el número de partículas primarias emitidas por unidad de volumen, y la doble barra significa que $\bar{\varepsilon}_{T,p}$ es promediado con respecto a la distribución de energía cinética T de las partículas primarias.

Equilibrio de partículas cargadas

Dada la importancia de este caso en dosimetría se define una segunda condición parcial de equilibrio, conocida como *equilibrio de partículas cargadas (CPE, Charged Particle Equilibrium)*. CPE existe en un punto, si en el mismo se verifica que:

$$\nabla \cdot \Psi_c = 0.$$

Esto significa que el balance de la energía radiante de las partículas *cargadas* entrantes y salientes, en un volumen infinitesimal, es cero. CPE es de particular importancia cuando un medio material finito es irradiado por un haz externo de partículas no cargadas (fotones, neutrones). Pueden enumerarse cuatro condiciones que deben cumplirse para que exista CPE en un punto, cuando las partículas primarias son *no cargadas* (ver figura 3.2):

- el camino libre medio de las partículas no cargadas debe ser mucho mayor que el máximo rango de las partículas cargadas que son liberadas;
- la liberación de las partículas cargadas debe ser uniforme en un entorno del punto igual o mayor que su máximo recorrido;
- debe existir producción de partículas cargadas en el punto;
- no deben haber campos eléctricos o magnéticos que perturben sus trayectorias, excepto aquéllos asociados a los átomos, orientados al azar.

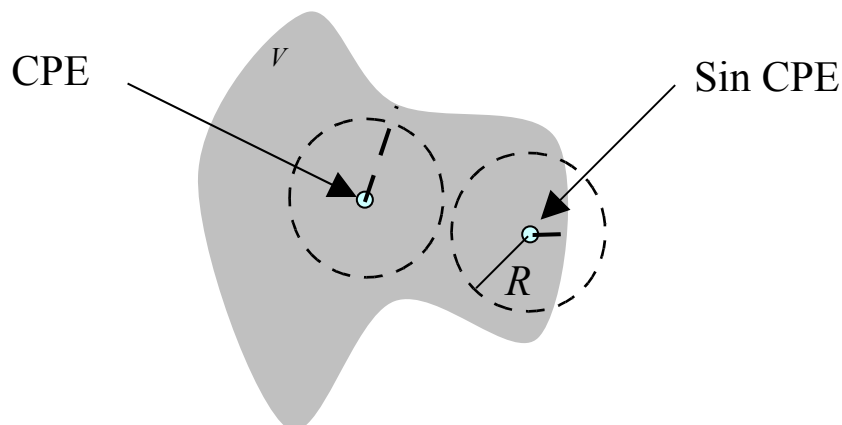


Figura 3.2. Condiciones para la existencia de CPE en un punto en una región V donde se produce una liberación uniforme de partículas cargadas de alcance máximo R . No todos los puntos de V verifican las condiciones necesarias para que exista CPE.

De la expresión , y cuando se verifica CPE en un medio homogéneo, la dosis absorbida es

$$D = n_c \bar{\epsilon}_{T,c},$$

donde n_c es el número medio de partículas primarias cargadas emitidas por unidad de masa. En esta expresión, sin embargo, se desprecian las contribuciones (muy chicas) de la energía depositada por la interacción de las partículas primarias no cargadas con

el medio (mucho menores en número que las de las cargadas), y las transformaciones nucleares espontáneas.

Esta última expresión implica que la dosis absorbida, bajo CPE, puede ser calculada sin tener en cuenta el detalle del transporte de las partículas cargadas en el medio, salvo la información necesaria para el cálculo de $\bar{\epsilon}_{T,c}$.

KERMA

Rossi y Roesch () han desarrollado una expresión para la dosis impartida a partir de la expresión general , escribiendo en forma separada los campos de partículas cargadas y no cargadas.

En condiciones CPE y despreciando la presencia o formación de núcleos radiactivos en el material, la dosis puede escribirse como la suma de dos contribuciones

$$D_{eq} = K - B .$$

La cantidad K es llamada KERMA (Kinetic Energy Relased in MAtter) y es definida por el ICRU 1980 () como la suma de las energías cinéticas iniciales de todas aquellas partículas cargadas primarias puestas en movimiento por las no cargadas, por unidad de masa. La cantidad $-B$ es aquella parte de la energía de las partículas cargadas que desaparece en forma de *bremstrahlung*, o que se invierte en cambios de la masa en reposo.

D_{eq} es llamada *dosis bajo condiciones de equilibrio de partículas cargadas*, o también *kerma colisional*.

Aproximaciones a la energía transferida

Poder frenador

En el caso de iones y en ciertas situaciones, el detalle de la transferencia de energía en colisiones individuales no es importante. Esta aproximación es conocida como *CSDA* (Continuous Slowing Down Approximation). Usualmente la energía promedio transferida por unidad de camino es calculada con la fórmula de Bethe-Bloch () para el poder frenador colisional (collision stopping power), es decir, la energía transferida al medio por excitaciones e ionizaciones:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right],$$

donde $2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 = 0.1535 \text{ MeVcm}^2 / g$, r_e es el radio clásico del electrón, m_e su masa, N_a es el número de Avogadro, ρ es la densidad del material, Z es el número atómico del material, A su peso atómico, z es el número atómico del ión, c es la velocidad de la luz en el vacío, $\beta = v/c$ con v la velocidad de la partícula,

$\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$, W_{\max} es la máxima energía transferida en una colisión, e I es la energía media de excitación del medio. Usualmente también se le agrega correcciones por capas atómicas (bajas energías) o por densidad (efecto de polarización y apantallamiento). Como puede verse, el poder frenador depende de la carga y de la velocidad de la partícula, y de la densidad electrónica del medio.

El poder frenador colisional por unidad de masa, $-\rho^{-1} dE/dx = z^2 (Z/A) f(\beta, I)$, tiene la particularidad de no diferir demasiado entre materiales con composición similar y en primera aproximación, vale lo mismo para medios similares de distinta densidad. Es ésta la propiedad que permite “reescalar” trayectorias de iones en dichos medios. Esta es una propiedad muy importante usada en los detectores proporcionales equivalentes a tejido, que permiten simular sitios microscópicos utilizando cavidades gaseosas de dimensiones macroscópicas (ver Cap. 4).

Rango

El rango de una partícula cargada es la máxima distancia que ésta recorre hasta detenerse. El *Rango medio* es el valor medio de la distribución de rangos de un haz de partículas, cuyos alcances individuales difieren unos de otros por la naturaleza estocástica del proceso de frenado. Estas diferencias son conocidas como *straggling en rango*.

La inversa del poder frenador es la distancia atravesada por unidad de pérdida de energía. Su integral desde la energía inicial del ión hasta cero permite calcular el rango medio de la partícula:

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \left(-\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE.$$

Esta ecuación ignora el efecto del scattering múltiple coulombiano, que provoca la deflexión de la partícula de su dirección inicial. De esta forma, el rango medio definido como la trayectoria rectilínea es distinto a la longitud total del camino recorrido. Sin embargo, para partículas cargadas pesadas, esta fórmula es una buena aproximación.

Considerando esta aproximación, esta expresión es de utilidad para obtener una relación entre el rango y la energía, dejando E_0 como variable. Una expresión similar es usualmente empleada para calcular la energía transferida entre puntos de la trayectoria de la partícula (ver Fig. 3.3):

$$E(R) = \int_0^R \left(-\frac{dE}{dx} \right) dx.$$

Esta es la energía inicial de una partícula cuyo rango es R . Si se tiene una tabla de valores E vs. R , se puede calcular la energía depositada ε entre dos puntos de la

trayectoria, x_1 y x_2 , simplemente restando los valores de $E(x_1)$ y $E(x_2)$ (utilizando una interpolación si es necesario):

$$\varepsilon = E_1 - E_2 = E(x_1) - E(x_2) .$$

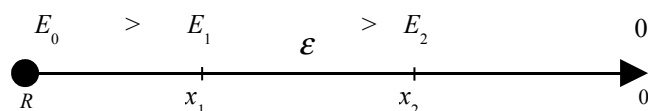


Figura 3.3. Cálculo de la energía transferida entre puntos de la trayectoria de la partícula. La energía depositada entre los puntos x_1 y x_2 es igual a la diferencia entre las energías de la partícula si su rango es, respectivamente, x_1 ó x_2 .

Straggling en energía, rango y lateral

En la aproximación *CSDA*, la energía perdida está expresada por *en valor medio*. Sin embargo, el número de colisiones, la energía perdida por una partícula y sus ángulos en cada colisión son variables aleatorias. Se genera entonces una distribución para la energía perdida en un segmento del camino recorrido (*straggling en energía*), cuyo efecto acumulativo es el de producir finalmente una distribución de rangos (*straggling en rango*), para un haz de partículas. De la misma manera, las colisiones sufridas por las partículas hacen que éstas vayan desviándose de su dirección inicial, especialmente al final de su trayectoria, generando también una distribución para la desviación lateral (*straggling lateral*). Todo esto implica que las relaciones anteriores, y en particular la Ec. , puedan ser o no válidas, dependiendo de la escala espacial analizada.

Transferencia Lineal de Energía (LET)

La transferencia lineal de energía L o LET (Linear Energy Transfer) es definida como la pérdida promedio de energía de una partícula cargada en colisiones con la nube electrónica de los átomos del medio por unidad de camino recorrido, es decir, $L = dE/dx$ y es equivalente al poder frenador colisional (collision stopping power). Su valor depende de la energía de la partícula y en el caso de un campo de partículas de diferentes energías, L estará descrito por una función distribución. Dado que L es el valor medio de la tasa de pérdida de energía, no contiene información de la naturaleza estocástica del proceso. Esta distribución se describe usualmente en términos de la fluencia de partículas. $F(L)$ es la fracción de la fluencia de partículas con valores de LET menores o iguales a L :

$$F(L) = \phi_L / \phi ,$$

donde ϕ es la fluencia total de partículas y ϕ_L la fluencia de partículas cuyo LET no excede el valor L .

Como veremos en el siguiente capítulo, el LET es de aplicabilidad limitada a ciertos casos, que dependen básicamente de la escala espacial de interés y de las características de la traza de la partícula en cuestión.

Referencias

1. International Commission on Radiation Units and Measurements, "Radiation Quantities and Units," *ICRU Report 33*, ICRU, Washington, D. C. (1980).
2. W. C. Roesch, Mathematical Theory of Radiation Fields. *Radiation Dosimetry*, Vol. 1, Fundamentals (F. H. Attix and W. C. Roesch, Eds.), pp. 229-274. Academic Press, New York (1968).
3. G. Alm Carlsson, Absorbed dose equations. On the derivation of a general absorbed dose equation and equations valid for different kinds of radiation equilibrium. *Radiation Research*, **85**, pp. 219-237 (1981).
4. G. Alm Carlsson, Definition of energy imparted. A new formulation adapted to exact solutions of the absorbed dose equation under nonequilibrium conditions. *Radiation Research*, **77**, pp. 209-220 (1979).
5. W. C. Roesch and F. H. Attix, Basic concepts of dosimetry. *Radiation Dosimetry*, Vol. 1, Fundamentals (F. H. Attix and W. C. Roesch, Eds.), 2nd ed., pp. 1-41. Academic Press, New York (1968).
6. H. H. Rossi and W. C. Roesch, Field equations in dosimetry, *Radiation Research*, **16**, pp. 783-795 (1962).
7. W. R. Leo, Techniques for nuclear and particle physics experiments, 2^{da} ed., Springer-Verlag, 1994.

CAPÍTULO 4: MICRODOSIMETRÍA

Como ya hemos visto, la radiación ionizante deposita energía a través de eventos discretos, localizados espacialmente, como resultado de las interacciones que la partícula ionizante tiene con los átomos y moléculas que encuentra en su paso a través de un medio material. Estos depósitos de energía se distribuyen no uniformemente en el medio irradiado y su distribución microscópica depende fuertemente del tipo de radiación. En el caso de un material biológico, las moléculas blanco del daño (ADN) también tienen una distribución espacial no uniforme y en consecuencia, por la conjunción de estos dos factores, los efectos producidos serán muy diferentes aún cuando cantidades promedio, como la dosis impartida, sean las mismas.

El reconocimiento de que sin el estudio sistemático y riguroso de estos aspectos, es imposible establecer un vínculo entre la dosimetría convencional y los efectos biológicos de la radiación, dió lugar a una disciplina que se enmarca dentro de la biofísica de las radiaciones: *La Microdosimetría*.

La Microdosimetría, fundada en su totalidad por Harald H. Rossi (1917–2000) se centra en el *estudio sistemático de los aspectos espaciales, temporales y espectrales del proceso estocástico de deposición de energía por la radiación en estructuras microscópicas*. Durante su evolución, la microdosimetría ha demostrado la complejidad del problema de encontrar un índice relevante de la llamada “calidad de la radiación”¹. En microdosimetría, las fluctuaciones de la energía depositada son incorporadas a partir de la definición de las cantidades estocásticas necesarias para su descripción, enmarcadas en sus correspondientes dominios espaciales y temporales.

Esta visión más realística del patrón espacio-temporal del proceso de deposición de energía ha permitido estudiar los efectos de la radiación no sólo en radiobiología sino también, por ejemplo, en la química de la radiación o en la dosimetría del estado sólido.

Desde 1967 se han organizado catorce simposios de Microdosimetría, el último de los cuales se llevó a cabo en Venecia, Italia, en el año 2005.



Figura 4.1. Harald H. Rossi 1917 – 2000.

¹ Históricamente, la propiedad buscada que distingue a un tipo de radiación de otro, por los efectos producidos que pueden ser muy diferentes, aún a una misma dosis impartida.

Breve reseña histórica

Ya desde las primeras descripciones cualitativas de los efectos radiobiológicos, los esfuerzos estuvieron centrados en el análisis de la distribución espacial del patrón microscópico de deposición de energía por la radiación. La teoría del target, desde sus formas más tempranas (,) describe la radiación como compuesta por eventos discretos llamados “hits”, los que fueron identificados con ionizaciones individuales o grupos de ionizaciones de distinta complejidad (clusters). Pero la correlación espacial entre estos eventos discretos no fue considerada y, en consecuencia, no pudo explicar la efectividad biológica de los distintos tipos de radiación. Conceptos tales como “efectos de concentración o de saturación” () fueron empleados más tarde para describir la dependencia del efecto radiobiológico con la densidad de ionización, a lo largo del recorrido de la partícula. Un concepto similar fue utilizado por Gray () y Lea (), y más tarde llamado LET por Zirkle (). La evolución posterior de estas ideas y las distintas teorías del target permitieron estudiar sistemáticamente la correlación encontrada entre los diferentes tipos de radiación, caracterizadas primariamente por su LET, y los efectos encontrados.

Pero sólo a partir de los trabajos originales de Rossi y sus colegas (-) se estableció un marco teórico riguroso, reconociendo la importancia de la naturaleza estocástica de la distribución microscópica de energía depositada. Las cantidades estocásticas más importantes, como la energía específica y la energía lineal fueron definidas a partir de funciones de densidad de probabilidad, y medidas con métodos originales desarrollados por Rossi. Estas cantidades y sus distribuciones son conceptos centrales en microdosimetría, así como otros conceptos relevantes que han sido desarrollados en estos últimos años.

La cadena de procesos estocásticos

La cadena de procesos estocásticos asociados a la pérdida de energía de una partícula cargada, que es depositada en un volumen microscópico, puede dividirse conceptualmente en distintas escalas espaciales, donde determinados aspectos, con sus cantidades físicas aleatorias asociadas, serán dominantes.

Es posible darse una idea del problema de definir un vínculo entre cantidades medibles macroscópicamente y la cadena de eventos que se desarrollan a escalas microscópicas, y que en el caso biológico son los responsables primarios de los efectos observados. Cantidades “promedio”, tales como la ionización total producida en un detector gaseoso durante un intervalo de tiempo (típicamente asociada con la cantidad promedio de energía depositada en la masa de gas), son el resultado de una multitud de eventos que ocurren a distintas escalas espaciales (ver figura 4.2).

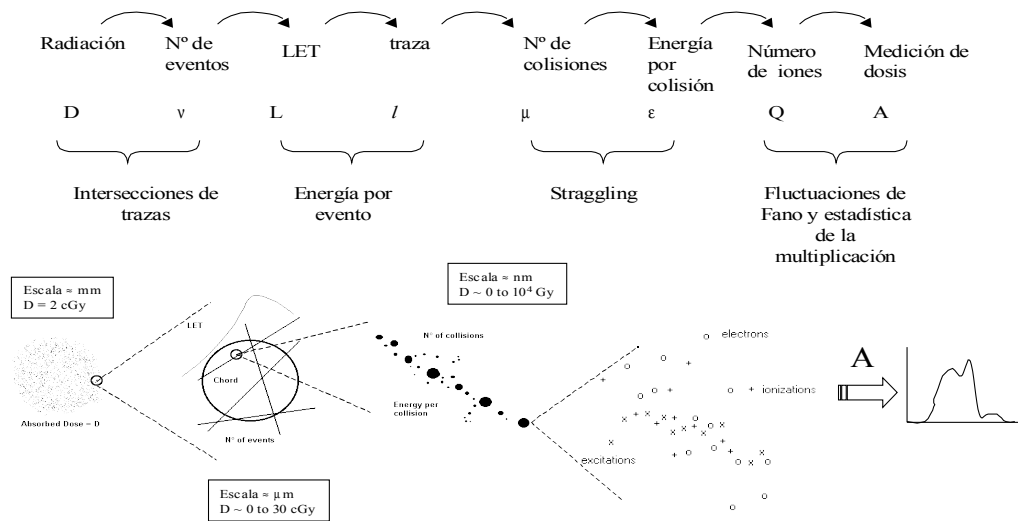


Figura 4.2. Representación de la cadena de procesos estocásticos propios de cada escala espacial. Las fluctuaciones de la dosis están indicadas en cuadros asociados a cada escala, representando el rango típico de variación de la dosis en volúmenes representativos.

Una cierta dosis entregada a un medio material, por ejemplo originada por protones generados por interacciones con neutrones en un medio con hidrógeno es, a escala de milímetros, esencialmente uniforme. Esta es la escala espacial de la dosimetría convencional, donde las cantidades medidas son funciones de la posición y del tiempo, y son *no estocásticas* (Cap. 3). Pero si reducimos la escala hasta dimensiones del orden del micrón, observamos que la energía depositada en un volumen microscópico es una variable aleatoria “compuesta” por contribuciones de a) el *número de trazas* o “hits” de las partículas cargadas que penetran en el volumen, b) el *camino de la traza* dentro del volumen, y c) la *variación de la energía depositada* por la partícula a lo largo de su trayectoria dentro del volumen. Estas son las tres primeras variables aleatorias de cuya combinación dependerá fuertemente la dosis microscópica entregada durante el lapso de tiempo que dura la irradiación. Si reducimos la escala espacial aún más (dimensiones del orden del nanómetro) observaremos que las trazas de las partículas, que a escala de micrones parecen estar formadas por un continuo de interacciones, están compuestas por grupos o clusters separados espacialmente, con ramificaciones laterales debidas a electrones secundarios eyectados a gran velocidad (rayos delta). Las nuevas variables aleatorias, importantes a esta escala, serán el *número promedio de colisiones* y la *energía entregada en cada colisión*. A escalas todavía menores podemos distinguir las interacciones individuales, esencialmente *ionizaciones* y *excitaciones*, dando lugar a nuevas variables aleatorias asociadas a estas dos últimas. Si el medio material es el gas de un detector, sólo las ionizaciones contribuirán a la señal, la cual debe ser

amplificada con la consiguiente introducción de otra variable aleatoria, por ejemplo si se utiliza multiplicación de carga (λ). Si se trata de un tejido biológico, donde el interés se centra en las consecuencias del daño producido en el ADN de las células, el problema se complica aún más debido a muchos otros factores que actúan a escalas temporales varios órdenes de magnitud mayores que la escala propia del fenómeno físico. Algunos de esos factores son, por ejemplo, la evolución de las especies acuosas reactivas creadas por la ionización, con tiempos típicos del orden de los microsegundos, los procesos de reparación enzimáticos, que ocurren en tiempos del orden de las horas, o el período de tiempo en el cual un determinado efecto puede manifestarse, siendo como en el caso de la carcinogénesis inducida por radiación, de varios años.

Más allá de estas complejidades, la microdosimetría puede proveer claves importantes para el entendimiento de la relación causal entre el patrón inicial de deposición de energía y el efecto estudiado.

Formalismo de la microdosimetría

Formulaciones

La observación de que distintos tipos de radiación difieren en forma importante en efectividad, indica la importancia de la concentración local de energía absorbida en regiones de dimensiones específicas, donde dicha concentración determina el efecto de interés. En un principio estas regiones pueden ser consideradas como volúmenes convexos llamados “sitios”, siendo el estudio de la deposición de energía en éstos el objetivo de la *Microdosimetría Regional*, o microdosimetría de los contadores proporcionales de Rossi (detectores gaseosos de materiales equivalentes a tejido, que permiten simular la deposición de energía en regiones microscópicas). Este enfoque sigue recibiendo la mayor atención, debido a que involucra cantidades que, al menos a primer orden, pueden relacionarse con los efectos de la radiación y que además pueden ser medidas con precisión.

Una metodología mucho más avanzada hace uso de la Geometría Integral para el cálculo de las llamadas *funciones de proximidad*, o funciones de densidad de probabilidad de distancias entre pares de puntos, permitiendo la descripción probabilística de la intersección de la trayectoria de la partícula, pensada como un objeto aleatorio, con una matriz sensitiva. Este enfoque da lugar a la *Microdosimetría Estructural*. El efecto inmediato de la radiación está esencialmente determinado por la intersección del patrón inicial de la traza con las estructuras sensibles. La migración de la energía es un factor que, si bien incluye una complicación adicional, puede ser en principio descripto por esta metodología, en conjunto con una teoría apropiada de transporte de la energía que considere, por ejemplo, la migración de radicales libres en el medio celular.

Eventos

El término *radiación ionizante*, como se vió en el capítulo 3, es aplicado a aquella radiación que es capaz de eyectar electrones de los átomos constituyentes del material irradiado, y el término *ionización* proviene por herencia del efecto producido en el gas de una cavidad detectora, donde los iones y electrones creados en el mismo son colectados por la acción de un campo eléctrico, creando una señal medible. Sin embargo, aproximadamente la mitad de la energía depositada en interacciones en el gas no resulta en creación de carga, sino que se invierte en producir excitaciones, las cuales no contribuyen, al menos directamente, a la señal en el detector. Por analogía, también se traslada el término ionizante a la radiación interactuante con un medio sólido o líquido, aunque los “cambios” producidos en éstos sean muy diferentes.

En microdosimetría la interpretación del término ionización se traslada a un concepto mucho más general: el concepto de *punto de transferencia (de energía) relevante*.

La efectividad biológica, química o física de las radiaciones está asociada íntimamente con la posibilidad de que éstas causen, en el material irradiado, cambios particulares en interacciones individuales. Por ejemplo en un gas, se hablará de un par electrón-ión creado; en un líquido, de la creación de una especie química reactiva; en un semiconductor, de la transferencia de un electrón a la banda de conducción y en una célula, de una ruptura de la cadena de ADN.

La primera distinción que debe hacerse es entre la energía transferida en la interacción y aquella que ha sido localmente absorbida o depositada en el *punto de transferencia* (punto donde ocurre la interacción), ya que una fracción de ella puede escapar del punto. Existirá un mínimo de energía para que el cambio en cuestión se pueda producir, y entonces una transferencia de energía mayor que ese mínimo convertirá al punto en *punto de transferencia significativo*. Un punto de transferencia significativo se transforma en *relevante* si efectivamente el cambio en cuestión es producido.

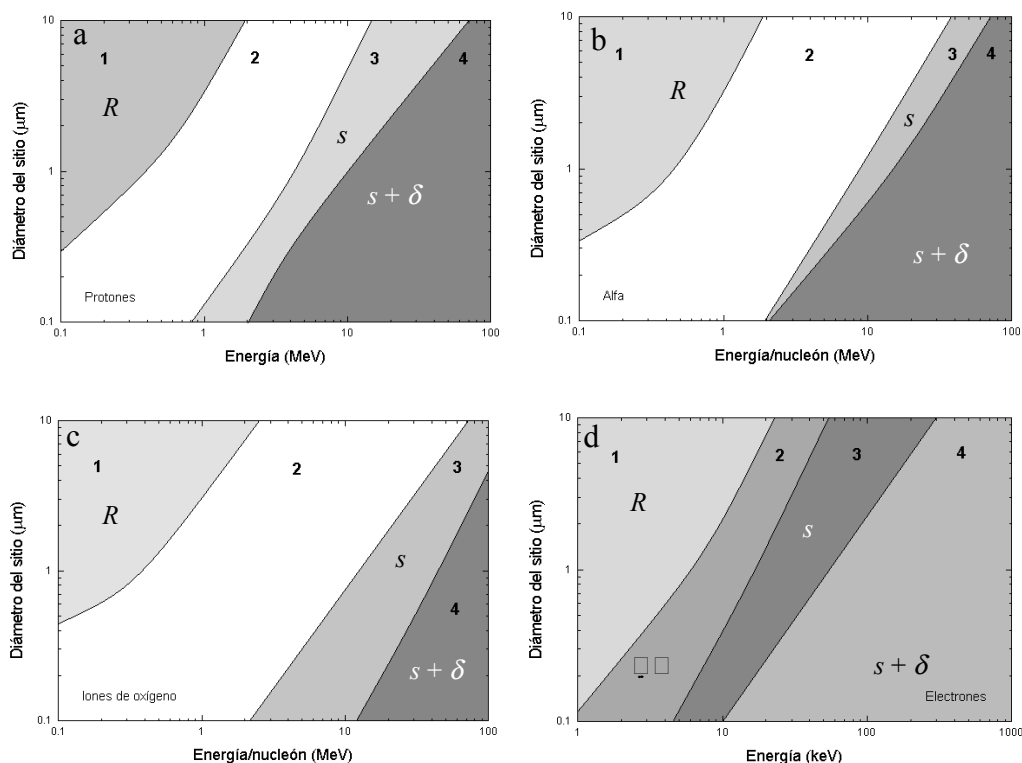
Finalmente, un *evento* es el conjunto espacial y temporalmente correlacionado de puntos de transferencia relevantes. La energía depositada en un evento es entonces la suma de todas las energías depositadas en todos los puntos de transferencia relevantes.

Cantidades microdosimétricas

La primera cantidad microdosimétrica que se formuló fue llamada *energía lineal* y fue concebida por analogía con el LET. Fue definida como la energía depositada por un único evento, ε_1 , en un volumen microscópico, dividida por la cuerda media del volumen, μ :

$$y = \frac{\varepsilon_1}{\mu} .$$

Esta es una cantidad estocástica. Mediciones llevadas a cabo con detectores proporcionales equivalentes a tejido (TEPC) permiten determinar la distribución $f(y)$ de esta cantidad experimentalmente. Con estos detectores gaseosos se puede obtener una simulación razonable de la distribución de energía depositada en sitios microscópicos, con tamaños que van desde algunas décimas de micrones hasta decenas de micrones, cambiando la presión del gas tejido-equivalente (gas cuya composición es equivalente a la de tejido biológico, en términos de la interacción con la radiación) y logrando una correspondencia de escalas espaciales.



Figuras 4.3 a-d. Regiones de tamaño de sitio y energía de la partícula en donde la deposición de energía por eventos individuales es fuertemente influenciada por distintos factores: *Rango* (R), *straggling* (s), *straggling + rayos delta* ($s + \delta$) y *Rango + straggling* ($R + s$). La región **en blanco** puede considerarse aquélla donde el concepto de LET puede aplicarse como una buena aproximación para el cálculo de la energía depositada, para iones pesados. Para los electrones sin embargo no existe un tamaño de sitio o energía para los cuales el LET sea válido (d).

Dicha correspondencia está asociada a la relación inversa del camino libre medio de interacción de una partícula con la densidad del medio (cavidades gaseosas de dimensiones del orden del cm y densidades de gas de 10^{-4} g/cm^3 , que equivalen por dicha relación a sitios de micrones con densidad de 1 g/cm^3). Esto es una aproximación física razonable si se desprecian las diferencias entre un medio gaseoso y uno líquido y se trata de hacer que el gas sea lo más equivalente posible al tejido. Dado que la energía lineal es proporcional a la energía depositada por un evento en un volumen microscópico, dicha cantidad resulta ser de mayor importancia que el LET.

El LET acarrea varias deficiencias en su definición, ya que en volúmenes muy grandes o muy pequeños comparados con la traza, factores adicionales tales como el rango finito de las trayectorias de las partículas, la variación de la ionización producida a lo largo de la trayectoria, el straggling o la generación de rayos delta limitan su aplicabilidad como indicador de la calidad de la radiación.

En las figuras 4.3(a-d) podemos observar, para distintos tipos de partículas cargadas, las regiones graficadas de tamaños y energías donde preponderan cada uno de los factores arriba mencionados ().

Si bien la cantidad *energía lineal* permite obtener un enfoque más apropiado de la calidad de la radiación, no es suficiente aún para establecer un vínculo con la dosimetría convencional.

Dicho vínculo es establecido en microdosimetría por la definición de una cantidad estocástica adicional, la *energía específica*:

$$z = \frac{\varepsilon}{m}.$$

m es la masa de un volumen V en donde se considera la energía depositada ε por uno o más eventos. Si se considera sólo la energía depositada en un único evento, z es totalmente equivalente a y , y su densidad de probabilidad se denota como $f_1(z)$. La proporcionalidad entre ambas está dada por la relación de Cauchy entre la cuerda media y el volumen del sitio (Cap. 6), $\mu = 4V/S = 4m/\rho S$, donde ρ es la densidad del material y S el área superficial del volumen. Es necesario garantizar el tipo de aleatoriedad que corresponde (isotropía, ver Cap. 6). Por ejemplo, para un sitio esférico de diámetro d en micrones, en un material de densidad 1 g/cm^3 :

$$z[\text{Gy}] = 0.204y[\text{keV} \cdot \mu \text{m}^{-1}] / (d[\mu \text{m}])^2,$$

donde z está expresada en $\text{Gy} = \text{J/Kg}$ y la energía lineal en keV/micrón . Esta relación es válida sólo para eventos únicos. La energía específica es considerada el análogo estocástico de la dosis absorbida.

Distribuciones microdosimétricas y sus momentos

Funciones de eventos individuales

Como toda variable aleatoria, tanto y como z están caracterizadas por funciones de densidad de probabilidad. Estas pueden ser medidas con TEPCs o calculadas en forma teórica o numérica. En el caso de eventos únicos:

$$f(y) = (\rho S/4) f_1(z).$$

Existen dos cantidades derivadas de estas funciones que por su importancia tienen un nombre especial (). Estas se derivan del primer y del segundo momento de f , y son: la *energía lineal promediada en frecuencia*, y_F , la *energía específica promediada en frecuencia*, z_F , (*frequency mean lineal energy* y *frequency mean specific energy*), la

energía lineal promediada en dosis, y_D , y la energía específica promediada en dosis, z_D , (dose mean lineal energy y dose mean specific energy). Están definidas como:

$$y_F = \int_0^{\infty} y f(y) dy \quad z_F = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz .$$

$$y_D = \frac{1}{y_F} \int_0^{\infty} y^2 f(y) dy \quad z_D = \frac{1}{z_F} \int_0^{\infty} z^2 f_1(z) dz .$$

Otra cantidad frecuentemente utilizada es la inversa de z_F :

$$\Phi^* = \frac{1}{z_F} ,$$

llamada *frecuencia de eventos*. Es la cantidad de eventos necesarios para producir en promedio una unidad de dosis en el sitio.

Funciones multievento: proceso de Poisson compuesto

Cuando un sitio microscópico es expuesto a un campo de radiación, los eventos de deposición de energía ocurren en una secuencia al azar, siendo entre sí estadísticamente independientes. En un dado intervalo de tiempo, o para una dada fluencia, el número de eventos (o hits) que intersectan al sitio es descrito por una distribución de Poisson con valor medio n , que depende de la intensidad del campo, del tiempo de irradiación y del volumen del sitio. La probabilidad de exactamente ν eventos está dada por:

$$p_\nu(n) = \frac{e^{-n} n^\nu}{\nu!} .$$

La energía específica depositada en el sitio puede deberse a contribuciones de uno o más eventos, dando lugar a lo que se llama *proceso de Poisson compuesto*. La densidad de probabilidad multievento de z será la suma de todas las contribuciones:

$$f(z, n) = \sum_{\nu=0}^{\infty} p_\nu(n) f_\nu(z) ,$$

donde $f_\nu(z)$ es la densidad de probabilidad condicional de z debida a la contribución de exactamente ν eventos.

Como siempre existe una probabilidad no nula de que un sitio no haya recibido ningún evento de deposición de energía, se define $f_0 = \delta(z)$ como la delta de Dirac para $z = 0$. La $f_1(z)$ corresponde a la densidad de eventos individuales. Ahora bien, la manera como se termina repartiendo z entre ν eventos, al ser independientes, puede escribirse como una convolución:

$$f_v(z) = \int_0^z f_{v-1}(x) f_1(z-x) dx.$$

De esta manera, la densidad multievento puede construirse a partir de $f_1(z)$ resolviendo iterativamente la expresión y reemplazando en .

Momentos de la función multievento

Puede demostrarse que existe una relación recursiva entre los momentos M_k de la densidad multievento y los m_k de la densidad de eventos individuales ():

$$M_{k+1} = nm_1 \left[\frac{m_{k+1}}{m_1} + \sum_{j=0}^{k-1} \binom{k}{j} M_{k-j} \frac{m_{j+1}}{m_1} \right].$$

En particular, los dos primeros momentos se pueden escribir como:

$$M_1 = \bar{z} = nz_F$$

$$M_2 = \bar{z}(\bar{z} + z_D)$$

Como \bar{z} es identificado con D , la dosis absorbida promedio en el sitio, finalmente se obtienen las siguiente relaciones:

$$n = \frac{D}{z_F} \quad ; \quad M_2 = z_D D + D^2.$$

La densidad de probabilidad multievento podrá escribirse entonces en función de la dosis D y esta dependencia sólo aparecerá en las probabilidades de Poisson del número de eventos:

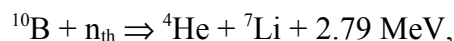
$$f(z, D) = \sum_{v=0}^{\infty} \frac{e^{-\frac{D}{z_F}} \left(\frac{D}{z_F}\right)^v}{v!} f_v(z).$$

La varianza de la distribución multievento podrá ser expresada en función de la dosis D como:

$$\sigma^2(z) = M_2 - M_1^2 = z_D \cdot D.$$

Ejemplo: vamos a comparar las características microscópicas de dos tipos de radiación: fotones de ^{60}Co ($E \sim 1 \text{ MeV}$) y reacciones de captura neutrónica en boro, $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, ambas depositando una dosis promedio de 10 Gy en un sitio esférico de 10 micrones de diámetro.

La reacción de captura de neutrones térmicos por ^{10}B



da por resultado la emisión de dos iones pesados, ^4He (partícula alfa) y ^7Li , que depositan toda su energía en dimensiones del orden del tamaño de una célula (ver Cap. 9). La tabla 4.1 muestra los valores de z_F y z_D para ambas radiaciones, en un sitio esférico de 10 micrones de diámetro:

Tabla 4.1. z_F y z_D para fotones y iones pesados de la reacción de captura en boro.

	^{60}Co	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$
z_F	0.0002 Gy	0.26 Gy
z_D	0.001 Gy	0.41 Gy

Por la primera de las Ecs. el número medio de eventos producidos por fotones, para llegar a 10 Gy de dosis promedio en un sitio de 10 micrones es de aproximadamente 50000, mientras que esa dosis se consigue con sólo 38 reacciones de captura que dejen energía dentro del sitio. La dispersión relativa, σ_z/D , será del 0.3% para fotones y 20% para reacciones de boro. Este número da una idea del ancho de la distribución de z en función de la dosis. Desde el punto de vista estadístico, las fluctuaciones asociadas a una irradiación con iones pesados son varios órdenes de magnitud mayores que las asociadas a fotones para la misma dosis absorbida, así como inversamente es el número de eventos necesarios de cada tipo para depositar dicha dosis. En resumen, se necesitan pocas reacciones de iones pesados para lograr la misma dosis que se obtendría con muchos eventos producidos por fotones. Sin embargo, la uniformidad de la deposición de energía a nivel microscópico es mucho mayor con fotones, y este hecho influirá en el efecto de ambas irradiaciones en una población de sitios sensibles () (ver Fig 4.4).

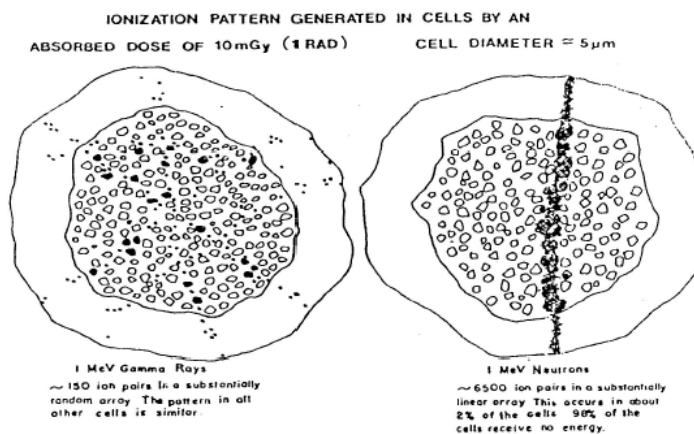


Figura 4.4. Diferencias en el patrón espacial de ionizaciones necesarias para producir una dosis de 10 mGy en un sitio de 5 micrones de diámetro, por medio de fotones o neutrones de 1 MeV.

La figura 4.5 () muestra algunos valores de la frecuencia de eventos por Gy para distintos tipos de partículas neutras y distintos tamaños de sitio.

EVENT FREQUENCIES (ϕ) PER GRAY IN SPHERICAL TISSUE REGIONS
EXPOSED TO DIFFERENT RADIATIONS

Diameter of critical region d (μm)	Type of radiation			
	^{60}Co γ rays	Neutrons		
		0.43 MeV	5.7 MeV	15 MeV
12	2000	55	51	61
5	360	4.2	8.6	11
2	58	0.39	1.2	1.6
1	12	0.08	0.32	0.38
0.5	1.7	0.02	0.073	0.09

Figura 4.5. Valores para la frecuencia de eventos por unidad de dosis para distintos tipos de radiación.

La diferencia en el número de eventos necesarios para entregar la misma dosis con fotones o neutrones se debe al tipo de partícula cargada que cada radiación genera (electrones para fotones e iones pesados para neutrones).

Probabilidad de 0,1 y 2 eventos

Si una población de sitios microscópicos es irradiada con una dosis macroscópica promedio D de una radiación determinada, de forma tal que la mitad de los sitios no ha recibido ningún evento, la otra mitad debe recibir, en promedio, una dosis igual a $2D$. Esto no es una situación muy extraña. Consideremos por ejemplo que esa dosis D es administrada por partículas alfa de 2 MeV y los sitios considerados son esféricos, de 5 micrones de diámetro (para los cuales el valor de z_F es de 1.25 Gy). Dado que la probabilidad de que un sitio microscópico no haya experimentado ningún evento de deposición de energía es

$$P(z = 0, D) = P(v = 0, D) = e^{-\frac{D}{z_F}}$$

y si queremos que $P = 0.5$, el valor de dosis promedio resulta ser:

$$D = -z_F \ln(0.5) = 0.86 \text{ Gy}.$$

O sea, luego de administrada esta dosis, la mitad de los sitios aún no han experimentado eventos o hits. Por comparación, luego de la misma dosis de gammas de 1 MeV, la probabilidad de 0 eventos es $3.5 \cdot 10^{-135}$.

De la dependencia de la expresión con D y z_F puede entenderse por qué esta probabilidad es tanto más importante cuanto más densamente ionizante sea la radiación o cuanto más pequeño sea el sitio considerado, es decir, cuanto mayor sea z_F .

Puede obtenerse una estimación simple del umbral que divide rangos de dosis donde ocurren primordialmente eventos únicos o múltiples dándole igual peso a las probabilidades de 2 eventos y de 1 evento. El cociente de estas probabilidades es

$$\frac{P(v = 2, D)}{P(v = 1, D)} = \frac{e^{-\frac{D}{z_F}} \left(\frac{D}{z_F}\right)^2 / 2!}{e^{-\frac{D}{z_F}} \left(\frac{D}{z_F}\right)} = \frac{1}{2} \Phi^* D,$$

donde $\Phi^* = 1/z_F$, la frecuencia de eventos por unidad de dosis. Luego

$$D = 2z_F,$$

y para este valor de dosis macroscópica el valor medio del número de eventos es 2. Para dosis menores que este valor, tendremos preponderancia de sitios con 1 solo evento (para dosis mucho menores, es decir, $D = z_F$, la mayoría de los sitios no han experimentado ningún evento) y para dosis mayores, empieza a pesar más la posibilidad de tener 2 o más eventos.

La energía específica media en volúmenes “afectados”

Las ideas anteriores pueden resultar más claras si se tiene en cuenta que a cualquier dosis siempre hay una cierta proporción de sitios microdosimétricos en una población que no es “afectada” por ningún evento.

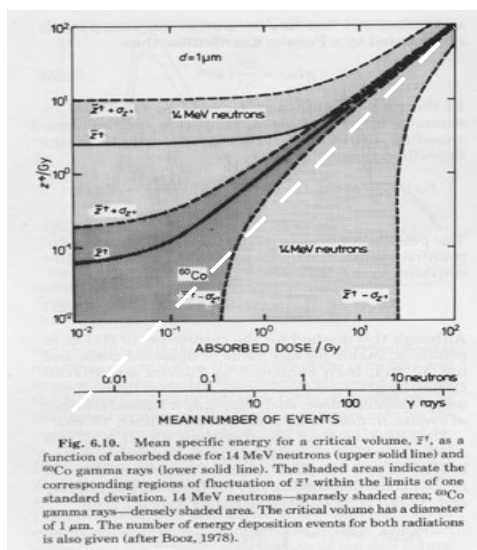


Figura 4.6. Energía específica media restringida a sitios afectados, en función de la dosis D , para ^{60}Co (curva inferior) y neutrones de 14 MeV (curva superior). Las áreas grises corresponden a una desviación estándar. El sitio crítico tiene un diámetro de 1 micrón (μm). A bajas dosis, el valor de \bar{z}^\dagger es relativamente constante, debido a que el número de eventos más probable es 1, es decir, sólo se agregan sitios a la estadística con un único evento. \bar{z}^\dagger coincide con z_F . Para dosis del orden o mayores que z_F , la curva comienza a tener pendiente y se acerca asintóticamente al valor de la dosis macroscópica D . La transición ocurre antes para fotones que para neutrones, dado que para la misma dosis, los fotones contribuyen con muchos más eventos que los neutrones, como se puede observar en la escala inferior.

Llamaremos sitios “afectados” a aquéllos donde se ha producido al menos 1 evento. La energía específica media restringida a sitios afectados se puede calcular de la

distribución multievento ignorando el término de $\nu = 0$. El resultado para el valor medio y la desviación estándar es ():

$$\bar{z}^\dagger = \frac{D}{1 - e^{-D/z_F}}, \quad \sigma_{\bar{z}^\dagger} = \bar{z}^\dagger \left[z_D/D - (z_D/D + 1) e^{-D/z_F} \right]^{\frac{1}{2}}.$$

\bar{z}^\dagger es llamada “energía específica media para volúmenes afectados”. Para $D = z_F$, \bar{z}^\dagger es aproximadamente igual a z_F .

Un aumento de la dosis D no conducirá a un aumento de \bar{z}^\dagger ya que, a bajas dosis, en promedio el número de eventos D/z_F es mucho menor que 1. Sólo se agregan a la estadística sitios con 1 evento, pero no sitios con más de un evento, por lo que no hay dosis acumulada en promedio en un sitio debida a múltiples eventos. La figura 4.6 muestra la evolución de la energía específica media restringida a sitios afectados, en función de la dosis D , para ^{60}Co (curva inferior) y neutrones de 14 MeV (curva superior) y la banda de $\pm \sigma_{\bar{z}^\dagger}$ (). El eje de abscisas secundario indica el número medio de eventos para ambas radiaciones. La línea punteada superpuesta es la curva $\bar{z}^\dagger = D$, que simbolizaría el caso “ideal” en que la dosis media microscópica es igual a la macroscópica (el cual es efectivamente el caso si la población de sitios es infinita y en el promedio se toman en cuenta además aquellos sitios sin eventos).

Desde un punto de vista puramente microdosimétrico, z_F caracteriza regiones de bajas y altas dosis, en el sentido de la concurrencia de eventos múltiples en sitios afectados, y permite un cálculo de la fracción de sitios que no han sido irradiados por completo. Como regla general se asume que se está en una zona de bajas dosis si la dosis promedio D es menor que el 20% de z_F ($D < 0.2 z_F$) (). En este caso, menos del 18% de los sitios experimenta 1 evento y menos del 2% experimenta más de uno. En la región de bajas dosis, el valor de energía específica depositada en los volúmenes afectados es independiente de la dosis D . En contraposición a esto, se puede hablar de altas dosis cuando la desviación estándar relativa es menor que el 20% (o en términos microdosimétricos, cuando $D > 25z_D$), siendo entonces la región donde las fluctuaciones estadísticas comienzan a ser menos importantes (). Estos criterios entonces definen dos límites en dosis que separan regiones donde prevalecerán efectos debidos a eventos únicos (bajas dosis), efectos debidos a múltiples eventos (altas dosis), más una región de dosis intermedias. Finalmente, es importante observar que el cambio de pendiente de \bar{z}^\dagger se da aproximadamente para aquellas dosis donde el número medio de eventos es 2, es decir, la dosis dada por .

Espectros microdosimétricos

Representación de los espectros microdosimétricos

Usualmente, la energía depositada en un sitio microscópico puede cubrir varios órdenes de magnitud. Un espectro típico de frecuencia vs. y es el siguiente ():

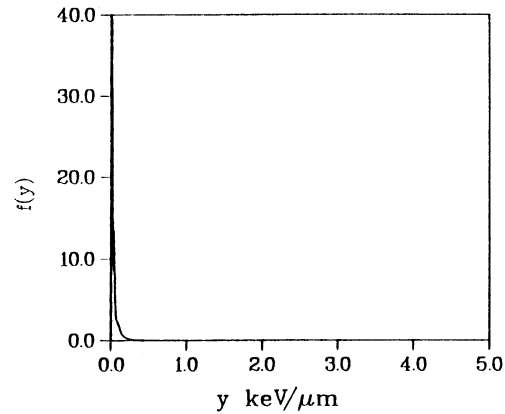


Figura 4.7. Espectro microdosimétrico sin un procesamiento que permita revelar los detalles importantes.

Claramente los detalles no son visibles. Una posibilidad es usar una representación semi-logarítmica (Apéndice A). El espectro inicial es entonces redistribuido en intervalos logarítmicos, basándose en la siguiente relación:

$$\int_{y_1}^{y_2} f(y) dy = \log(10) \int_{y_1}^{y_2} yf(y) d \log(y) .$$

Con esta representación, el espectro luce como en la figura 4.8. En la representación $yf(y)$ vs. y , áreas iguales representan frecuencias iguales de eventos.

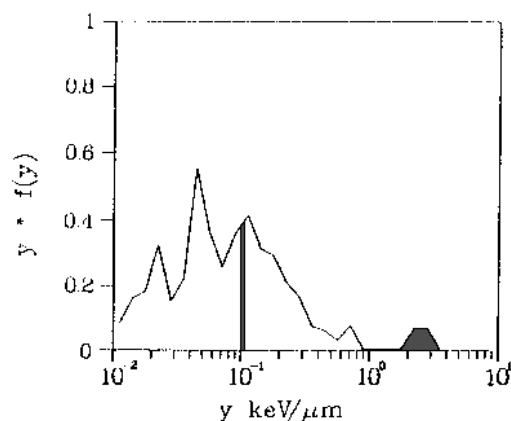


Figura 4.8. En la representación $yf(y)$ vs. y los detalles son visibles. Las regiones marcadas representan contribuciones iguales al número de eventos.

Otra distribución útil es la de $y^2 f(y)/y_F = yd(y)$ vs. y , en la cual áreas iguales representan igual contribución de dosis a la dosis total. El espectro original ahora se ve así:

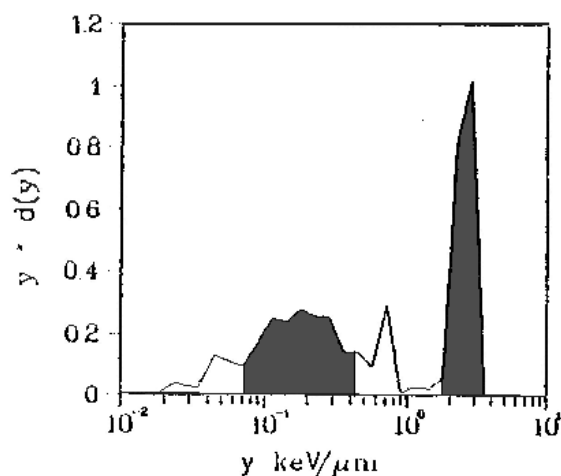


Figura 4.9. La representación $yd(y)$ vs. y . Las regiones marcadas representan contribuciones iguales a la dosis total.

En la figura 4.10 se observa un espectro experimental de la distribución de energía lineal para un sitio esférico de 1 micrón de diámetro, para neutrones de 14 MeV, obtenido con un TEPC (). Las características del mismo se corresponden a las contribuciones de las distintas especies de partículas cargadas originadas por la interacción de los neutrones con los elementos del material equivalente a tejido.

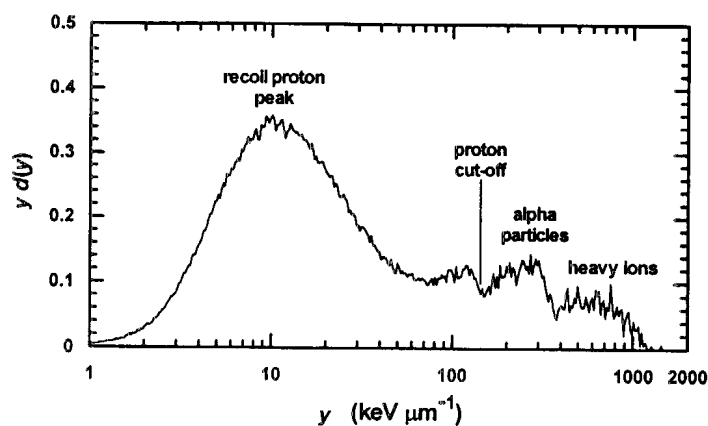


Figura 4.10. Espectro microdosimétrico de neutrones de 14 MeV, provenientes de un acelerador donde se producen por medio de la reacción $T(d,n)$ con deuterones de 0.6 MeV.

Cálculo de espectros microdosimétricos

Además de obtenerse experimentalmente, existen métodos de cálculo de espectros microdosimétricos. En situaciones complejas, el método más usado es por simulaciones Monte Carlo. En éstas, se simula el proceso de deposición de energía de

las partículas cargadas en un sitio microscópico y se contabiliza la energía depositada por cada partícula y sus generaciones secundarias. En algunas situaciones, algunas aproximaciones pueden simplificar el problema e incluso permitir el cálculo analítico o numérico. Tal es el caso de la aproximación por segmentos de traza.

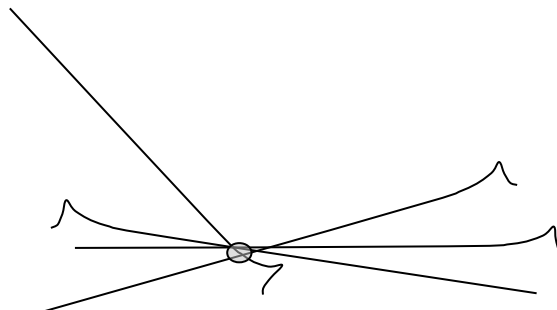


Figura 4.11. El tamaño del sitio es mucho menor que la longitud de la traza de la partícula, que aquí ha sido representada pictóricamente por la curva de poder frenador vs. distancia recorrida. La mayor parte de los eventos cruzan el sitio con LET aproximadamente constante. No obstante, es importante tener en cuenta otros factores tales como el rango de los rayos delta, de manera que la energía transferida a electrones sea efectivamente depositada en el sitio.

Cuando el rango del ión pesado es mucho mayor que el tamaño del sitio (ver figura 4.11), se puede aproximar la energía depositada por el producto entre el LET promedio (obtenido como el cociente de la energía inicial de la partícula y su rango) y la longitud de la cuerda l resultante de la intersección de la traza con el sitio, cuya densidad de probabilidad está dada por $f(l)$. En este caso,

$$f_1(z) \propto f(l) \quad ; \quad z^{(k)} \propto \int_0^{\infty} l^k f(l) dl .$$

$z^{(k)}$ es el momento de orden k de $f_1(z)$. La densidad de energía específica es proporcional a la distribución de cuerdas del sitio (Cap. 6), teniendo la misma correspondencia para sus momentos. En la figura 4.12 se observa el espectro obtenido por un TEPC con partículas alfa de 5.3 MeV de energía (con un rango de 38 micrones en agua) simulando un sitio de 1 micrón de diámetro () superpuesto a éste el espectro correspondiente a la aproximación de LET constante.

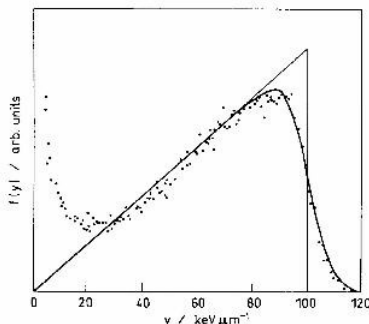


Figura 4.12. Espectro experimental de partículas alfa de 5.3 MeV simulando un sitio de 1 micrón y superpuesto a éste el espectro correspondiente a la aproximación de LET constante.

La densidad de cuerdas de una esfera, bajo una distribución isotrópica de trazas infinitas, tiene forma triangular (Cap. 6), y el espectro obtenido se parece a dicha densidad de cuerdas. Las desviaciones a bajas energías lineales se deben a rayos delta por trayectorias que pasan vecinas al sitio, inyectando estos electrones rápidos en él (es un diseño de detector llamado wall-less (), que permite coleccionar eventos secundarios que se originan fuera del sitio simulado. En un detector que carece de este diseño, el rayo delta se detectaría simultáneamente con la partícula primaria, dando lugar a un pulso unificado). A altas energías lineales, la desviación se debe al straggling de las partículas.

En el caso en que las trazas sean de tamaño comparable al sitio, pero pueden ser aproximadas por segmentos rectilíneos, se puede calcular su espectro por integración de la curva de Bragg (stopping power) discriminando en eventos según su intersección con el sitio. Estos son clasificados en *stoppers*, *starters*, *crossers* o *insiders*, (ver Fig. 4.13) siguiendo la terminología empleada por Caswell (). El evento *outsider* no interactúa con el sitio.

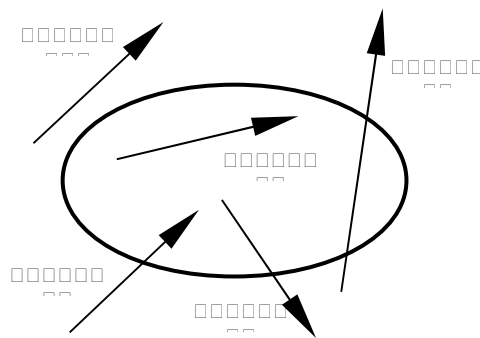


Figura 4.13. Clasificación de eventos según su intersección con el sitio en la aproximación de trazas rectilíneas.

El cálculo del espectro de energías se obtiene por integración de la siguiente expresión (), que vincula la distribución de segmentos de traza (porciones de trazas completas e incompletas dentro del sitio) con la distribución de cuerdas:

$$f_t(s) = (R + \mu_1)^{-1} \left\{ 2[1 - F(s)] + \delta(s - R) \left[\mu_1 - R + \int_0^R F(l) dl \right] + (R - s) f(s) \right\}.$$

R es el rango promedio de las partículas, μ_1 es la cuerda media del volumen, $F(l)$ es la distribución acumulada de longitudes de cuerdas y $f(s)$ es la densidad de cuerdas. El primer término dentro de la llave corresponde a la contribución de *stoppers* y *starters*, el segundo a *insiders* y el último a *crossers*. Esta expresión es válida para $s \leq \min(R, l)$.

Otros métodos utilizados para el cálculo del espectro debido a neutrones, involucran el cálculo de la distribución de “slowing-down” de partículas cargadas que atraviesan el detector en trayectorias rectilíneas a partir de la distribución inicial ().

Aplicaciones de la Microdosimetría en Radiobiología

En radiobiología experimental usualmente se llevan a cabo ensayos en los cuales una población de células es sujeta a una distribución aleatoria de partículas cargadas. Los efectos medidos son “poblacionales”, en el sentido de que lo que se mide es la fracción de células afectadas (de manera de inferir la probabilidad del efecto) para distintas dosis, fluencias, etc. Estos valores poblacionales están influenciados por la naturaleza estocástica de la radiación. La microdosimetría busca correlacionar las probabilidades de efecto con las probabilidades de deposición de energía en estructuras subcelulares, en donde el daño elemental, llamado *lesión*, es producido. La disposición geométrica de las regiones sensibles a la radiación en la células es llamada *matriz sensible*.

El blanco usualmente reconocido es el ADN, donde los efectos espaciales y temporales de la absorción de energía son considerados, teniendo en cuenta los distintos estados de condensación de la molécula. La estructura citológica considerada para la evaluación de las cantidades microdosimétricas es habitualmente el núcleo celular.

Relaciones dosis-efecto

La radiación, en suficiente cantidad, puede causar la muerte de células, tejidos e incluso de un organismo completo. Es causa de muchos tipos de cambios funcionales y fenotípicos, incluyendo por ejemplo aberraciones cromosómicas, cambios mutagénicos, oncogénicos y teratogénicos. En general estos cambios se manifiestan con mayor frecuencia con el incremento de dosis, si bien la dependencia de estos cambios con la dosis no es en general simple. Una multitud de factores, algunos propios de la radiación, otros propios del organismo y otros de su entorno, influyen en la respuesta del mismo a la exposición a la radiación.

Entre otros efectos observados, uno de los que más atención ha recibido es la *inactivación* o muerte celular. Es en general el efecto o “end-point” más común descrito por los modelos fenomenológicos. Experimentalmente lo que se mide es la cantidad complementaria: la fracción de células que han sobrevivido, es decir, aquellas que no han perdido la capacidad proliferativa y mantienen la habilidad de formar colonias, por ejemplo, en un cultivo celular.

En otros contextos, como por ejemplo en protección radiológica, otros efectos son más importantes, tales como la transformación maligna, la mutación de un locus específico u otro tipo de alteración genética.

Entre los aspectos más estudiados, cabe mencionar la respuesta a dosis agudas de radiación de bajo LET, la Eficacia Biológica Relativa (RBE) de un tipo de radiación respecto a otro en cuanto a la causación del mismo grado de efecto, el cambio en el efecto con la tasa de dosis o con el intervalo entre fracciones sucesivas de radiación, la interacción sinérgica entre radiaciones de diferente LET, los factores modificantes de la respuesta a radiación de bajo LET como el oxígeno, radioprotectores y radiosensibilizantes químicos, etc.

Curvas de supervivencia

En general hay distintos tipos de curvas utilizadas para ajustar los datos experimentales de supervivencia, pero no necesariamente intentan describir el mecanismo de acción de la radiación. En una población homogénea de células (del mismo tipo, en la misma fase del ciclo, bajo las mismas condiciones de oxigenación, etc.) es usual encontrar uno de tres tipos básicos de dependencia de la supervivencia con la dosis, en una representación semi-logarítmica (ver figura 4.14).

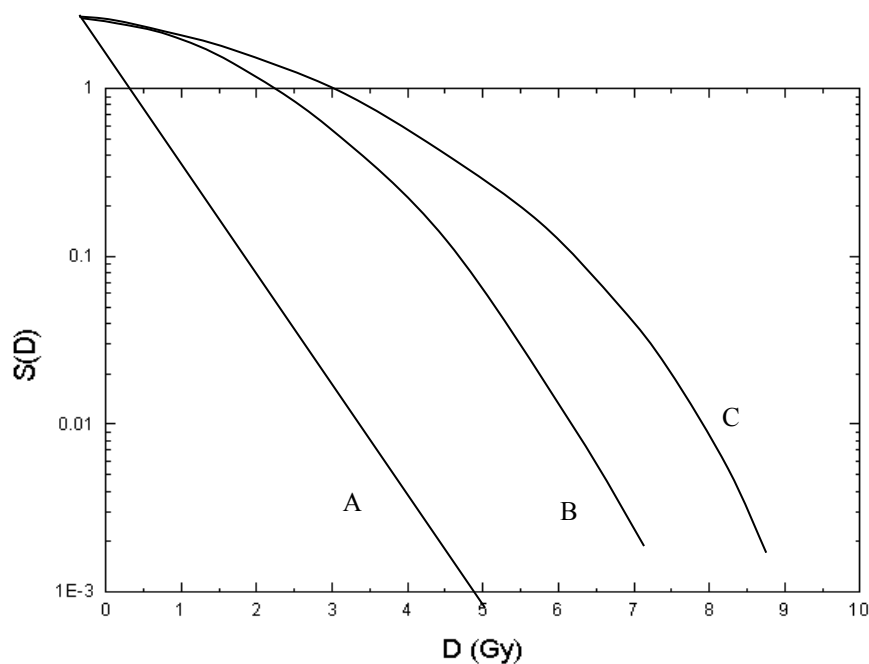


Figura 4.14. Formas típicas de curvas de supervivencia

La más simple de todas es la *exponencial simple* (Figura 4.14, curva A) y está descrita por la ecuación:

$$S(D) = e^{-\alpha D}$$

La pendiente α describe la radiosensibilidad del target y puede asociarse en algunos casos con su volumen. Esta forma describe bastante bien la fracción sobreviviente en casos tales como la inactivación por fotones de enzimas, virus, algunos organismos

simples o también el comportamiento típico de la radiación de alto LET, es decir, iones pesados.

La dependencia dada por la curva B en la figura 4.14 es descrita por la expresión llamada “*multitarget-single hit*”:

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-kD})^n,$$

donde k es la sensibilidad de cada uno de los n targets, que deben recibir un hit de manera de inactivar la célula. Esta curva sin embargo, no describe la observación a bajas dosis de la existencia de una pendiente negativa no nula, por lo que en general se emplea una expresión modificada

$$S(D) = e^{-\alpha D} \left[1 - (1 - e^{-kD})^n \right],$$

que describe la pendiente inicial y se hace puramente exponencial a altas dosis.

En estos dos casos, el efecto relativo por unidad de dosis tiende a ser constante a altas dosis, no así con la curva C en la figura 4.14, donde $S(D)$ puede estar descrita por una expresión exponencial con un polinomio en D :

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \dots)}.$$

En la práctica sin embargo, se encuentra que una expresión lineal-cuadrática, y de aquí el nombre de modelo *Lineal-Cuadrático*, describe razonablemente bien la dependencia con la dosis en un rango típico de hasta 10 Gy:

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

Condiciones impuestas por la microdosimetría sobre los modelos biofísicos

Las condiciones que presentaremos se enmarcan dentro de un contexto donde las siguientes pautas se deben cumplir:

- la respuesta biológica se debe exclusivamente a la absorción de energía en una región espacialmente limitada.
- la respuesta de las células es autónoma, es decir, la respuesta no está afectada por la absorción de energía *fuera de la célula*.

En otros términos, la respuesta de una célula es *independiente* de la respuesta de sus vecinas.

Estos criterios son independientes de cualquier mecanismo de respuesta asumido, por lo que son de generalidad cuando el sistema biológico verifica las condiciones anteriores, pero no se aplica a la descripción de efectos más complejos como por ejemplo la carcinogénesis.

Las curvas dosis-efecto deben ser lineales a bajas dosis

A una dosis D , que satisface $D/z_F < 1$, el volumen microdosimétrico (donde se ha calculado z_F), es atravesado en promedio por menos de un evento. Esto quiere decir

solamente que la fracción de sitios donde no se experimenta ningún evento es de cierta importancia.

Se define el GSV (Gross Sensitive Volume) como el volumen mínimo donde la absorción de energía puede causar el efecto buscado. El GSV dependerá del efecto considerado. Por ejemplo para una célula, uno puede tomar el volumen del núcleo como el GSV. Si z_F es calculada para el GSV, siempre que la dosis D sea tal que $D/z_F = 1$, un incremento en la dosis, por ejemplo al doble, simplemente duplicará el efecto observado, dado que las células continúan experimentando, en promedio, eventos únicos (sólo se agregan volúmenes “afectados” por un único evento, en proporción a D). Esto demuestra la linealidad del efecto con la dosis, a bajas dosis.

La curvas dosis-efecto para células autónomas tienen un límite superior microdosimétrico

Si la respuesta es autónoma, un límite superior evidente para la probabilidad de efecto está dado por la probabilidad *Poissoniana* de que un evento con deposición de energía ocurra. El número medio de eventos a una dosis D está dado por $\Phi^* D$, donde $\Phi^* = 1/z_F$ es la frecuencia de eventos. Dado que los eventos están estadísticamente descorrelacionados, la probabilidad de 0 eventos es $\exp(-\Phi^* D)$. Entonces, como el efecto buscado no necesariamente va a ocurrir con 1 o más eventos, el efecto estará acotado superiormente por la probabilidad de Poisson de 1 o más eventos:

$$E(D) \leq 1 - e^{-\Phi^* D},$$

o en términos de supervivencia:

$$S(D) = 1 - E(D) \geq e^{-\Phi^* D}.$$

Como podemos ver, una situación donde la curva experimental obtenida cruza a $\exp(-\Phi^* D)$ (ver figura 4.15) es incompatible con este principio.

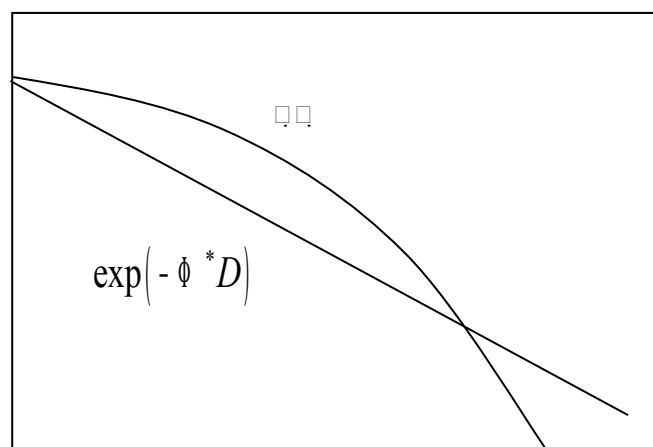


Figura 4.15. Curva de supervivencia experimental y su cota inferior para efectos autónomos.

Usualmente, el GSV no es conocido. Entonces, aumentando el tamaño del mismo (y en consecuencia, disminuyendo z_F), puede recuperarse la compatibilidad con la condición microdosimétrica. Un hecho interesante ocurre cuando ese volumen debe hacerse mayor que el de la propia célula.

La conclusión es que el efecto observado no corresponde a una respuesta celular autónoma y se puede concluir que la interacción entre células es responsable del efecto.

Una curva dosis-efecto no lineal implica que el efecto es debido a eventos múltiples y debe existir un límite inferior para la dimensión promedio del sitio donde esos eventos deben ocurrir.

En este caso, más de un evento está involucrado en causar el efecto observado, y éste es, al menos parcialmente, causado por la acción combinada de 2 o más eventos, que resultan en productos (no especificados) cuya interacción *conjunta*, determinan el efecto.

La formación de una lesión, resultante de la conjunción de 2 ó más entidades de daño, requiere que la distancia de interacción entre ellas debe ser como máximo tan grande como el tamaño de un sitio que, para la dosis D , contenga por lo menos 2 eventos. Este volumen puede ser hallado con la expresión , conociendo la dependencia de Φ^* con el tamaño del sitio. Por ejemplo, para gammas de ^{60}Co , una expresión que sobreestima a Φ^* (y por lo tanto sobreestima al volumen donde se calcula z_F), es ():

$$\Phi^* = 20\text{Gy}^{-1}d[\mu m]^2 .$$

Si queremos saber cual es la probabilidad de que una ruptura doble de la cadena (DSB) de ADN sea debida a 2 eventos no correlacionados debidos a fotones, el volumen a considerar es de un diámetro del orden de 10 nm, considerando un segmento de ADN de unos 30 pares de bases, y su capa de agua asociada. Para este volumen tan pequeño, de la Ec. se obtiene que $z_F = 500$ Gy. La evaluación de para 10 Gy da una probabilidad relativa del 1%, que sería la probabilidad de tener un DSB a 500 Gy de dosis, causado por partículas distintas a esas distancias. En consecuencia, si el daño letal observado fuera causado exclusivamente por la interacción de dos rupturas simples provocadas por partículas distintas que interactúan a distancias de 10 nm, no debería esperarse un apartamiento de la linealidad del efecto con la dosis hasta valores de dosis cercanos a los 1000 Gy. La realidad es que la dependencia no lineal comienza a observarse con dosis del orden de los 3 Gy, indicando que el efecto no lineal se debe a la coacción de múltiples eventos que deben interactuar a distancias sustancialmente mayores (del orden del micrón).

Las rupturas dobles, a las dosis usuales, son causadas por un único evento con transferencia relevante y su tasa de producción es lineal con la dosis.

El teorema de Kellerer-Hug

Este teorema establece un valor mínimo para el número de eventos necesarios para inactivar una célula y en consecuencia, para el número de eventos microdosimétricos, para una dosis llamada *dosis media de inactivación* (DMI). La DMI es definida como:

$$\Delta = \int_0^{\infty} D e(D) dD = \int_0^{\infty} S(D) dD,$$

donde $e(D)$ es la densidad de probabilidad del efecto a la dosis D . $e(D)$ está relacionada con la supervivencia $S(D)$ por:

$$S(D) = 1 - E(D) = 1 - \int_0^D e(D') dD'.$$

donde $E(D)$ es la probabilidad acumulada del efecto hasta la dosis D (el efecto pudo haber ocurrido antes, con una dosis $D' < D$).

Otra cantidad necesaria es la varianza de la MID:

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (D - \Delta)^2 e(D) dD.$$

El teorema () establece entonces que

$$m \geq \frac{\Delta^2}{\sigma^2},$$

donde m , el número medio de eventos inactivantes, es

$$m = \frac{\Delta}{z_F}.$$

Claramente, $m \geq 1$ y entonces $\Delta \geq z_F$. El número medio de eventos microdosimétricos (inactivantes o nó) es necesariamente mayor que m . La cantidad $s = \Delta^2 / \sigma^2$ es determinada experimentalmente, independientemente de cualquier modelo descriptivo y es llamada *relative steepness*. Este hecho, automáticamente y de una manera independiente, establece un límite inferior para las dimensiones del GSV.

Por ej., para una inactivación del tipo “single-hit” o de orden 1, (caso de iones pesados de alto LET):

$$S(D) = e^{-\alpha D}$$

y $s = 1$. Para fotones, su valor es usualmente mayor (implicando que el efecto está causado en promedio por más de un evento).

Teoría de la acción dual de la radiación (DRA)

El punto de partida de la DRA ha sido la observación por parte de Rossi () de que el RBE de los neutrones de energías moderadas (entre 100 keV y algunos MeV), relativo a rayos X o gamma depende de la dosis como la inversa de su raíz cuadrada. A lo

largo del tiempo la DRA se ha desarrollado en 3 etapas. La primera versión, llamada *site model* asume que la tasa de producción de entidades de daño (llamadas inicialmente sublesiones) es proporcional a la energía específica depositada z , y que el daño letal surge de su combinación de a pares, por lo que la tasa de producción del mismo será:

$$\varepsilon(z) = kz^2.$$

La integración de esta cantidad con la distribución multievento, Ec., da la dependencia lineal-cuadrática observada en el rango de dosis habitual (Ec.):

$$\varepsilon(D) = k(\zeta D + D^2),$$

donde $\zeta = z_D$. En un modelo LQ, $\alpha = k\zeta$ y $\beta = k$.

En un tratamiento más general, llamado el *distance model*, Kellerer () desarrolla una expresión con igual dependencia pero describiendo la interacción de la distribución de eventos relevantes en una traza con una matriz sensible, a través de funciones llamadas de *proximidad*. La integral del producto de la función de proximidad de dos objetos geométricos, está relacionada, en geometría integral, con la covarianza geométrica de ambos. Otra interpretación de la función proximidad es que es la densidad de probabilidad de distancias entre pares de puntos muestreados aleatoriamente del objeto. Agregándole al modelo además una función de la distancia que describa la probabilidad de que dos puntos de transferencia de energía interactúen (en el modelo anterior, esta probabilidad era constante, virtualmente cualquier par de lesiones puede interactuar) termina llegando a la misma expresión anterior.

Tanto el *site model* como el *distance model*, dan lugar a la SDR (Simple Dual Radiation Action).

Más recientemente, en un intento por obtener experimentalmente la función proximidad se han utilizado haces moleculares de deuterio () produciendo pares de iones que incidían sobre el núcleo de la célula a distancias controladas y variables. Se encontró una relación entre el daño y la distancia entre eventos que mostraba dependencias a distancias muy cortas (decenas de nanómetros) y otra a distancias mucho mayores (micrómetros). Fueron llamadas *cislesiones* y *translesiones*. Esto dió lugar a la teoría *compuesta de la acción dual de la radiación* (CDRA). Esta teoría, desarrollada por Rossi y Zaider () finalmente también recupera la dependencia lineal-cuadrática de las versiones anteriores, pero incorpora la microdosimetría de dos tipos de volúmenes: v (llamados *subsitios*) y V (mucho mayores, llamados *sitios*).

Dos rupturas simples (SSB) provocadas por una misma partícula se combinan para formar rupturas dobles (DSB), linealmente con la dosis, a distancias del orden del nanómetro, contribuyendo directamente al efecto con probabilidad p_s . También, dos DSB, provenientes de cromosomas distintos, se combinan para formar una aberración, con una probabilidad p_c , y esta combinación dependerá del cuadrado de la dosis (Fig. 4.16).

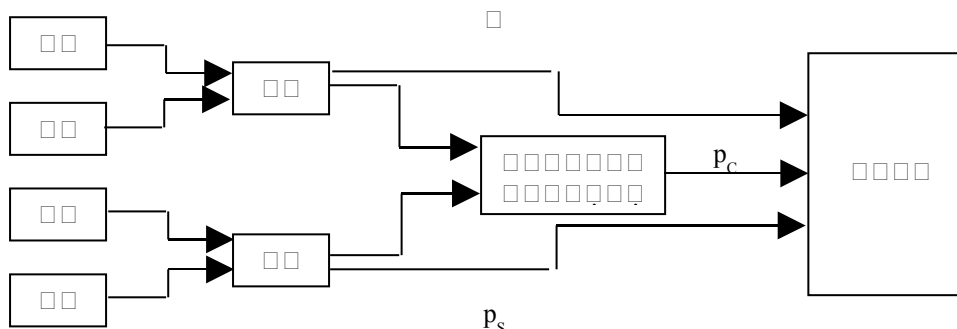


Figura 4.16. Esquema de combinaciones de lesiones provocadas a escalas diferentes que dan como resultado una dependencia lineal-cuadrática con la dosis e incluye el daño letal no reparado por rupturas dobles y la combinación que resulta en una aberración cromosómica. SSB: Single-Strand Break, DSB: Double-Strand Break, p_s : prob. de efecto SDRA, p_c : prob. de efecto CDRA.

Finalmente, el número medio de lesiones letales estará dado por:

$$\varepsilon(D) = p_s N k z_D D + p_c K (N k z_D)^2 (Z_D D + D^2).$$

p_s y p_c son las probabilidades de efecto para ambos mecanismos. N es el número de subsitios de volumen v contenidos en V . Las cantidades z_D y Z_D son calculadas para cada volumen, para eventos únicos.

Un sistema que obedece las leyes de la DRA debe manifestar *sinergismo* cuando es expuesto a más de un tipo de radiación. Dos radiaciones 1 y 2 producirán un número de sublesiones proporcional a su energía específica. Ambos grupos de sublesiones pueden luego interactuar entre sí formando lesiones a una tasa:

$$\varepsilon(z_1, z_2) = k(c_1 z_1 + c_2 z_2)^2$$

que integrada con $f(z_1, D_1, z_2, D_2) = f_1(z_1, D_1) f_2(z_2, D_2)$ resulta en

$$\varepsilon(D_1, D_2) = \alpha_1 D_1 + \beta_1 D_1^2 + \alpha_2 D_2 + \beta_2 D_2^2 + 2\sqrt{\beta_1 \beta_2} D_1 D_2$$

El último término en $\varepsilon(D_1, D_2)$ representa el efecto sinérgico.

Función Hit-Size Effectiveness (HSEF)

El formalismo de la HSEF ($\varepsilon(D)$) asume la existencia de una función $\varepsilon(z)$ de la energía específica la cual describe la relación entre z y el número medio de lesiones producidas. La relación entre el efecto y la dosis está dada por:

$$\varepsilon(D) = \int_0^{\infty} \varepsilon(z) f(z, D) dz,$$

donde $f(z, D)$ es la distribución multievento. En esta expresión están incluidas la radiosensibilidad intrínseca, dependiente de z y la geometría del sitio.

La función HSEF puede extraerse resolviendo para una serie de experimentos radiobiológicos, con distintas calidades de radiación, para un cierto sistema biológico. Por ej. si se supone que

$$\varepsilon(D) = \alpha D + \beta D^2$$

y además se toma el desarrollo de a bajas dosis, resulta:

$$\varepsilon(D) \approx D \int_0^{\infty} \frac{1}{z_F} \varepsilon(z) f_1(z) dz,$$

donde se asume que $\varepsilon(0) = 0$. La integral en es la pendiente inicial de la curva de supervivencia, α .

Referencias

1. F. Dessauer, Über einige Wirkungen von Strahlen. I., *Z. Phys.* **12**, 38 (1922).
2. I. A. Crowther, Some considerations relative to the action of X-rays on tissue cells, *Proc. Roy. Soc.* **96**, 207 (1924).
3. P. Jordan, Über die elementarprozesse der biologischen strahlenwirkung, *Radiologica (Berlin)* **2**, 16 y 166 (1938).
4. L. H. Gray, The distribution of the ions resulting from the irradiation of living cells, *Br. J. Radiol. Suppl.No.* **1** (1947).
5. D. E. Lea, *Actions of Radiation on Living Cells*, Cambridge Univ. Press, London, Macmillan, NY (1946)
6. R. E. Zirkle et al., Exponential and sigmoid survival curves resulting from alpha and x-irradiation os *Aspergillus* spores, *J. Cell. Comp. Physiol.* **39**, Suppl. 1, 75 (1952).
7. H. H. Rossi and W. Rosenzweig, A device for the measurement of dose as a function of specific ionization, *Radiology*, **64**, 404 (1955).
8. H. H. Rossi, Specification of radiation quality, *Radiat. Res.* **10**, 522 (1959).
9. H. H. Rossi, Spatial distribution of energy deposition by ionizing radiation, *Radiat. Res. Suppl.* **2**, 290 (1960).
10. H. H. Rossi, The role of microdosimetry in radiobiology and radiation protection, *Proceedings of the Third Symposium on Microdosimetry*, Rep. No. EUR 4810, Ebert, H. G. Ed. (Commission of the European Communities, Luxemburg), 1972.
11. J. Townsend, *Electrons in gases*, Hutchinson, London (1947).
12. A. M. Kellerer and D. Chmelevsky, Criteria for the applicability of LET, *Radiat. Res.*, **63**, pp. 226–234 (1975).
13. ICRU, *Microdosimetry. Report 36*, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (1983).
14. H. H. Rossi and M. Zaider, *Microdosimetry and its Applications*. Springer, Berlin Heidelberg and New York (1996).

15. A. M. Kellerer, Fundamentals of microdosimetry. En Dosimetry of Ionizing Radiation, (K. R. Kase, B. E. Bjarngard y F. H. Attix, eds.), Vol. 1, pp. 77-162, Academic press, Orlando (1985).
16. H. H. Rossi, The role of microdosimetry in radiobiology, Radiat. Environ. Biophys., **17**, 29-40 (1979).
17. D. Srdóc and S. A. Marino, Microdosimetry of Monoenergetic Neutrons, Radiat. Res., **146**, pp. 466-474 (1996).
18. W. A. Glass and L. A. Braby, A wall-less detector for measuring energy deposition spectra, Radiat. Res., **39**, pp. 230-240 (1969).
19. R. S. Caswell, Deposition of energy by neutrons in spherical cavities. Radiat. Res., **27**, pp. 92-107 (1966).
20. A. M. Kellerer, Considerations on the random traversal of convex bodies and solutions for general cylinders. Radiat. Res. **47**, pp. 359-376 (1971).
21. R. S. Caswell and J. J. Coyne, Interaction of neutrons and secondary charged particles with tissue: secondary particle spectra, Radiat. Res. **52** (3), pp. 448-470 (1972).
22. A. M. Kellerer and O. Hug, Theory of dose-effect relations. Encyclopedia of Medical Radiology, pp. 1-42, A. Zuppinger and O. Hug eds., Springer-Verlag (1972).
23. H. H. Rossi, The effects of small doses of ionizing radiation, Rad. Phys. Med. Biol. **15**, pp. 255-262 (1970).
24. A. M. Kellerer and H. H. Rossi, A generalized formulation of dual radiation action, Radiat. Res. **83**, pp. 522-528 (1978).
25. H. H. Rossi, Biophysical studies with spatially correlated ions. I. Background and theoretical considerations. Radiat. Res. **78**, 185-191 (1979).
26. H. H. Rossi y M. Zaider, Compound dual radiation action. I. General aspects, Radiat. Res. **132**, 178-183 (1992).
27. M.N. Varma, V.P. Bond, L.A. Braby, L. Feinendegen and M. Zaider, Hit-size effectiveness approach in radiation protection, J. Radiat. Prot., **13** (4), pp. 243-258, (1993).

CAPÍTULO 5: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS Y GEOMETRÍA INTEGRAL

En el año 1733, Georges Louis Leclerc, conde de Buffon, creaba el campo de las probabilidades geométricas con una memoria “*Essay d’arithmétique morale*”, enviada a la Académie des Sciences (publicada recién en 1777, ya que en 1733 Buffon no era aún un académico). El ahora clásico “problema de la aguja de Buffon”, ligado aún hoy al problema de la determinación del número π , ha sido iniciador de los aspectos formales del campo de las probabilidades geométricas (), desarrollado luego por Laplace (*Teoría analítica de las probabilidades*, 1812), y más tarde de la Geometría Integral (). Esta última ha sido la base formal de desarrollos tales como la estereología y de otras técnicas, como la tomografía computada ().

El problema de la aguja de Buffon

Una aguja de longitud l es arrojada “al azar” sobre un conjunto de líneas paralelas equidistantes, pertenecientes a un plano y separadas por una distancia d tal que $l \leq d$. El objetivo es determinar la probabilidad de que la aguja interseccione a una de las líneas.

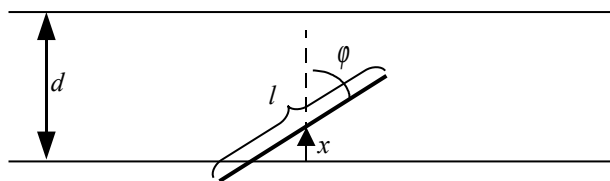


Figura 5.1. El problema de la aguja de Buffon.

Asumimos que la distancia x del centro de la aguja (ver fig. 5.1) a la línea más próxima (sea intersectada o nó) es una variable aleatoria uniformemente distribuida en el intervalo $[0, d/2]$ y que el ángulo φ que forma la aguja con un eje perpendicular a las líneas se distribuye también uniformemente entre 0 y $\pi/2$. Por simetría, no es necesario tener en cuenta otros intervalos. La “medida”¹ del conjunto de todos los casos posibles (intersección o nó) está dada por:

$$\int_0^{\pi/2} \int_0^{d/2} dx d\varphi = \frac{\pi d}{4}$$

y la de todos los casos favorables:

$$\int_0^{\pi/2} \int_0^{(l/2)\cos\varphi} dx d\varphi = \frac{l}{2}.$$

Por lo tanto, la probabilidad de intersección es el cociente de ambas medidas:

¹ La diferencia entre “medir” y “contar” es lo que distingue a la geometría de la aritmética ().

$$p = \frac{2l}{\pi d}.$$

Esta manera de resolver el problema es interesante por varias razones: primero, la densidad $dx d\varphi$ (la que luego será expresada formalmente a través del producto externo, $dx \wedge d\varphi$) es invariante bajo traslaciones y rotaciones (movimientos rígidos) del sistema de coordenadas, y segundo, la “medida” se lleva a cabo imponiendo condiciones sobre el conjunto de casos que deben verificarse, lo cual en este caso se expresa a través de los límites de integración.

Existen varias extensiones del problema de la aguja de Buffon, por ejemplo cuando la aguja es de mayor longitud que la distancia entre líneas, grillas rectangulares, o el caso más general de intersección entre dos conjuntos de curvas C y D rectificables² en el plano (). Por su importancia, veremos este último caso.

En este experimento aleatorio, se supone que (i) las distribuciones de ambos conjuntos sobre un área A (sobre la que las curvas “caen” aleatoriamente) son independientes entre sí, si bien dentro de algún conjunto puede haber algún ordenamiento sistemático y (ii) el ordenamiento de al menos uno de los conjuntos debe ser al azar, donde el mecanismo de generación de dicho “desorden” debe ser tal que la probabilidad de que un punto de una curva que cae en una sub-área A' de A sea proporcional al área de A' (proceso de Poisson homogéneo, Ec.) y que el ángulo de la tangente a la curva pueda tomar cualquier valor, medido respecto de cierto eje. Bajo estas condiciones puede demostrarse () que el número esperado de intersecciones entre ambos conjuntos es:

$$E = \frac{2L_1 L_2}{\pi A},$$

donde L_1 y L_2 son las longitudes totales de ambos conjuntos, y que la densidad del ángulo de intersección θ entre cualquier par C_i, D_j de cada conjunto es:

$$\frac{1}{2} \sin \theta \, d\theta, \quad 0 \leq \theta \leq \pi.$$

El valor esperado de θ es $\pi/2$.

El caso original de la aguja de Buffon está contenido en , tomando $L_1 = l \leq d$, y un área $A = nLd$, abarcada por un número n de líneas de longitud L , equiespaciadas por una distancia d , donde $L_2 = nL$ es la longitud total del conjunto de líneas. En el caso en que la longitud de la aguja es menor que la distancia entre líneas, el número esperado de intersecciones coincide con la probabilidad de intersección (por ej., si la intersección es descripta por una variable aleatoria que vale 1 si hay intersección y 0 en caso contrario):

² Una curva que puede ser aproximada por poligonales, cuyas longitudes totales tienden a un único valor finito igual a L cuando la longitud de sus segmentos tiende a cero. L resulta ser la longitud de la curva rectificable.

$$E = \frac{2nL}{\pi nLd} = \frac{2l}{\pi d}.$$

Puede demostrarse otro resultado interesante de la aplicación de . Sea una región limitada por una curva convexa cerrada y de dimensiones tales que no pueda intersectar más de una línea paralela cuando es arrojada al azar sobre la grilla de espaciado d . La probabilidad de que la curva convexa interseque una línea está dada por:

$$p = \frac{L}{\pi d},$$

donde L es la longitud de la curva. Si una aguja de longitud l es vista como una curva convexa de ancho despreciable, su perímetro es $2l$. Reemplazando en se obtiene nuevamente el resultado de Buffon.

Densidad y medida invariantes en el plano

Cuando un punto en el plano es descrito a través de sus coordenadas cartesianas x e y respecto de un sistema arbitrario, la *medida* $m(X)$ de un conjunto de puntos X es definida como la integral de la forma diferencial $f(x, y) dx \wedge dy$, donde la función $f(x, y)$ es elegida de acuerdo a cierto criterio, relacionado con la naturaleza del problema. En geometría integral, $f(x, y)$ es elegida de manera que dicha medida sea invariante bajo *el grupo de movimientos rígidos en el plano* (traslaciones y rotaciones). El producto externo $dx \wedge dy$ es tal que (i) su valor es cero si los dos factores son iguales, y (ii) queda sin cambios por una permutación par, o es multiplicado por (-1) si la permutación de sus factores es impar. Si x e y son coordenadas rectangulares, $dx \wedge dy$ denota el elemento de área del plano, con signo (A.1, en la Ref.).

Si $X' = uX$ es el resultado de aplicar a X la transformación u , dada por:

$$x' = x \cos \alpha - y \sin \alpha + a, \quad y' = x \sin \alpha + y \cos \alpha + b,$$

entonces

$$m(X') = \int_{X'} f(x', y') dx' \wedge dy' = \int_X f(x', y') dx \wedge dy$$

y la condición de que $m(X') = m(X)$ para todo X implica que $f(x', y') = f(x, y)$.

Dado que la igualdad debe valer para todas las transformaciones u , tenemos que $f(x, y) = cte$.

La medida de un conjunto de puntos $P(x, y)$ del plano está definida por la integral sobre el conjunto de la forma diferencial:

$$dP = dx \wedge dy,$$

la cual es llamada la *densidad para puntos*. Salvo por un factor constante, ésta es la única densidad que es invariante frente al grupo de movimientos rígidos en el plano. Si las coordenadas de los puntos están expresadas en otro sistema de coordenadas relacionado con el Cartesiano por las relaciones $x = g(u, v)$, $y = h(u, v)$ entonces la densidad de puntos está dada por:

$$dP = dx \wedge dy = |J| du \wedge dv,$$

donde J es el Jacobiano de la transformación, $\frac{\partial g}{\partial u} \frac{\partial h}{\partial v} - \frac{\partial g}{\partial v} \frac{\partial h}{\partial u}$. Para un movimiento rígido como el expresado por , $|J| = 1$.

Líneas rectas en el Plano

Representemos una línea G en el plano por sus coordenadas normales (p, ϕ) , tales que p es la distancia, con signo, de la normal a la línea desde el origen de coordenadas, y ϕ es el ángulo de la normal con el eje x (ver Fig. 5.2).

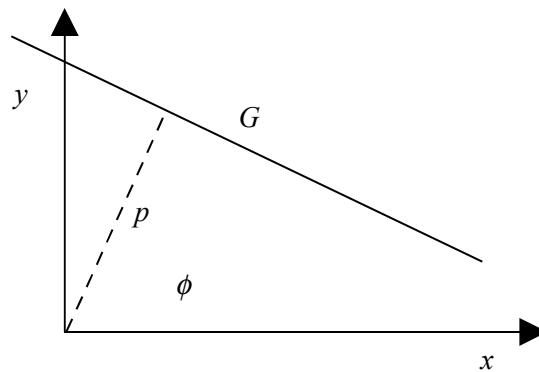


Figura 5.2. Coordenadas normales de una recta en el plano.

Entonces la ecuación de la recta G es:

$$x \cos \phi + y \sin \phi - p = 0.$$

Nuevamente, por una transformación $(p', \phi') = u(p, \phi)$, se transforma en

$$x \cos(\phi - \alpha) + y \sin(\phi - \alpha) - (p - a \cos \phi - b \sin \phi) = 0,$$

identificando $p' = p - a \cos \phi - b \sin \phi$ y $\phi' = \phi - \alpha$. La medida de un conjunto de líneas X se define como:

$$m(X) = \int_X f(p, \phi) dp \wedge d\phi.$$

Se puede ver que $dG = dp \wedge d\phi = dp' \wedge d\phi'$ y que la invariancia de la medida impone que $f(p, \phi) = \text{cte}$. Esta densidad es la única (salvo un factor constante) invariante para el conjunto de líneas en el plano.

Sea D un dominio en el plano, de área F , y sea G una línea que intersecta D . Sea σ la longitud de la cuerda $G \cap D$. Integramos σdG sobre todas las posibles cuerdas de D . Dado que σdp es un elemento de área, integrando σdG para un ϕ fijo arbitrario (entre 0 y π) tenemos que:

$$\int_{G \cap D \neq \emptyset} \sigma dG = \pi F.$$

Es posible demostrar () que si D es un conjunto convexo, la medida del conjunto de líneas que intersectan D es igual al perímetro de D :

$$\int_{G \cap D \neq \emptyset} dG = L.$$

Con estos resultados, la cuerda media que resulta de la intersección de líneas al azar con una figura convexa de área F y perímetro L en el plano es:

$$E(\sigma) = \int_{G \cap D \neq \emptyset} \sigma dG / \int_{G \cap D \neq \emptyset} dG = \frac{\pi F}{L}.$$

Otros resultados importantes

Una de las aplicaciones más interesantes del problema de la aguja de Buffon y su extensión a 3 dimensiones se relaciona con la estimación de la relación volumen-superficie de células o núcleos, la cual puede servir, por ejemplo, para distinguir células normales de tumorales. En el caso de una región limitada por un contorno convexo en el plano, hemos visto (Ec.) que la cuerda media, que resulta de la intersección de líneas al azar con el contorno, nos da la relación entre el área y el perímetro de la región. Pero este resultado puede hacerse extensivo () a:

- segmentos de línea de longitud r ,
- figuras no-convexas,
- 3 dimensiones (relación volumen-superficie).

Para ello, deben definirse las siguientes cantidades:

$E(h)$: número promedio de veces que cada uno de los extremos del segmento cae en el interior (hits);

$E(c)$: número promedio de veces que el segmento intersecta el borde (cuts) y

r : longitud del segmento.

En un número muy grande de repeticiones, puede verificarse que:

$$r \frac{E(h)}{E(c)} = \frac{\pi F}{L}.$$

Equivalentemente, en 3 dimensiones:

$$r \frac{E(h)}{E(c)} = \frac{4V}{S},$$

y estos resultados son aplicables a cualquier tipo de conjuntos, no necesariamente convexos.

Algunos resultados para las densidades

Densidad para una curva en función de la longitud de arco y el ángulo tangente

Sea C una curva de longitud finita L , compuesta por un número finito de arcos conectados con tangente en todo punto, definida por las ecuaciones $x = x(s)$ e $y = y(s)$, donde s es la longitud de arco. Si G es una recta que intersecta a C en el punto (x, y) , y forma un ángulo θ con la tangente en ese punto, entonces, para el ángulo ϕ (ver figura 5.3), tenemos:

$$\phi = \theta + \tau - \pi/2,$$

donde τ es el ángulo entre la tangente a C y el eje x .

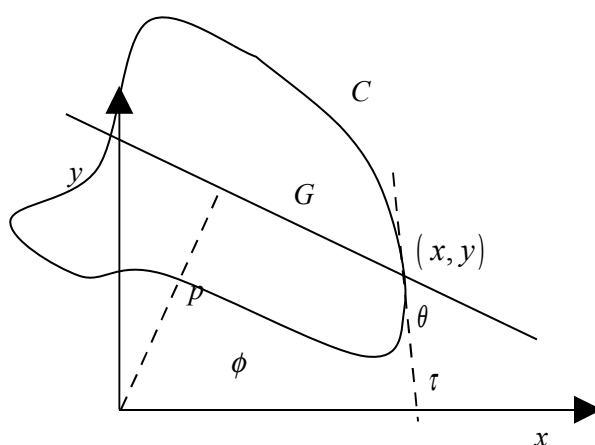


Figura 5.3. Intersección entre una recta y una curva de longitud finita en el plano

Dado que $dx = \cos\tau ds$, $dy = \sin\tau ds$ y que $p = x \cos\phi + y \sin\phi$,

$$dG = dp \wedge d\phi = \cos(\phi - \tau) ds \wedge d\phi = |\sin\theta| ds \wedge d\theta,$$

pues $d\phi = d\theta + \tau' ds$. Como dG es una densidad, se la toma positiva. Entonces la integración de sobre el contorno, teniendo en cuenta que cada línea debe ser contada tantas veces como veces intersecta al mismo, resulta:

$$\int_{G \cap C \neq \emptyset} n(p, \phi) dG = \int_0^L \int_0^\pi |\sin\theta| ds \wedge d\theta = 2L,$$

donde $n(p, \phi)$ es el número de intersecciones de G con C . Si C es el borde de un conjunto convexo,

$$n(p, \theta) = \begin{cases} 0 & \text{si } G \cap C = \emptyset \\ 2 & \text{si } G \cap C \neq \emptyset \end{cases}.$$

y se obtiene . Esta expresión tiene aplicaciones en el campo de la estereología, para la determinación de un estimador del perímetro de un objeto o la longitud de una curva

en una imagen, basándose en el conteo del número de intersecciones de una grilla de líneas, superpuesta al azar, con el contorno del objeto en cuestión.

Densidad y medida para puntos y líneas incidentes en el plano

Si $P(x, y)$ es un punto perteneciente a la recta $G(p, \phi)$, t es la distancia hasta P desde el pie de la perpendicular a G desde el origen, y θ es el ángulo de G con el eje x , la densidad para conjuntos de pares (P, G^*) de puntos P y rectas orientadas G^* , es:

$$dG^* \wedge dt = dP \wedge d\theta,$$

donde $dP = dx \wedge dy$ y θ varía entre 0 y 2π (\circ).

Densidad y medida para pares de puntos en el plano

Dado un par de puntos P_1, P_2 en el plano, de coordenadas x_1, y_1, x_2, y_2 , la medida invariante sobre un conjunto K es

$$m(P_1, P_2 \in K) = \int_{P_1, P_2 \in K} dP_1 \wedge dP_2 = \int_{P_1, P_2 \in K} dx_1 \wedge dy_1 \wedge dx_2 \wedge dy_2,$$

la cual es igual a F^2 , el cuadrado del área de K . Se puede demostrar (\circ) que

$$dP_1 \wedge dP_2 = |t_2 - t_1| dG \wedge dt_1 \wedge dt_2,$$

donde $dG = dp \wedge d\phi$ y las coordenadas t_1 y t_2 según se muestra en la figura 5.4.

$r = |t_2 - t_1|$ es la distancia entre los puntos P_1 y P_2 .

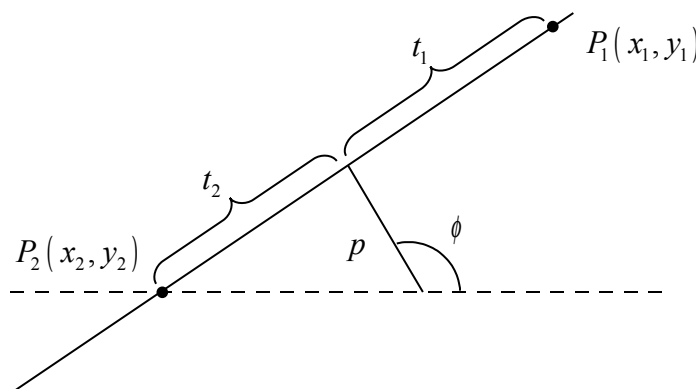


Figura 5.4. Pares de puntos en el plano.

Consideremos las siguientes integrales:

$$I_m = \int_{G \cap K \neq \emptyset} \sigma^m dG, \quad J_m = \int_{P_1, P_2 \in K} r^m dP_1 \wedge dP_2.$$

I_m es la medida de la potencia m -ésima de las cuerdas resultantes de $G \cap K \neq \emptyset$ y J_m es la medida de la potencia m -ésima de las distancias r entre pares de puntos de K .

Existe una relación importante entre ellas, la que puede utilizarse para relacionar medidas sobre cuerdas con medidas de distancias entre pares de puntos, en una región del plano (\circ):

$$J_m = \frac{2}{(m+2)(m+3)} I_{m+3}, \quad m = -1, 0, 1, 2, \dots$$

La generalización de para el espacio euclidiano n -dimensional, E^n , está dada por una de las fórmulas de Crofton ():

$$2I_m = m(m-1) J_{m-n-1}, \quad m > 1,$$

donde n es la dimensión del espacio y las medidas I_m y J_m están dadas por .

La Ec. puede escribirse también como

$$J_m = \frac{2}{(m+n)(m+n+1)} I_{m+n+1}, \quad m = -n+1, -n+2, \dots$$

Algunos resultados importantes

Algunos resultados importantes para $n = 3$ son:

$$I_0 = \pi S/2, \quad I_1 = 2\pi V, \quad I_4 = 6V^2,$$

donde S y V son, respectivamente, el área superficial y el volumen del cuerpo convexo K . El valor esperado de la densidad de cuerdas es entonces (relación de Cauchy):

$$E(\sigma) = I_1/I_0 = 4V/S.$$

Para $m = -1$ y $n = 2$, el valor medio de la inversa de la distancia entre pares de puntos en un conjunto plano convexo K es:

$$E(1/r) = F^{-2} \int_{P_1, P_2 \in K} \frac{dP_1 \wedge dP_2}{r} = I_2/F^2.$$

Para I_3 tenemos:

$$I_3 = 3 \int_{P_1, P_2 \in K} dP_1 \wedge dP_2 = 3F^2,$$

y para el valor medio de la distancia entre puntos en E_n :

$$E(r) = \frac{2I_{n+2}}{(n+1)(n+2)V^2}.$$

Ejemplos para círculos

Para un círculo de diámetro d ,

$$I_k = \pi j_k d^{k+1}, \quad k \geq -1,$$

donde ():

$$\begin{aligned} j_k &= \int_0^1 \frac{z^{k+1}}{\sqrt{1-z^2}} dz = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \Gamma\left(\frac{k}{2} + 1\right) / \Gamma\left(\frac{k}{2} + \frac{3}{2}\right) \\ &= \frac{\pi}{2}, 1, \frac{\pi}{4}, \frac{2}{3}, \frac{3\pi}{16}, \frac{8}{15}, \frac{5\pi}{32}, \frac{16}{35}, \frac{35\pi}{256}, \dots \quad k = -1, 0, 1, 2, \dots \end{aligned}$$

Γ es la función gamma de Euler, que satisface las relaciones $\Gamma(n+1) = n\Gamma(n)$,

$\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}$ y $\Gamma(n) = (n-1)!$ para n entero. Por ejemplo, la cuerda media resulta:

$$E(\sigma) = I_1/I_0 = \pi d/4.$$

Distintas maneras de calcular la cuerda media para un conjunto convexo

1. Si las líneas que intersectan a la región son elegidas en el sentido de la geometría integral (es decir, su densidad es $dP \wedge d\theta$), la cuerda media se expresa según .
2. Si se elige un punto en el interior de la región K , y un ángulo respecto del eje x para generar una recta que pasa por el punto y orientada según dicho ángulo, la medida de las cuerdas se calcula con la densidad :

$$\int \sigma dP \wedge d\theta = \int \sigma dG^* \wedge dt = 2 \int \sigma^2 dG = 2I_2$$

y en consecuencia, la cuerda media es

$$E_1(\sigma) = I_2/\pi F.$$

3. Si se elige un punto P sobre el contorno y desde éste una dirección al azar, se obtiene:

$$E_2(\sigma) = \frac{1}{\pi L} \int_0^L \int_0^\pi \sigma ds \wedge d\theta,$$

donde ds es el elemento de arco y θ es el ángulo de la cuerda respecto de la tangente al contorno por el punto P .

4. Si se eligen dos puntos P_1 y P_2 sobre el contorno ∂K , la cuerda media es:

$$E_3(\sigma) = L^{-2} \int_{\partial K \times \partial K} \sigma ds_1 \wedge ds_2.$$

ds_1 y ds_2 son elementos de arco por dichos puntos.

5. Si se eligen dos puntos en el interior de la región K y se hace pasar una recta por ellos, la cuerda media es:

$$E_4(\sigma) = F^{-2} \int_{K \times K} \sigma dP_1 \wedge dP_2.$$

Subespacios lineales que intersectan a una variedad compacta

La relación que presentaremos a continuación es consecuencia de la generalización a un espacio euclidiano n -dimensional de muchas de las expresiones enunciadas antes, y por lo tanto, requiere conceptos de geometría integral avanzados. Es de suma importancia y por eso será presentada en detalle. Esta relación permite expresar de manera inmediata la medida de la intersección al azar de objetos geométricos.

Sea dL_r la densidad invariante para el conjunto de planos de dimensión r en el espacio euclidiano de dimensión n , E_n , sin orientación preferencial (Ref. , p. 199). Sea M^q una variedad compacta de dimensión q incluida en E_n , donde se asume que $r + q \geq n$. Consideramos el conjunto de planos de dimensión r que tienen un punto en común con M^q , y expresamos su intersección como $M^q \cap L_r$, cuya dimensión es $r + q - n$.

Denotando con $\sigma_{r+q-n}(M^q \cap L_r)$ el volumen de $M^q \cap L_r$, se puede demostrar la siguiente relación (Ref. , p. 245):

$$\int_{M^q \cap L_r \neq \emptyset} \sigma_{r+q-n}(M^q \cap L_r) dL_r = \frac{O_n \cdots O_{n-r} O_{r+q-n}}{O_r \cdots O_0 O_q} \sigma_q(M^q),$$

donde $\sigma_q(M^q)$ es el volumen de M^q , y O_m es el área superficial de la esfera unidad m -dimensional:

$$O_m = 2\pi^{(m+1)/2} / \Gamma[(m+1)/2].$$

donde Γ es la función gamma de Euler. Si $r+q-n=0$ (la intersección resulta en N puntos), la ecuación se escribe como:

$$\int_{M^q \cap L_r \neq \emptyset} N(M^{n-r} \cap L_r) dL_r = \frac{O_n \cdots O_{n-r+1}}{O_r \cdots O_1} \sigma_{n-r}(M^{n-r}).$$

Algunos ejemplos

Para el espacio tridimensional ($n=3$):

a) Supongamos una superficie M^2 y líneas L_1 que la intersectan. En este caso, $r=1$ y $q=2$. Entonces, por :

$$\int_{L_1 \cap M^2 \neq \emptyset} N dL_1 = \pi S,$$

donde N es el número de puntos de la intersección entre L_1 y M^2 , y S es el área de M^2 .

b) Planos que intersectan una curva C de longitud L , $r=2$, $q=1$. Tenemos entonces que (Ec.):

$$\int_{L_2 \cap C \neq \emptyset} N dL_2 = \pi L.$$

En particular, para $n=2$ y rectas en lugar de planos, se obtiene .

c) Sea D un dominio fijo en el espacio y L_1 rectas que lo intersectan. En este caso, $r=1$ y $q=3$. $\sigma_1(D \cap L_1)$ es la longitud de la cuerda. Entonces (Ec.):

$$\int_{L_1 \cap D \neq \emptyset} \sigma_1 dL_1 = 2\pi V,$$

donde V es el volumen de D .

d) Veamos el caso $r=2$ y $q=2$. Son planos que intersectan una superficie M^2 . Entonces (Ec.):

$$\int_{L_2 \cap M^2 \neq \emptyset} \lambda dL_2 = \frac{\pi^2 S}{2},$$

donde λ es la longitud de la intersección y S el área superficial de M^2 .

d) Caso $r=2$ y $q=3$. Intersección de un dominio D por planos. Se obtiene por :

$$\int_{L_1 \cap D \neq \emptyset} \sigma_2 dL_2 = 2\pi V.$$

Para un cuerpo convexo K , la medida de la intersección con planos $m(L_2; L_2 \cap K)$ es igual a la integral de la curvatura media, M , la cual es la integral sobre la superficie de K del promedio de las curvaturas máxima y mínima, $\frac{1}{2}(\kappa_1 + \kappa_2)$. Para $n = 3$, es válida la relación (Ref. , p. 226):

$$M = 2\pi E(\Delta),$$

donde $E(\Delta)$ es la anchura media de K (mean breadth). Por lo tanto, podemos obtener los valores medios del perímetro y el área de las secciones que resultan de la intersección entre un cuerpo convexo y un campo isotrópico de planos, dividiendo y por la medida $m(L_2; L_2 \cap K) = M$:

$$E(\lambda) = \pi^2 S / 2M, \quad E(\sigma_2) = 2\pi V / M.$$

Estos valores medios se pueden expresar igualmente como:

$$E(\lambda) = \pi S / 4E(\Delta), \quad E(\sigma_2) = V / E(\Delta).$$

Por ejemplo, para una esfera de diámetro d , $M = 2\pi d$ (ó $E(\Delta) = d$) y entonces

$$E(\lambda) = \pi^2 d / 4, \quad E(\sigma_2) = \pi d^2 / 6.$$

Volumen, superficie e integral de curvatura media de un elipsoide de revolución

Para un elipsoide de revolución de semiejes a (radio ecuatorial) y $b = ea$, donde e es la elongación, tenemos, para $0 < e < 1$ (Ref. , p. 230):

$$V = (4/3)\pi ea^3, \quad S = 2\pi \left[1 + e^2 (1 - e^2)^{-1/2} \ln \left\{ \left[1 + (1 - e^2)^{1/2} \right] e^{-1} \right\} \right] a^2$$

$$M = 2\pi \left[e + (1 - e^2)^{-1/2} \arccos e \right] a$$

y para $1 < e < \infty$:

$$V = (4/3)\pi ea^3, \quad S = 2\pi \left[1 + e^2 (e^2 - 1)^{-1/2} \arccos(1/e) \right] a^2$$

$$M = 2\pi \left[e + (e^2 - 1)^{-1/2} \ln \left\{ \left[e + (e^2 - 1)^{1/2} \right] \right\} \right] a$$

Volumen del conjunto paralelo de un conjunto convexo compacto

El conjunto paralelo K_r , de un conjunto convexo compacto K , a la distancia r , es la unión de todas las bolas de radio r , cuyos centros son puntos de K (). La figura 5.5 muestra la generación de este conjunto para un triángulo.

La expresión general del volumen de un conjunto paralelo en el espacio n -dimensional está dada por la fórmula de Steiner:

$$V^{(n)}(K_r) = \sum_{j=0}^n \binom{n}{j} W_j^{(n)}(K) r^j$$

donde $W_j^{(n)}(K)$ son las funcionales de Minkowski de K (). Una de las propiedades más importantes de estas funcionales es que son invariantes del conjunto convexo.

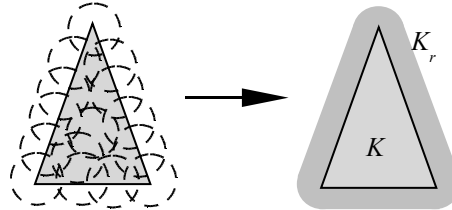


Figura 5.5 Conjunto convexo paralelo a la distancia r .

En 2 dimensiones resulta:

$$F(K_r) = F(K) + L(K)r + \pi r^2$$

donde F es el área y L el perímetro. En 3 dimensiones:

$$V(K_r) = V(K) + S(K)r + 2\pi B(K)r^2 + 4\pi r^3/3$$

donde V es el volumen, S la superficie y B el ancho medio o $E(\Delta)$.

Estas expresiones tienen aplicación en el procesamiento morfológico de imágenes (ver apéndice B), para la generación de las operaciones de dilatación y erosión de una región segmentada. También pueden aplicarse para determinar el volumen mínimo que debe contener a una región del espacio, asegurando condiciones de equilibrio de partículas cargadas (CPE, Cap. 3), donde el radio r sería el máximo rango de éstas.

Procesos de Poisson homogéneos

Estos procesos son típicamente asumidos en microdosimetría como generadores de eventos de partículas cargadas, que depositan energía en un sitio sensible (Cap. 4).

Puntos en el plano

Sea D una región en el plano de área F , contenida en otra D_0 de área F_0 . De acuerdo a la densidad $dP = dx \wedge dy$, la probabilidad de que un punto al azar en D_0 esté incluido en D es F/F_0 . Si se eligen al azar n puntos en D_0 , la probabilidad de que m de ellos estén contenidos en D está dada por la probabilidad binomial

$$p_m = \binom{n}{m} \left(\frac{F}{F_0} \right)^m \left(1 - \frac{F}{F_0} \right)^{n-m}$$

Si el dominio D_0 se expande a todo el plano, de manera que la densidad de puntos por unidad de área se mantiene constante, es decir $n/F_0 = \text{cte} = \rho$,

$$\lim p_m = (\rho F)^m e^{-\rho F} / m!$$

Este proceso está caracterizado por la propiedad de que el número de puntos en cada región D sólo depende de su área (y de la densidad ρ).

Este proceso puede aplicarse por ejemplo para modelar el caso de irradiaciones de células en cultivo con un haz uniforme de partículas cargadas, donde ρ se corresponde con la fluencia y F es el área transversal del blanco considerado.

Conjuntos convexos congruentes en el plano

De igual forma es posible demostrar que, dada una región convexa D_0 en el plano de área F_0 y n figuras convexas congruentes, K_1, K_2, \dots, K_n de área F , la probabilidad de que un punto P elegido al azar en D_0 sea cubierto por exactamente r conjuntos K_i es (Ref. , p. 99):

$$p_r = \binom{n}{r} (2\pi F)^r (2\pi F_0 + L_0 L)^{n-r} \left[2\pi (F + F_0) + LL_0 \right]^{-n},$$

donde L_0 y L son, respectivamente, los perímetros de D_0 y K_i . Si D es un dominio contenido en D_0 , y si D_0 se expande a infinito de tal forma que la densidad de conjuntos K_i sea constante ($n/F_0 \rightarrow \rho$), puede demostrarse que la probabilidad de que un punto al azar en D sea cubierto por exactamente r conjuntos es:

$$\lim p_r = (\rho F)^r e^{-\rho F} / r!$$

El conjunto de figuras congruentes generadas por este proceso constituye un campo de Poisson de intensidad ρ . Es posible demostrar también (Ref. , p.279) que existen procesos equivalentes para segmentos de recta y grafos congruentes, que originan campos de Poisson. Relaciones similares a y pueden encontrarse para el espacio E_n (Ref. , p. 278), para la probabilidad del número de conjuntos convexos congruentes de un campo de Poisson de intensidad ρ , intersectados por un conjunto convexo K_0 ubicado al azar en E_n . Este proceso puede utilizarse en microdosimetría para describir la intersección de una traza de un ion pesado (K_0) con un conjunto de sitios sensibles (conjuntos convexos congruentes) dentro del núcleo, describiendo la probabilidad geométrica de la producción de lesiones en distintos cromosomas o en distintas regiones de un mismo cromosoma, por una única partícula.

Referencias

1. H. Solomon, Geometric Probability. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pennsylvania (1978).
2. L. A. Santaló, Encyclopedia of Mathematics and its Applications, Vol. 1, Integral Geometry and Geometric Probability. Addison-Wesley, Reading, MA (1976).
3. L. A. Santaló, "Las secciones indiscretas", Ciencia Hoy, **1** (2) pp. 13-18 (1989).
4. A. M. Kellerer, Chord-length distributions and related quantities for spheroids. Radiat. Res. **98**, 425-437 (1984).
5. L. A. Santaló, en Lecture Notes in Biomathematics: proceedings of "Geometrical Probability and Biological Structures: Buffon's 200th Anniversary", Paris, 1977, editado por R. E. Miles y J. Serra, Springer-Verlag, NY (1978).

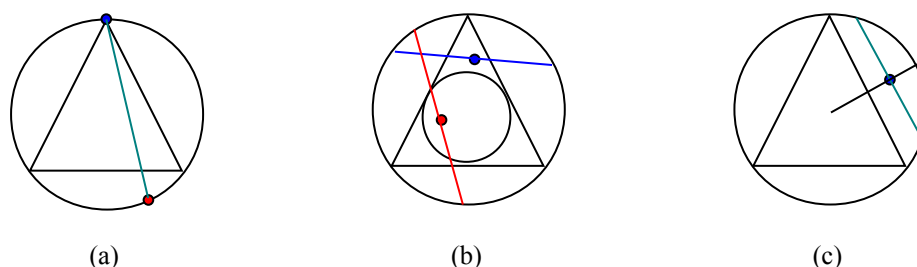
CAPÍTULO 6: DENSIDADES DE LONGITUD DE CUERDAS

La densidad de cuerdas es la distribución de longitudes que resulta de la intersección entre una figura o cuerpo con un campo de rectas infinitas aleatorias. Estas distribuciones son de interés en disciplinas tan diversas como estereología, ecología, física de reactores, microscopía, geología y microdosimetría, para mencionar sólo algunas.

Aleatoreidad o “randomness”

Paradoja de Bertrand y el concepto de aleatoreidad

La paradoja de Bertrand tiene su origen en el problema de encontrar la probabilidad de que una cuerda de un círculo exceda en longitud al lado de un triángulo equilátero inscrito en él (). Hay distintas maneras de calcularla. Una de ellas consiste en elegir con probabilidad uniforme dos puntos sobre la circunferencia, y trazar la cuerda que pasa por ellos. Si un vértice del triángulo se hace coincidir con uno de los puntos (la posición del triángulo dentro del círculo es arbitraria, y una rotación del mismo no cambia los resultados), el otro caerá en uno de los tres sectores circulares delimitados por los vértices del triángulo (ver Fig. 6.1a).



Figuras 6.1 a,b,y c. Paradoja de Bertrand.

En este caso, la probabilidad de que la cuerda sea mayor que el lado será $1/3$. Sin embargo, el problema también puede analizarse de la siguiente manera: consideremos el círculo que inscribe al triángulo y el círculo que está inscrito en él (ver Fig. 6.1b). Si seleccionamos un punto con probabilidad uniforme en la región del círculo mayor, y hacemos que ese punto sea el punto medio de la cuerda que pasa por él, sólo las cuerdas generadas por puntos interiores al círculo menor serán mayores que el lado. Como puede demostrarse que la relación de áreas es 4:1, la probabilidad de cuerdas mayores que el lado es $1/4$. Un tercer método posible consiste en seleccionar con probabilidad uniforme un radio del círculo (ver Fig. 6.1c). Si sobre ese radio seleccionamos también con probabilidad uniforme un punto, y por dicho punto hacemos pasar la cuerda perpendicular al radio, observamos que si el punto estaba en

la mitad más externa del radio, la cuerda es menor al lado y viceversa, y entonces la probabilidad de una cuerda mayor que el lado es $1/2$. Obviamente, la paradoja estriba en haber obtenido diferentes resultados para la probabilidad. Entonces: ¿cuál es el correcto? La respuesta es que todos lo son, ya que fueron obtenidos “muestreando” el espacio de sucesos de diferentes maneras.

El concepto de aleatoriedad es clave para la obtención de medidas en probabilidades geométricas y juega un papel central en el campo de la microdosimetría, de la estereología y en muchas otras ramas de las ciencias. Las cantidades resultantes deberán llevar asociadas la manera en que fueron obtenidas.

Es de destacar que, de los tres resultados, sólo el último es el único que, desde el punto de vista de la geometría integral, conduce a cantidades invariantes frente a movimientos rígidos en el plano (la selección de la cuerda en la figura 1-c está asociada a la densidad $dG = dp \wedge d\phi$, Cap. 5).

Diferentes tipos de aleatoriedad

Existen diferentes tipos de aleatoriedad asociados con la intersección entre rectas y un cuerpo convexo K . Coleman () ha definido 5 clases, las cuales serán presentadas en lo que sigue, más una sexta adicional en último lugar. Estas distintas clases están relacionadas con los casos planteados en el capítulo 5 (*Distintas maneras de calcular la cuerda media para un conjunto convexo*). Las tres primeras describen la distribución de cuerdas del cuerpo convexo bajo distintos tipos de aleatoriedad, las dos siguientes son casos especiales de relevancia en diferentes contextos, no siendo en sí distribuciones de cuerdas, sino más bien de segmentos, con un extremo o ambos que pertenecen al interior del cuerpo. La última presentada, si bien es de cuerdas, se la ubica aparte por no existir una relación analítica conocida entre ella y las demás. Las cinco primeras pueden ser derivadas unas de otras.

Distribuciones isotrópicas: μ -randomness

Una distribución isotrópica uniforme (subíndice μ) surge de la intersección del cuerpo convexo con un campo isotrópico de rectas infinitas. Es el tipo de aleatoriedad establecida en geometría integral, que asegura la invariancia de las medidas y densidades frente a movimientos rígidos. La densidad de cuerdas se simboliza como $f_{\mu}(x)$.

Distribuciones pesadas: ν -randomness

Surge cuando un punto es elegido al azar dentro del cuerpo y por ese punto se hace pasar una recta infinita con orientación no preferencial (isotrópica). La densidad de cuerdas obtenida por su intersección con el cuerpo convexo se simboliza como $f_{\nu}(x)$.

Distribuciones por 2 puntos: λ -randomness

Es la que se obtiene seleccionando con probabilidad uniforme e independientemente dos puntos en el interior de K , haciendo pasar por ellos una recta. La densidad de cuerdas correspondiente se escribe como $f_i(x)$.

Distribuciones de rayos: i -randomness

Es la distribución de longitudes que surge de “emisiones” de rayos o semirrectas que parten de un punto elegido con probabilidad uniforme dentro de K , con dirección no preferencial. Se la escribe como $f_i(x)$. También es llamada “aleatoreidad por fuentes internas”.

Distribuciones de distancias entre pares de puntos

Es la distribución de distancias entre pares de puntos elegidos independientemente y con probabilidad uniforme dentro de K . En otros contextos, es equivalente a la función correlación de distancias. Se la nota como $f_p(x)$.

Distribuciones en superficie: S -randomness

Es la distribución de cuerdas que surge de la intersección entre K y una semirrecta con origen en un punto de la superficie de K , con orientación no preferencial. Se la escribe como $f_s(x)$.

Relaciones entre las distintas distribuciones

Funciones de densidad de probabilidad para la longitud

Por simplicidad, mostraremos las relaciones entre las distintas densidades de longitudes, para 2 y 3 dimensiones, si bien las relaciones son válidas para E_n , el espacio euclidiano n -dimensional.

Las relaciones entre las densidades μ , ν y λ son ():

$$f_\mu(x) = ax^{-1}f_\nu(x) = bx^{-m}f_i(x),$$

siendo en E_3 ,

$$a = 4V/S, \quad b = 12V^2/\pi S, \quad m = 4,$$

y en E_2 ,

$$a = \pi F/L, \quad b = 3F^2/L, \quad m = 3,$$

donde x es la longitud (cuerda o segmento), V es el volumen y S la superficie del cuerpo en E_3 , y F y L son el área y el perímetro de la figura en E_2 . En el caso de las densidades i y μ :

$$f_i(x) = F_\mu(x)/a,$$

y para distribuciones de distancias entre pares de puntos:

$$f_p(x) = \begin{cases} 4\pi x^2 F_i(x)/V & \text{en } E_3 \\ 2\pi x F_i(x)/F & \text{en } E_2 \end{cases}$$

donde $F(x)$ es la distribución acumulada de $f(x)$.

Relaciones entre los momentos

Las expresiones , y permiten fácilmente encontrar la relación entre los momentos de las distintas distribuciones:

$$\begin{aligned} \mu_k &= aV_{k-1} = b\lambda_{k-m}, & k \geq -1 \\ \mu_k &= kai_{k-1}, & k \geq 1 \\ p_k &= \frac{\pi S}{V^2(k+3)(k+4)} \mu_{k+4}, & k \geq -2 \quad (E_3), \\ p_k &= \frac{2L}{F^2(k+2)(k+3)} \mu_{k+3}, & k \geq -1 \quad (E_2) \end{aligned}$$

donde a, b y m corresponden a las ecuaciones y .

De estas relaciones se pueden obtener algunas identidades importantes. En E_3 :

$$\mu_1 = 4V/S, \mu_4 = 12V^2/\pi S, \frac{4\pi}{3}i_3 = V,$$

y en E_2 :

$$\mu_1 = \pi F/L, \mu_3 = 3F^2/L, \pi i_2 = F.$$

Las expresiones del primer momento son casos especiales de la fórmula de Cauchy, válida para $E_n, n > 1$:

$$\mu_1 = (n-1) \sqrt{\pi} \frac{\Gamma[(n-1)/2]}{\Gamma(n/2)} \frac{V(K)}{S(K)},$$

donde n es la dimensión del espacio, Γ es la función gamma de Euler, y $V(K)$ y $S(K)$ son el volumen y la superficie del cuerpo convexo K en E_n . En $E_2, V(K)$ y $S(K)$ pasan a ser el área y el perímetro de K (una figura convexa plana).

Es posible demostrar () que para un cuerpo no convexo o reentrante, la cuerda media es $4V/S^*$ donde S^* es el área de la envolvente convexa del cuerpo. También (), que la fórmula es válida para cuerpos no convexos con interiores vacíos, donde V es el volumen total, excluyendo los interiores, y S es la superficie total, incluyendo las superficies de los interiores.

Las ecuaciones y permiten obtener el volumen (o área) y la superficie (o perímetro) del cuerpo K conociendo los momentos de su densidad de cuerdas. En E_3 :

$$V = \frac{\pi}{3} \frac{\mu_4}{\mu_1}, S = \frac{4\pi}{3} \frac{\mu_4}{\mu_1^2}$$

y en E_2

$$F = \frac{\pi}{3} \frac{\mu_3}{\mu_1}, \quad L = \frac{\pi^2}{3} \frac{\mu_3}{\mu_1^2}.$$

Distribuciones para una esfera y un círculo

La forma esférica es de suma importancia en microdosimetría (). Esta es la forma típica de las cavidades detectoras utilizadas en técnicas experimentales de medición de espectros microdosimétricos, simulando la deposición de energía en sitios microscópicos. Desde un punto de vista teórico, permite obtener una primera aproximación al comportamiento de las variables microdosimétricas. Además en muchos modelos, asumir una determinada forma es irrelevante. La forma esférica tiene por otro lado distribuciones que desde el punto de vista analítico son fácilmente manejables, sin necesidad de incurrir a métodos numéricos para la solución de sus integrales.

El círculo (si bien sus distribuciones no tienen la simplicidad de las correspondientes a una esfera) es obviamente la forma más simple en casos bidimensionales, y dado que una gran proporción del modelado microdosimétrico de estructuras celulares relevantes se realiza a partir del análisis directo de imágenes de microscopio, es la forma apropiada para el testeo de métodos estadísticos que intenten extraer información probabilística de dichas imágenes. La tabla 6.1 muestra las distribuciones para ambas geometrías.

Tabla 6.1. Densidades de cuerdas de una esfera y de un círculo, para los distintos tipos de aleatoriedad.

Esfera de diámetro d	Círculo de diámetro d^a
$f_\mu(x) = 2x/d^2$	$f_\mu(x) = d^{-1}X/\sqrt{1-X^2}$
$f_v(x) = 3x^2/d^3$	$f_v(x) = 4(\pi d)^{-1}X^2/\sqrt{1-X^2}$
$f_\lambda(x) = 6x^5/d^6$	$f_\lambda(x) = 16(3\pi d)^{-1}X^4/\sqrt{1-X^2}$
$f_i(x) = 3/2d - 3x^2/2d^3$	$f_i(x) = 4(\pi d)^{-1}/\sqrt{1-X^2}$
$f_p(x) = \frac{24x^2}{d^3} \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3} \right)$	$f_p(x) = \frac{16}{\pi d} X \left[\cos^{-1}(X) - X\sqrt{1-X^2} \right]$

^a $X = x/d$

La figura 6.2 muestra las densidades para una esfera de diámetro unidad. Como puede observarse, las diferencias entre distintos métodos de muestreo del volumen para generar la densidad de cuerdas conducen a resultados muy diferentes y esto es una fuente potencial de errores cuando se modela un campo de trazas de partículas, si el tipo de aleatoriedad no es correctamente simulado.

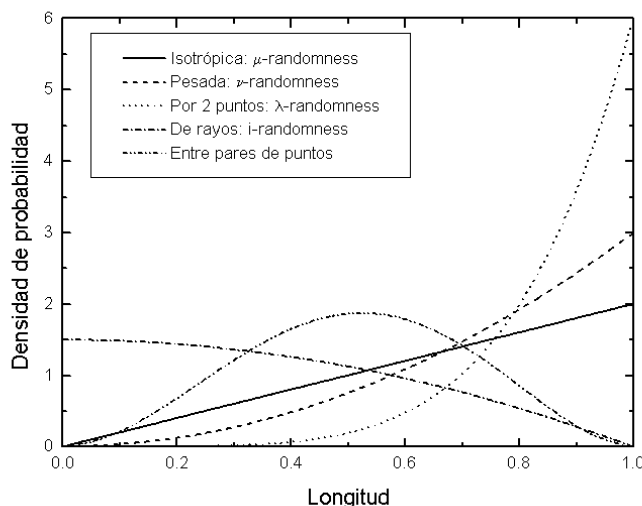


Figura 6.2. Densidades de probabilidad de cuerdas bajo diferentes tipos de aleatoriedad.

Momentos de $f_{\mu}(x)$ para una esfera de diámetro d

Los momentos de orden n de la distribución isotrópica de cuerdas, para una esfera de diámetro d , pueden escribirse como:

$$\mu_n = \frac{2}{n+2} d^n .$$

Distribución isotrópica para una elipse

La distribución isotrópica de cuerdas para el caso de una elipse de semiejes a y $b = ea$, no tiene una expresión resuelta en forma analítica, sino que queda expresada mediante la siguiente integral ():

$$f_{\mu}(x) = \frac{2e}{Cx^2} \int_{u_1}^{u_2} \frac{u^4 du}{\left[(u^2 - x^2/e^2)(x^2 - u^2)(a^2 - u^2) \right]^{1/2}},$$

donde $u_1 = x/e$, $u_2 = \min(x, a)$ y C es el perímetro de la elipse, que puede calcularse con ():

$$C = \pi (a + b) \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{1/2}{n} \right) h^n; \quad h = \left(\frac{a - b}{a + b} \right)^2 .$$

La figura 6.3 muestra las distribuciones de elipses (incluyendo la del círculo) obtenidas mediante un muestreo aleatorio, simulando una intersección isotrópica de rectas.

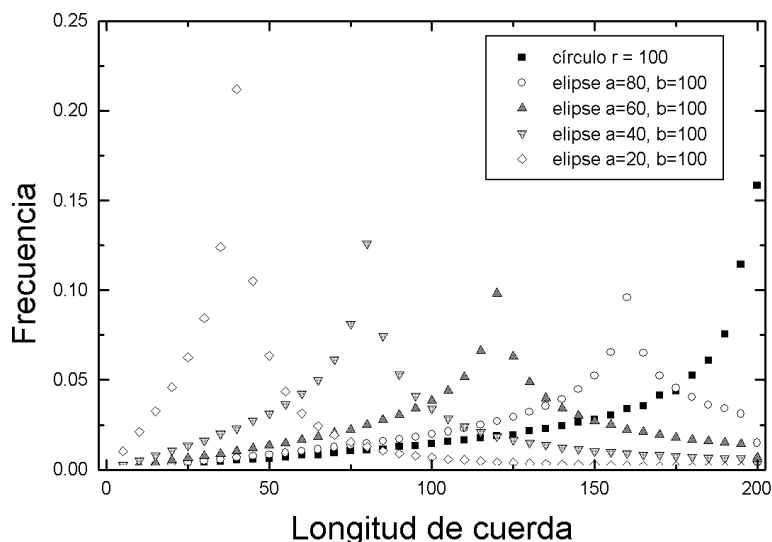


Figura 6.3. Densidades para elipses de distintas elongaciones.

Distribución de cuerdas isotrópica para un elipsoide de revolución (esferoide)

El caso de un esferoide prolado u oblado es fundamental en la microdosimetría aplicada a blancos biológicos sensibles a la radiación, tales como el núcleo de una célula. En la mayoría de los casos, es usual modelar el núcleo como un esferoide. Los núcleos de células *in vivo* tienden a ser más esféricos, salvo algunos casos como por ejemplo los núcleos de las células basales del epitelio que se asemejan a esferoides prolados. En el caso de cultivos celulares (*in vitro*), los núcleos tienden a la forma oblada (las células tienden a aplastarse sobre el sustrato sobre el que han crecido).

La densidad de cuerdas correspondiente a un esferoide de elongación e , se puede derivar de la densidad de una esfera aplicando una transformación equivalente a una compresión ($e < 1$) o expansión ($e > 1$) unidireccional (). El resultado para el caso isotrópico es:

$$f_{\mu}(x) = \frac{2X}{c_1 d} \left[c_2 + \frac{\varepsilon}{4(e^{-2} - 1)} \left\{ |X^{-2} - 1|^{\frac{1}{2}} \left(X^{-3} + \frac{3}{2} X^{-1} \right) + \frac{3}{2} ci(X^{-1}) \right\} \right],$$

donde $X = x/d$, d es la longitud del eje ecuatorial, $\varepsilon = |1 - e^2|^{\frac{1}{2}}$ es la excentricidad,

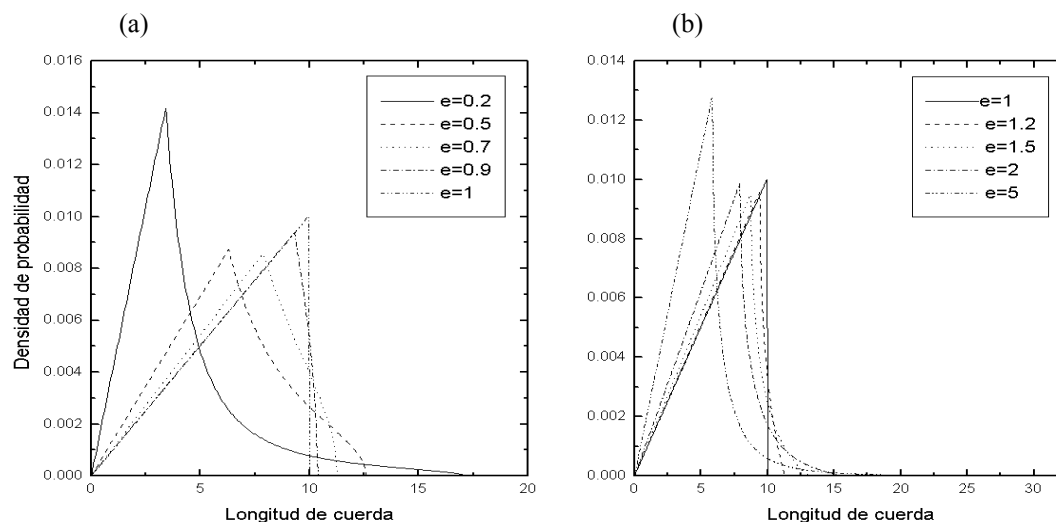
$$ci(z) = \begin{cases} \cos^{-1}(z), & 0 \leq z \leq 1 \\ \cosh^{-1}(z) = \ln \left[z + (z^2 - 1)^{\frac{1}{2}} \right], & z > 1 \end{cases}$$

y las constantes $c_1 = \frac{1}{2} + \frac{e^2}{2\varepsilon} ci(e^{-1})$ y $c_2 = \frac{1}{4e^2} + \frac{3}{4} c_1$.

La superficie, volumen y cuerda media del esferoide son, respectivamente

$$S = c_1 \pi d^2, V = \frac{\pi}{6} e d^3, \mu_1 = \frac{e}{c_1} \frac{2}{3} d,$$

que son, en otros términos, las expresiones (5.56) y (5.57). Cuando la elongación es 1, estas cantidades son las correspondientes a una esfera de diámetro d . Las figuras 6.4 a y b muestran las densidades de cuerdas isotrópicas de esferoides de distinta elongación, para $e < 1$ (fig. 6.4, a) y para $e > 1$ (fig. 6.4, b), e igual volumen que una esfera de diámetro 10. Como referencia, en ambas se ha incluido la densidad de la esfera ($e = 1$).



Figuras 6.4, a y b. Densidades de cuerdas para esferoides oblatos y prolados.

Los momentos de su densidad de cuerdas bajo aleatoriedad isotrópica, están dados por:

$$\mu_k = \frac{e_{k-4}}{e_{-4}} \frac{2}{k+2} d^k, \quad k \geq -1,$$

donde

$$e_j = \frac{\varepsilon}{1 - e^2} \int_e^1 \frac{z^{j+1}}{|1 - z^2|^{\frac{1}{2}}} dz.$$

Límites para la varianza relativa de la distribución de cuerdas de un cuerpo convexo

En el capítulo 5 hemos visto que existe una relación entre las medidas de las potencias de las cuerdas isotrópicas y las correspondientes potencias de las distancias entre pares de puntos, Ec. (5.29), para un cuerpo convexo en el espacio euclidiano n -dimensional. Por otro lado, Hadwiger (Ref. , p. 238) ha demostrado la siguiente desigualdad:

$$S^2 \geq 2(n-1)(n-2)J_{-2},$$

donde S es el área superficial del cuerpo convexo. La igualdad vale sólo para la bola (esfera con interior no vacío). Para $n = 3$, y usando la expresión (5.29), se obtiene la siguiente desigualdad:

$$I_2 \leq S^2/4,$$

y dado que $\mu_m = I_m/I_0$, la varianza de la densidad de cuerdas isotrópica queda acotada superiormente:

$$V(\sigma) = I_2/I_0 - (I_1/I_0)^2 = \mu_2 - \mu_1^2 \leq \frac{S}{2\pi} - \frac{16V^2}{S^2}.$$

Idem para la varianza relativa:

$$v^2(\sigma) = \frac{\mu_2 - \mu_1^2}{\mu_1^2} \leq \frac{S^3}{32\pi V^2} - 1.$$

Existen también otras desigualdades conocidas para las integrales I_m , entre las cuales usaremos la siguiente (Ref. , p. 238), para $n = 3$:

$$8I_0^3 - 9\pi^2 I_1^2 \geq 0,$$

donde la igualdad se verifica sólo para la bola. Así, es posible ver que $\mu_1^2 \leq 4S/9\pi$. Entonces:

$$\mu_2 - \frac{4S}{9\pi} \leq V(\sigma).$$

En consecuencia, la varianza relativa de las cuerdas isotrópicas de un conjunto convexo queda acotada superior e inferiormente:

$$\mu_2 - \frac{4S}{9\pi} \leq v^2(\sigma) \leq \frac{S^3}{32\pi V^2} - 1$$

y dado que el signo igual es válido para la bola, su varianza relativa coincide con las cotas inferior y superior, y vale 0.125. La figura 6.5 muestra la varianza relativa de un esferoide y sus cotas superior e inferior, en función de la elongación e .

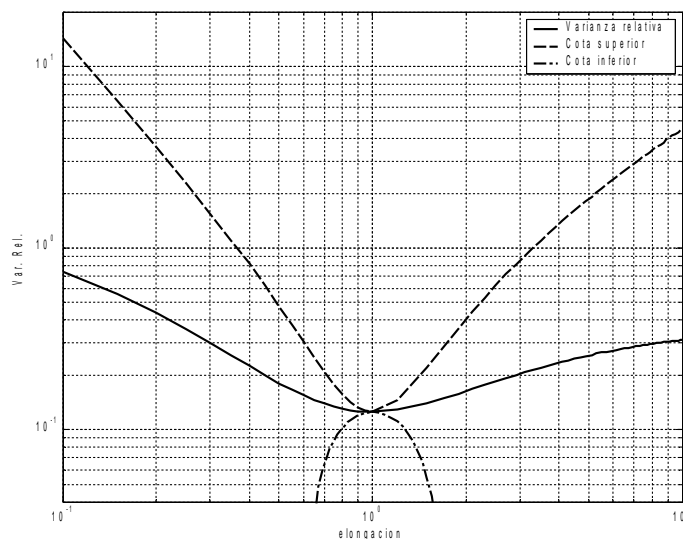


Figura 6.5. Varianza relativa de un esferoide y sus cotas superior e inferior, en función de la elongación.

Las tres curvas coinciden para $e = 1$ (bola). Se cree, si bien no está demostrado, que la varianza relativa de la densidad de cuerdas de cuerpos convexos es mínima para la forma esférica ().

Otros resultados importantes

Relación geométrica entre la distribución μ y la S

Coleman () ha demostrado que las cuerdas de un cuerpo convexo K son del tipo μ si al ser extendidas, constituyen cuerdas del tipo S de una esfera de gran radio, teniendo a K cerca de su centro. Este resultado es de suma importancia ya que permite, por ejemplo, ahorrar recursos computacionales cuando se necesita exponer un cuerpo a un campo de líneas isotrópicas. Dado que en la simulación se muestrea un punto de una recta (y una dirección aleatoria definiendo su orientación) en un espacio finito, dependiendo de la relación entre ese espacio y las dimensiones del cuerpo, las cuerdas generadas serán “más isotrópicas” (del tipo μ), si el espacio se hace muy grande en comparación con las dimensiones del cuerpo. Pero la probabilidad de intersectar al cuerpo se hace cada vez más pequeña, aumentando mucho el tiempo de cálculo. Si se tiene en cuenta el resultado de Coleman, basta con rodear al cuerpo con una esfera y generar rectas que parten de puntos elegidos uniformemente sobre ésta, y ángulos θ y φ respecto de los diámetros que pasan por dichos puntos, con densidad $\sin\theta d\theta d\varphi$.

La estereología y el estimador insesgado del volumen

La estereología es el conjunto de métodos matemáticos que relacionan parámetros tridimensionales, que definen una estructura, con mediciones bidimensionales, obtenidas sobre *secciones* de dicha estructura ().

Los métodos estereológicos son probabilísticos por naturaleza: una estructura es seccionada al azar y las observaciones son hechas sobre una muestra aleatoria de secciones obtenidas por este procedimiento, mediante elementos geométricos (segmentos, rectas, grillas, etc) que son superpuestos con dicha muestra, usualmente al azar (). Es entonces natural reconocer cual es el entorno matemático propicio para la definición estricta de los métodos estereológicos: las probabilidades geométricas. Dentro de este marco matemático surgen también los requerimientos básicos para la aplicación de dichos métodos: la obtención de secciones aleatorias que resulten de cortar las estructuras a cualquier nivel y orientación, con igual probabilidad (secciones isotrópicas). Estos requerimientos son esencialmente los mismos que dan lugar a expresiones tales como la 5.4 (intersección entre dos conjuntos de curvas C y D rectificables en el plano).

El conjunto de herramientas básicas de la estereología lo constituyen los estimadores insesgados del número, altura, área y volumen de las partículas a estudiar, sin hipótesis previas acerca de su forma.

Un estimador insesgado de particular interés es el del volumen de una partícula: $\pi / 3$ veces el valor medio del cubo de la longitud de la cuerda, resultante de la intersección de una recta isotrópica que pase por un punto aleatorio de la sección.

Formalmente ()

$$v_V = \frac{\pi}{3} \bar{l}^3.$$

Estrictamente, si la primera de las ecuaciones es convertida a través de la primera de las relaciones al tipo de aleatoriedad apropiada (V -randomness, rectas isotrópicas que pasan por un punto elegido al azar dentro del cuerpo) tenemos

$$V = \frac{\pi}{3} \frac{\mu_4}{\mu_1} = \frac{\pi}{3} v_3.$$

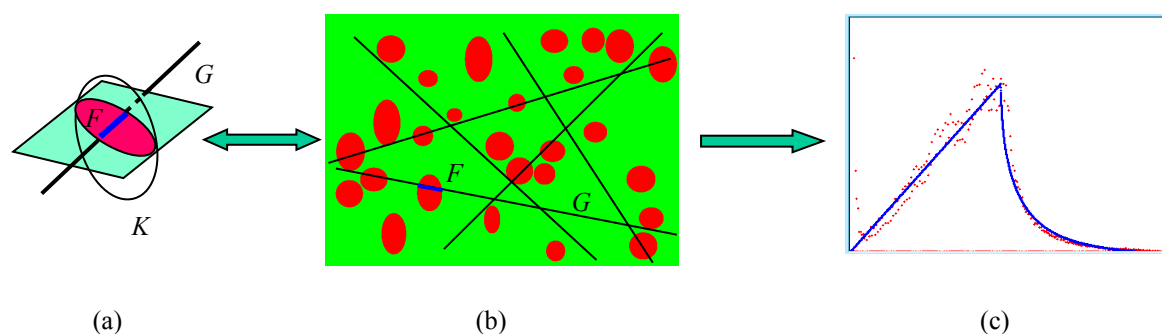
Lo llamativo es que es una relación válida en el espacio tridimensional, pero en estereología es aplicada sobre las secciones del cuerpo. La validez de esta relación estará dada no sólo por el muestreo de la imagen sino también por el método aplicado para la obtención de las secciones de la estructura a estudiar.

Referencias

1. H. Solomon, Geometric Probability. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pennsylvania (1978).
2. R. Coleman, Random paths through convex bodies, J. Appl. Prob., **6**, pp. 430-441 (1969).
3. A. M. Kellerer, Chord-length distributions and related quantities for spheroids, Radiat. Res., **98**, pp. 425–437 (1984).
4. A. Mazzolo et al., Properties of chord length distributions of nonconvex bodies, Journal of Mathematical Physics, **44** (12), pp. 6195-6208 (2003).
5. H. H. Rossi and M. Zaider, In Microdosimetry and its Applications, Springer, Berlin, Heidelberg and New York (1996).
6. E. W. Weisstein. "Gauss-Kummer Series." From MathWorld--A Wolfram Web Resource. <http://mathworld.wolfram.com/Gauss-KummerSeries.html>.
7. L. A. Santaló, Encyclopedia of Mathematics and its Applications, Vol. 1, Integral Geometry and Geometric Probability, Addison-Wesley, Reading, MA (1976).
8. A. M. Kellerer, Considerations on the random traversal of convex bodies and solutions for general cylinders, Radiat. Res., **47**, pp. 359–376 (1971).
9. H. J. G. Gundersen, Stereology of arbitrary particles, J. Microsc., **143**, pp. 3-45 (1986).
10. *Quantitative Methods in Morphology*, E. Weibel and H. Elias, eds., Springer-Verlag, NY (1967).

CAPÍTULO 7: EQUIVALENCIA ENTRE DISTRIBUCIONES DE CUERDAS OBTENIDAS EN SECCIONES PLANAS DE CUERPOS CONVEXOS

El objetivo es poder establecer relaciones que vinculen la distribución de cuerdas obtenida sobre secciones planas de un cuerpo convexo (resultantes de la intersección de un plano aleatorio con dicho cuerpo) con la distribución de cuerdas del propio cuerpo.



Figuras 7.1, a, b y c. Seccionamiento de un cuerpo con planos isotrópicos y obtención de la densidad de cuerdas a partir de sus secciones.

En la figura 7.1 (a) representamos un cuerpo convexo K (esferoide prolado) que es intersectado por un plano aleatorio y una recta G contenida en dicho plano, que genera una cuerda. A su vez, la sección F del cuerpo generada por el plano aleatorio es una de las secciones que se han dibujado en la imagen de la figura 7.1 (b), sobre la cual se van generando rectas que intersectan a una muestra de todas las posibles secciones del cuerpo. En la figura 7.1 (c) se observa la distribución de cuerdas obtenida por el muestreo en (b) (puntos rojos), luego de generar por simulación estocástica el proceso de intersección entre rectas y secciones junto con la distribución de cuerdas analítica del esferoide.

En este proceso, existen tres instancias (que pueden expresarse a través de densidades de probabilidad y probabilidades condicionales) asociadas con la generación de una cuerda de longitud l a partir de secciones del cuerpo:

- 1- determinar la densidad dF apropiada, en el sentido de la geometría integral, que describa el proceso por el cual se generan las secciones F , por intersección del cuerpo con planos aleatorios;
- 2- dadas las distintas secciones del cuerpo K , distribuidas en un plano auxiliar sin superponerse (figura 7.1 b), determinar la probabilidad de que una recta aleatoria G en el plano intersecte a una de ellas, $p(G \cap F|F)$. Si F es convexa y el campo de líneas isotrópico, $p(G \cap F|F)$ es proporcional a la *anchura media* (mean breath) de la sección, $E(\Delta) = L(F)/\pi$, siendo $L(F)$ el perímetro de F ;

3- dada una sección F del cuerpo original en el plano y una recta que la interseca, determinar la probabilidad de obtener una cuerda de longitud l , $p(l|G \cap F, F)$;

Se propone entonces que la densidad de cuerdas del cuerpo se exprese como la integral, sobre todas las secciones F pertenecientes al cuerpo K , del producto de las probabilidades condicionales mencionadas, (que estarán dadas por funciones de densidad de probabilidad), en el sentido del teorema de la probabilidad total:

$$f^K(l) = k \int_{F \in K} p(l|G \cap F, F) p(G \cap F|F) dF,$$

donde k es una constante de normalización.

Análisis para una esfera

Densidad invariante del proceso de generación de secciones

Si establecemos el origen de coordenadas en el centro de una esfera de diámetro d , es suficiente considerar por simetría un círculo mayor de la misma (figura 7.2), para la construcción de la densidad dF . Sobre un eje horizontal establecemos la distancia p desde el origen hasta el plano π , que genera la sección F (en gris).

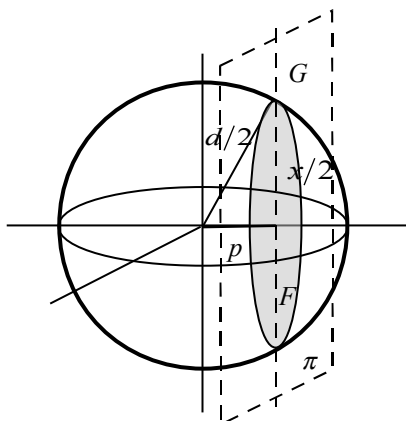


Figura 7.2. Construcción geométrica para la obtención de la densidad de secciones isotrópicas de una esfera.

El diámetro x de la sección F está relacionado con p por $4p^2 + x^2 = d^2$. La densidad positiva dF

$$dF = |dp| \wedge d\phi = \frac{2x}{\sqrt{d^2 - x^2}} dx \wedge d\phi,$$

es la densidad invariante para la recta G que determina el diámetro de la sección F . La integral de dF para todas las posibles secciones, es:

$$\int dF = \int_0^{2\pi} \int_0^d \frac{2x}{\sqrt{d^2 - x^2}} dx \wedge d\phi = 4\pi d.$$

Para describir entonces la densidad de probabilidad $f_d(x)$ de obtener una sección de diámetro x , por intersección con un plano isotrópico de una esfera de diámetro d , es

suficiente con tomar la parte dependiente de x , ya que la constante que surge de la parte angular es absorbida en la normalización. Finalmente:

$$f_d(x) dx = \frac{x dx}{d \sqrt{d^2 - x^2}}.$$

Esta densidad es también igual a la densidad de cuerdas de un círculo de diámetro d bajo μ -randomness (Ec. (6.13)). Los diámetros x de las secciones de una esfera de diámetro d son las cuerdas de un círculo de ese diámetro, como se puede apreciar en la construcción de la figura 7.2.

Densidad de probabilidad de cuerdas

La densidad de cuerdas de una esfera B de diámetro d , generada por la intersección de rectas isotrópicas en el espacio, es $2l/d^2$ (Ec. (6.12)). Veamos si podemos obtener este resultado aplicando .

La probabilidad de obtener una sección circular F_x con diámetro entre x y $x+dx$, por intersección de la esfera B con un plano aleatorio isotrópico en el espacio, está dada por la expresión . A su vez, dada la sección de diámetro x , ahora en el plano, la probabilidad de que una recta la interseque será proporcional a la sección transversal de la misma (su diámetro x), que coincide con su anchura media, L/π , con $L = \pi x$.

Finalmente, dada la sección circular F_x , la densidad de probabilidad de una cuerda de longitud entre l y $l+dl$, será (Ec. (6.13)):

$$f^{F_x}(l|F_x) dl = \frac{l}{x \sqrt{x^2 - l^2}} dl ,$$

donde $l \leq x \leq d$.

Vemos que la integración para todas las secciones de diámetro x , con $l \leq x \leq d$,

$$f^B(l) = k \int_l^d \frac{l}{x \sqrt{x^2 - l^2}} \cdot \frac{x}{d \sqrt{d^2 - x^2}} x dx = k \frac{l}{d} \left[-\frac{1}{2} \arcsin \left(\frac{l^2 + d^2 - 2x^2}{|l^2 - d^2|} \right) \right]_l^d = k \frac{\pi}{2} \frac{l}{d} ,$$

da un resultado proporcional a l . La constante k se evalúa normalizando a 1 la integral de $f^B(l)$ entre 0 y d , resultando ser $k = 4/\pi d$. Por lo tanto, la densidad de probabilidad de cuerdas de una esfera B de diámetro d , obtenida a partir de sus secciones es:

$$f^B(l) = \frac{2l}{d^2} ,$$

que coincide con la expresión 6.12.

Si bien esta equivalencia ha sido aquí demostrada sólo para una esfera, es posible que la expresión integral , que relaciona la densidad de cuerdas obtenida a partir de secciones isotrópicas y la densidad de cuerdas del cuerpo, se pueda expresar como la

integral del producto de las probabilidades mencionadas. En el caso de cuerpos no esféricos, las probabilidades de intersección del cuerpo con planos, o de las secciones con rectas dependerán de otras variables (por ejemplo angulares) las cuales deberán ser incluidas en la densidad dF y en las demás cantidades.

Valor esperado de la densidad de cuerdas

Según se vió en el capítulo 5, la cuerda media para un círculo de diámetro d es $\pi d/4$. Entonces, para una sección circular de diámetro x , el valor de la cuerda media es $\pi x/4$. Veamos si es posible obtener el valor esperado de la longitud de cuerdas de una esfera a partir de los valores medios de sus secciones, integrándolos sobre todas las secciones de una esfera de diámetro d . Además incluimos en la integral la probabilidad de intersección de la sección de diámetro x :

$$\begin{aligned} \mu_1^B &= \int_0^d p(G \cap F_x | F_x) \mu_1^{F_x} f^{F_x}(x) dx = \frac{4}{\pi d} \int_0^d x \frac{\pi x}{4} \frac{x}{d\sqrt{d^2 - x^2}} dx \\ &= \frac{1}{d^2} \left[\frac{(d^2 - x^2)^{3/2}}{3} - d^2 (d^2 - x^2)^{1/2} \right]_0^d = -\frac{1}{d^2} \left(\frac{1}{3} d^3 - d^3 \right) = \frac{2}{3} d \end{aligned}$$

Vemos que el resultado de esta expresión coincide con la cuerda media de una esfera de diámetro d .

Momentos de la densidad de cuerdas de un cuerpo convexo a partir de sus secciones

Integrando la expresión del lado izquierdo con la potencia n -ésima de l , obtenemos los momentos de orden n de la densidad de cuerdas del cuerpo K . Esa integración conduce a la siguiente expresión:

$$\int_{G \cap K \neq \emptyset} l^n f^K(l) dl = k \int_{F \in K} \left[\int_{G \cap F \neq \emptyset} l^n p(l | G \cap F, F) dl \right] p(G \cap F | F) dF$$

donde el corchete del lado derecho es el momento de orden n de la sección F . Entonces:

$$\mu_n^K = k \int_{F \in K} p(G \cap F | F) \mu_n^F dF = k \int_{F \in K} E(\Delta_F) \mu_n^F dF,$$

donde $E(\Delta_F)$ es la anchura media de la sección F . La constante k puede ser obtenida evaluando para $n = 0$:

$$k = \left[\int_{F \in K} E(\Delta_F) dF \right]^{-1}.$$

En la expresión , μ_n^K es el momento de orden n de la densidad de cuerdas del cuerpo convexo K , cuyas secciones bidimensionales F tienen momentos μ_n^F de orden n , y tanto el cuerpo como las secciones están sometidas a un campo isotrópico de rectas. A su vez, las secciones son obtenidas con un campo isotrópico de planos, de densidad invariante dF .

Si evaluamos para $n = 1$, y utilizamos el hecho de que $E(\Delta_F) = L(F)/\pi$ y que el primer momento de una sección convexa F es $\mu_1^F = \pi F/L(F)$ obtenemos:

$$\mu_1^K = k \int_{F \in K} \frac{L(F)}{\pi} \frac{\pi F}{L(F)} dF = k \int_{F \in K} F dF = k\bar{F},$$

o sea

$$k = \mu_1^K / \bar{F},$$

donde \bar{F} es el valor medio de las secciones F del cuerpo K , obtenidas en el sentido de la geometría integral. Combinando las expresiones y y dado que $\mu_1^K = 4V/S$ (Ec. 5.32), obtenemos:

$$\frac{\int_{F \in K} F dF}{\int_{F \in K} L(F) dF} = \frac{4V}{\pi S},$$

donde V y S son el volumen y la superficie de K , respectivamente.

En este punto, es conveniente recordar algunos de los resultados mostrados en el capítulo 5. Las integrales del numerador y del denominador de son, respectivamente, los valores medios del área y del perímetro de las secciones, los cuales se relacionan con el volumen, superficie y anchura media del cuerpo K , (Ecs. 5.54) es decir

$$\int F dF = V/E(\Delta), \quad \int L(F) dF = \pi S/4E(\Delta),$$

pudiendo verse inmediatamente que su cociente coincide con . La constante k es también igual a $4E(\Delta)/S = 2M/\pi S$ donde M es la integral de la curvatura media de K .

Relación entre las medidas de las cuerdas del cuerpo y las de sus secciones

Los momentos de orden n de una sección F , μ_n^F , están relacionados con las medidas de las cuerdas de F (Cap. 5) por

$$\mu_n^F = I_n^F / I_0^F,$$

donde I_n^F es la medida de la potencia n -ésima de las cuerdas que intersectan a la sección F . Dado que $I_0^F = L(F)$, el producto $E(\Delta_F) \mu_n^F$ es igual a I_n^F / π . Luego se puede escribir como:

$$\mu_n^K = \frac{4E(\Delta)}{\pi S} \int_{F \in K} I_n^F dF .$$

También puede escribirse relacionando las medidas I_n^K de K con las de sus secciones:

$$I_n^K = \frac{4E(\Delta) I_0^K}{\pi S} \int_{F \in K} I_n^F dF ,$$

Como $I_0^K = \pi S/2$ (Ref. , p. 238), entonces:

$$I_n^K = 2E(\Delta) \int_{F \in K} I_n^F dF .$$

En particular, para una esfera B de diámetro d , $E(\Delta) = d$, y usando la expresión (5.36):

$$I_n^B = 2d\pi j_n \int_0^d x^{n+1} \frac{x}{d\sqrt{d^2 - x^2}} dx = 2\pi d^{n+2} j_n j_{n+1} ,$$

se obtiene que

$$I_n^B = 2\pi d^{n+2} \frac{\sqrt{\pi} \Gamma\left(\frac{n+1}{2}\right)}{2 \Gamma\left(\frac{n+3}{2}\right)} \frac{\sqrt{\pi} \Gamma\left(\frac{n+3}{2}\right)}{2 \Gamma\left(\frac{n+2}{2}\right)} = \frac{\pi^2 d^{n+2}}{n+2} ,$$

que coincide con el resultado en la referencia , p. 238.

Esto último demuestra que, al menos para una esfera, es posible reconstruir la densidad de cuerdas isotrópica y todos sus momentos y medidas a partir de la integración de las mismas cantidades evaluadas sobre el conjunto de secciones. *Al presente, es una hipótesis planteada en este trabajo que las relaciones encontradas son aplicables a cuerpos convexos en general.*

Expresiones derivadas para otros tipos de aleatoriedad

Dadas las expresiones (6.6) es inmediato obtener las relaciones entre los momentos de las secciones y los del cuerpo, a partir de la expresión , que relacionaría a los momentos de distribuciones isotrópicas con los momentos de las densidades de longitud, para otros tipos de aleatoriedad.

Distribuciones pesadas: ν -randomness

Recordemos que la relación entre las distribuciones ν y μ es $\mu_k = a\nu_{k-1}$, con $a = \pi F/L$ en E_2 y $a = 4V/S$ en E_3 . Reemplazando en , tenemos:

$$\nu_n^K = \frac{1}{F} \int_{F \in K} F \nu_n^F dF .$$

Distribuciones por 2 puntos: λ -randomness

En este caso, la relación es $\mu_k = b\nu_{k-m}$, con $b = 3F^2/L$, $m = 3$ en E_2 , y $b = 12V^2/\pi S$, $m = 4$, en E_3 . El resultado es:

$$\lambda_n^K = \frac{1}{V\bar{F}} \int_{F \in K} F^2 \lambda_{n+1}^F dF .$$

Distribuciones de rayos: i -randomness

La relación a usar es $\mu_k = kai_{k-1}$, con $a = \pi F/L$ en E_2 y $a = 4V/S$ en E_3 . Entonces:

$$i_n^K = \frac{1}{\bar{F}} \int_{F \in K} F i_n^F dF .$$

Distribuciones de distancias entre pares de puntos

Si bien es posible utilizar las relaciones para los momentos entre las distribuciones μ y p , en este caso utilizaremos la relación existente entre las medidas I_m y J_m , dada por la Ec. (5.40). Reemplazando en resulta:

$$J_m^K = \frac{2V}{\bar{F}} \int_{F \in K} J_{m+1}^F dF .$$

Dado que los momentos de la densidad de distancias entre puntos se escriben como $p_m = J_m/J_0$ y que $J_0^K = I_4^K/6 = V^2$ y $J_0^F = I_3^F/3 = F^2$ (Ecs. (5.30), (5.31) y (5.34)), la expresión resultante para los momentos es:

$$p_m^K = \frac{2}{V\bar{F}} \int_{F \in K} F^2 p_{m+1}^F dF .$$

Segundo momento de la densidad de secciones

Las siguientes relaciones pueden ser deducidas tanto de la expresión como de . De las

expresiones (6.6) puede verse que $p_{-1}^K = \frac{\pi S \mu_3^K}{6V^2} = \frac{2\pi}{3V} \frac{\mu_3^K}{\mu_1^K}$. Entonces, para $m = -1$ en ,

resulta:

$$\frac{\pi}{3} \frac{\mu_3^K}{\mu_1^K} = \frac{\bar{F}^2}{\bar{F}} .$$

Esta relación es conocida como teorema de Crofton, presentada en la Enciclopedia Británica, 9^{na} ed., v. 19, en 1885 (). Dado que $\bar{F} = V/E(\Delta)$ y que $\mu_1^K = 4V/S$, entonces $\bar{F}^2 = \pi S \mu_3^K / 12E(\Delta)$, obteniéndose una relación que vincula la varianza (o la varianza relativa) de la densidad de secciones con los momentos de la densidad de cuerdas del cuerpo:

$$\frac{\text{Var}(F)}{\bar{F}^2} = \frac{\pi SE(\Delta)}{12V^2} \mu_3^K - 1$$

y dado que esta cantidad debe ser positiva, se obtiene una condición sobre el tercer momento del cuerpo:

$$\mu_3^K \geq \frac{12V^2}{\pi SE(\Delta)}.$$

Utilizando las expresiones (5.56) y (5.57), podemos ver que para un esferoide de elongación e ,

$$\frac{\text{Var}(F)}{\bar{F}^2} = \frac{3}{5} \frac{ci(e)}{\varepsilon} \left[e + \frac{ci(e)}{\varepsilon} \right] - 1,$$

donde ε es la excentricidad y $ci(e)$ está dada por la Ec. 6.26.

El resultado es independiente de las dimensiones del esferoide y alcanza su mínimo ($\text{Var}(F)/\bar{F}^2 = 0.2$) para una esfera. El siguiente gráfico muestra la dependencia de $\text{Var}(F)/\bar{F}^2$ con la elongación:

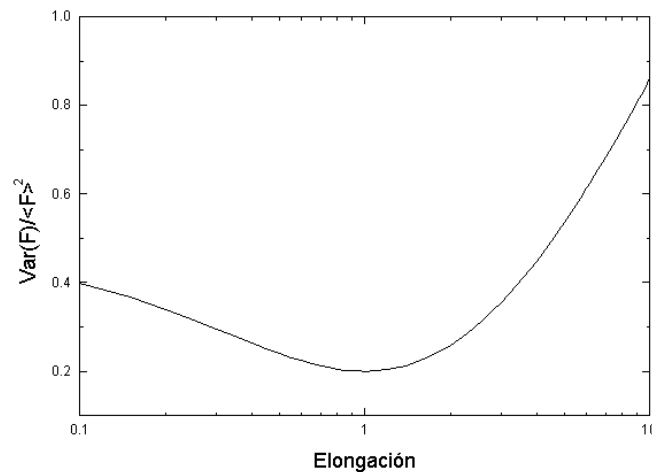


Figura 7.3. Varianza relativa de la densidad de secciones en función de la elongación del esferoide.

Resultados numéricos para esferoides

Generador de secciones

Con el objetivo de comprobar la validez y aplicabilidad de las relaciones propuestas, para la obtención de densidades y momentos de cuerpos a partir de sus secciones, se construyó un programa generador de secciones de esferoides. El programa básicamente determina la intersección con un plano aleatorio de un esferoide de semiejes $S_x = S_y$ y S_z , con elongación $e = S_z/S_y$.

El conjunto de puntos (x', y') que verifican

$$\frac{1}{S_y^2} \left[x'^2 + (y' \cos \theta + z'_x \sin \theta)^2 \right] + \frac{1}{S_z^2} (-y' \sin \theta + z'_x \cos \theta)^2 \leq 1,$$

representa una sección del esferoide, cuyo eje de simetría está orientado en z , obtenida por intersección con un plano paralelo al plano $x'y'$ del sistema rotado alrededor del eje x un ángulo θ . z'_x es la coordenada z' del plano. La figura 7.4 ilustra el problema:

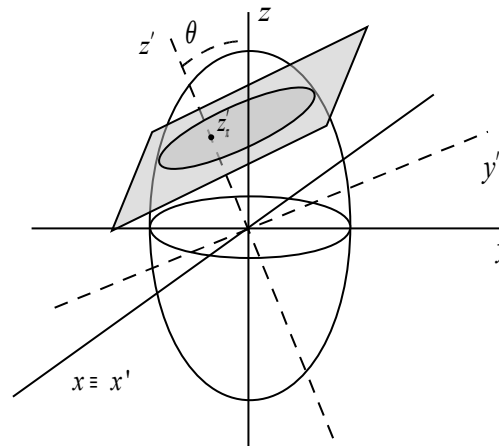


Figura 7.4. Seccionamiento de un esferoide con un plano isotrópico.

Dada la simetría del esferoide y del plano, es suficiente con generar una única rotación para representar todas las posibles orientaciones del plano, el cual a su vez es trasladado en un eje perpendicular al de la rotación para generar todas las posibles intersecciones. La coordenada del plano es mostrada uniformemente en el intervalo $[-z_0, z_0]$, donde $z_0 = \max\{S_y, S_z\}$ y el ángulo θ tal que su seno es muestreado uniformemente entre -1 y 1 (la densidad invariante es proporcional a $\sin \theta d\theta$).

Una vez obtenida la sección, ésta es ubicada sobre un plano en una posición al azar, sin superponerse con las demás secciones. Este proceso genera una imagen compuesta por secciones de un esferoide, “simulando” una imagen de microscopio de un tejido cuyas células poseen núcleos esferoidales, que ha sido obtenida por un proceso tal que represente el seccionamiento isotrópico de los mismos. La figura 7.5 representa una de estas imágenes correspondiente a un esferoide prolado de $e=1.5$, con $S_x = S_y = 20$ píxeles y $S_z = 30$ píxeles (la imagen real tiene dimensiones de 97.9 cm x 55.56 cm y contiene 1452 secciones).

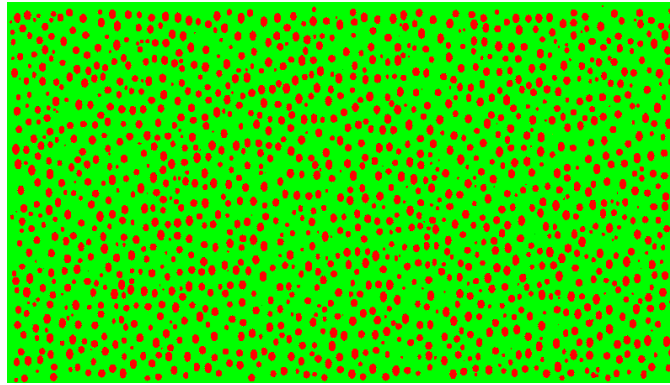
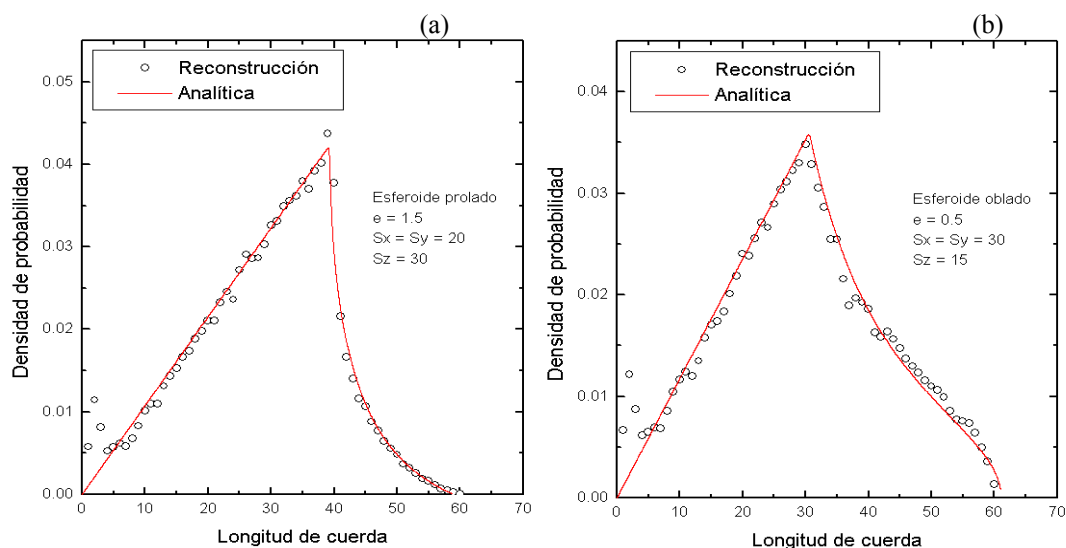


Figura 7.5. Imagen de un conjunto de secciones isotrópicas de un esferoide.

Análisis de las imágenes y reconstrucción de la densidad de cuerdas

Otra parte del programa genera rectas con distribución isotrópica sobre la imagen y determina la distribución de intersecciones. Las rectas son generadas seleccionando al azar un punto sobre la imagen y una dirección al azar. Si el punto cae dentro de una sección, el segmento inicial de la recta generada en dicho punto que intersecciona a la mencionada sección es ignorado (ya que correspondería a una aleatoriedad del tipo i) y las cuerdas comienzan a evaluarse a partir de la siguiente intersección. De esta manera, si bien en realidad estamos generando “semirrectas”, esto hace que el muestreo de la imagen sea del tipo correcto (rectas infinitas e isotrópicas). Cuando la recta alcanza uno de los bordes de la imagen, reaparece por el borde opuesto, simulando condiciones de contorno periódicas. Sin estas condiciones, las secciones cercanas a los bordes no estarían siendo muestreadas con la misma frecuencia que las más cercanas al centro. Se asume que con una repetición del pasaje de la misma recta por la imagen se está cerca de esta condición. De esta manera el tiempo de ejecución no es excesivamente largo. Este mismo programa es utilizado para la obtención de densidades de cuerdas en cortes histológicos (Capítulo 8).

En las siguientes figuras se observa el resultado de la reconstrucción de la densidad de cuerdas de dos esferoides, uno prolado ($e = 1.5$), de semiejes $S_x = S_y = 20$ píxeles y $S_z = 30$ píxeles (Fig. 7.6-a) (donde la imagen de secciones es la figura anterior), y



otro oblado ($e=0.5$) con $S_x = S_y = 30$ píxeles y $S_z = 15$ píxeles (Fig. 7.6-b), y la superposición de las correspondientes densidades analíticas.

Figuras 7.6 a y b. Reconstrucción de densidades de cuerdas a partir de secciones de esferoides.

Es posible observar un efecto inherente al hecho de utilizar imágenes compuestas por píxeles: a longitudes de cuerda del orden de entre 1 y 4 píxeles, se observa un pico artificial que no corresponde al cuerpo simulado, y este pico se origina en trazas tangenciales por los contornos de las secciones. Salvo este efecto, cuya contribución relativa es menor cuanto mayor sean las secciones, vemos que el método de reconstrucción de densidad de cuerdas a partir de secciones isotrópicas se verifica para un cuerpo convexo de geometría no esférica.

En la figura 7.7 se observa la reconstrucción por secciones de la densidad de cuerdas de dos esferoides, uno prolado y otro oblado, cuyas secciones han sido “mezcladas” en la misma imagen. Las secciones fueron generadas por el mismo método, para un esferoide prolado de semiejes $S_x = S_y = 20$ píxeles y $S_z = 30$ píxeles y otro oblado de semiejes $S_x = S_y = 20$ píxeles y $S_z = 10$ píxeles.

En la generación de la imagen se agregó una proporción distinta de las secciones de cada esferoide, de manera de “simular” una imagen con dos tipos de núcleos de células distintos (podrían ser, por ejemplo, células en distinta fase del ciclo reproductivo). En este caso, el número de secciones del esferoide oblado era 1.6 veces mayor que el del prolado. El ajuste de las dos distribuciones se hizo dándoles un peso relativo que es exactamente la relación entre secciones de cada esferoide.

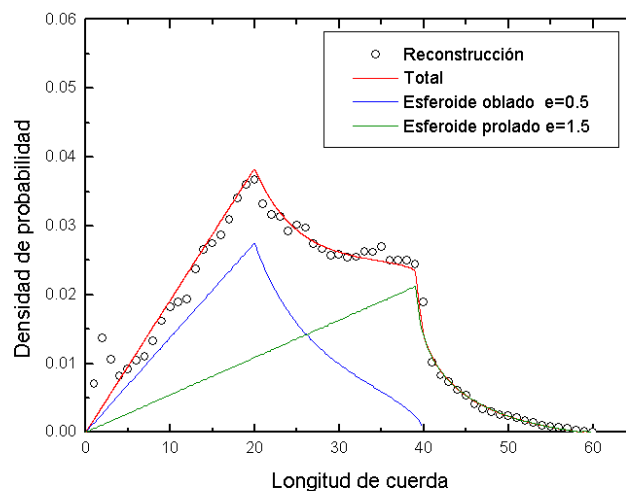


Figura 7.7. Reconstrucción de densidades de cuerdas a partir de secciones intermezcladas de un esferoide prolado y uno oblado.

Varianza relativa de las secciones de un esferoide

Utilizando el programa generador de secciones, se pueden obtener los valores de $\overline{F^2}$ y \overline{F} para distintas elongaciones, y con ellos construir la varianza relativa del conjunto de secciones. La figura 7.8 muestra algunos valores obtenidos para esferoides oblatos y prolados, y la correspondiente curva teórica, dada por .

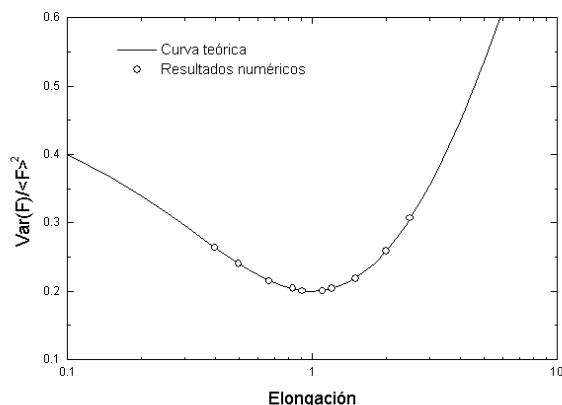


Figura 7.8. Comparación entre el resultado teórico y la simulación para la varianza relativa de secciones de un esferoide, en función de su elongación.

Finalmente, para tener una idea de cuantas secciones son necesarias para estimar el error de la reconstrucción, se ha calculado la evolución de las diferencias relativas porcentuales (*medido-teórico*)/teórico(%) de $\overline{F^2}/\overline{F}$ y de la varianza relativa de F , según el número de secciones utilizadas (Fig. 7.9). Se han realizado simulaciones del seccionamiento de una esfera, de un elipsoide oblatado ($e = 0.5$) y de uno prolado ($e = 2$), de iguales volúmenes, en función del número de secciones que se van generando. El área promedio de las secciones es aproximadamente de 200 píxeles.

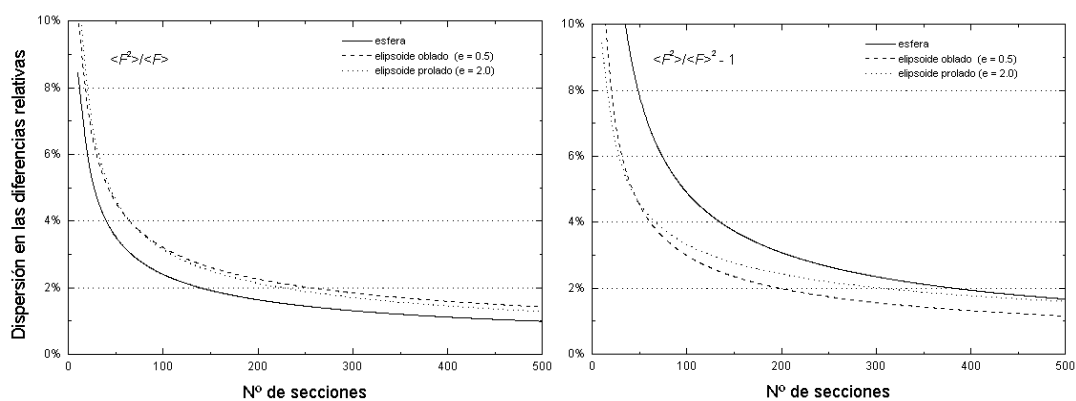


Figura 7.9. Evolución de las diferencias relativas porcentuales de la cantidad $\overline{F^2}/\overline{F}$ (izquierda) y de la varianza relativa de F (derecha) en función del número de secciones utilizadas en una simulación del proceso de seccionamiento, para una esfera y dos esferoides.

Vemos que es suficiente con tener 50 o más secciones para que las diferencias relativas pasen a ser menores que el 10%, y menores al 5% con aproximadamente 100 secciones o más.

Referencias

1. L. A. Santaló, Encyclopedia of Mathematics and its Applications, Vol. 1, Integral Geometry and Geometric Probability, Addison-Wesley, Reading, MA (1976).
2. G. J. Lyman, Mathematical Geology, **35** (1) (2003)

CAPÍTULO 8: UTILIZACIÓN DE IMÁGENES DE MICROSCOPIO PARA LA OBTENCIÓN DE DENSIDADES DE CUERDAS

Este capítulo describe algunos análisis realizados sobre imágenes de microscopio de distintos tejidos de interés, con el objetivo de extraer de ellas la información geométrica de los núcleos, en términos de densidades de cuerdas y de secciones.

En el capítulo 7 hemos propuesto que es posible obtener una densidad de cuerdas en el caso de una imagen de microscopio de secciones de núcleos celulares, generando rectas con los mismos requerimientos de isotropía y uniformidad, y contabilizando las intersecciones de éstas con las secciones. Dichas secciones deben a su vez representar un muestreo isotrópico de los núcleos de la población celular. El corte del preparado de microscopía no debe seguir ninguna orientación preferencial, y la propia población no debe tener una estructura que presente un ordenamiento anisotrópico de sus células. Si esto es así (como puede ocurrir en el caso de una muestra de células basales de piel) deben en teoría realizarse cortes en planos al azar y analizar entonces una cantidad suficiente de éstos para asegurar isotropía.

Estos no son ni más ni menos que los requerimientos de cualquier análisis estereológico de una estructura ().

Asumiendo que tenemos una imagen que satisface estos requisitos, una manera de evitar que secciones de núcleos cercanas al borde de la imagen queden submuestreadas es dar condiciones de contorno cuasi-periódicas al muestreo, es decir, rectas que escapan por un lado de la imagen reentran por el lado opuesto. Asumimos en este trabajo que es suficiente con repetir el pasaje por los bordes hasta 2 veces.

Análisis de las imágenes

El primer objetivo es obtener una imagen binaria (blanco y negro) en donde la región de interés es el conjunto de núcleos de la células. Luego de varias etapas de procesamiento de la imagen (ver Apéndice 2), que incluyen la sustracción del fondo (el cual puede ser desparejo debido a la iluminación no uniforme del preparado), filtrado, realzado de bordes (), segmentado múltiple y posterior transformación en una imagen binaria, se realiza una serie de operaciones con macros del programa ImageJ (), tales como erosión (eliminando píxeles aislados), dilatación y rellenado de agujeros.

Finalmente, puede ser necesaria una inspección visual de la imagen para descartar estructuras no deseadas (núcleos superpuestos, estructuras parciales, etc.) y agregar algunos núcleos que no puedan ser identificados computacionalmente.

Primer caso: glioblastoma en cerebro de rata

La siguiente es una sección histológica de un cerebro de rata Fischer () implantado con células tumorales F-98, una línea tumoral de glioma indiferenciado (GB) de ratas Fischer (cortesía de la Dra. Amanda Schwint, UA. Radiobiología, CAC, CNEA). La escala es de 0.277 micrones/píxel.

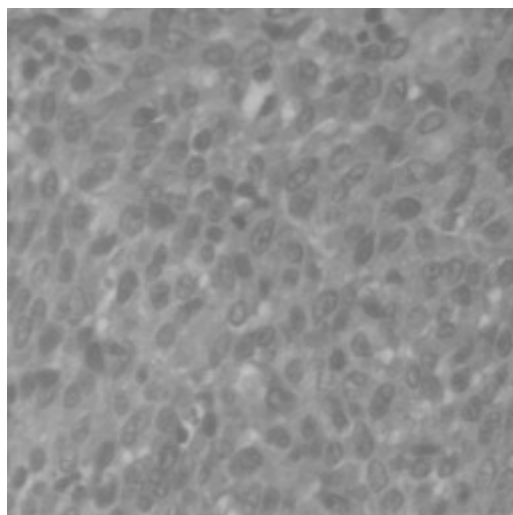


Figura 8.1. Sección histológica de un cerebro de rata Fischer implantado con células tumorales F-98. El tumor corresponde a un Glioblastoma de alto grado, con gran cantidad de células mitóticas.

La figura 8.2 muestra la imagen binaria segmentada y su superposición con la original, mostrando las 152 secciones que fueron seleccionadas.

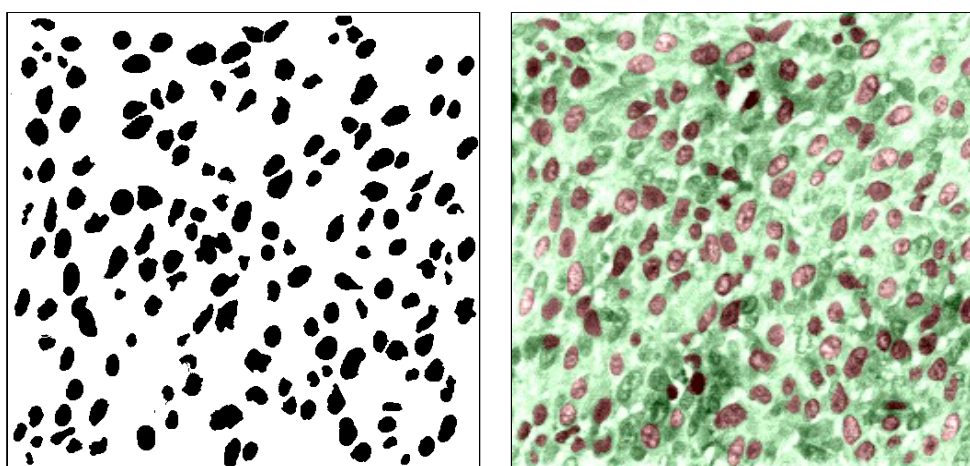


Figura 8.2. Imagen binaria y su superposición con la imagen original (realzada) que muestra aquellos núcleos de GB que fueron segmentados.

La figura 8.3 muestra la distribución de cuerdas obtenida por muestreo aleatorio sobre la imagen binaria.

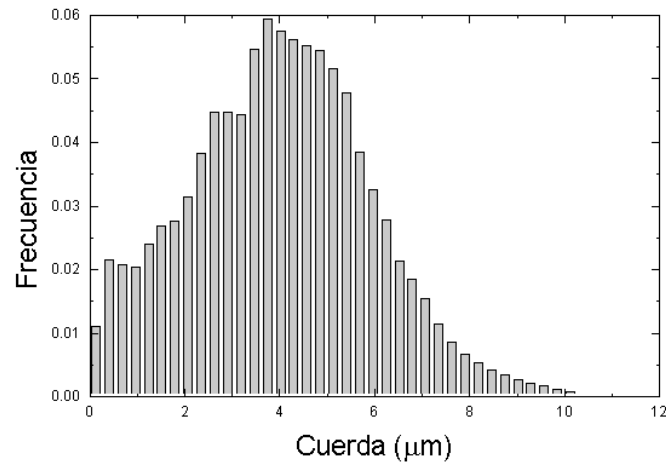


Figura 8.3. Distribución de cuerdas obtenida sobre las secciones de núcleos de GB.

Se supone que la distribución obtenida corresponde a un volumen “representativo” de los núcleos seccionados en la preparación de microscopio. La cuerda media de dicho volumen, para GB, resulta ser de 4.03 micrones y la varianza relativa es de 0.231. Utilizando los momentos de orden 1 y 4 (ver Cap. 6, Ecs. (6.10)) se obtiene como resultado que el volumen y área superficial estimados son, respectivamente, de $182 \mu m^3$ y de $180.6 \mu m^2$. El esferoide que mejor aproxima todos estos valores es prolado, y tiene una elongación de 2.8. Sus dimensiones son 13.9 micrones de eje mayor y 4.9 micrones de eje menor. La figura 8.4 muestra la densidad de cuerdas de dicho esferoide superpuesta con la distribución obtenida.

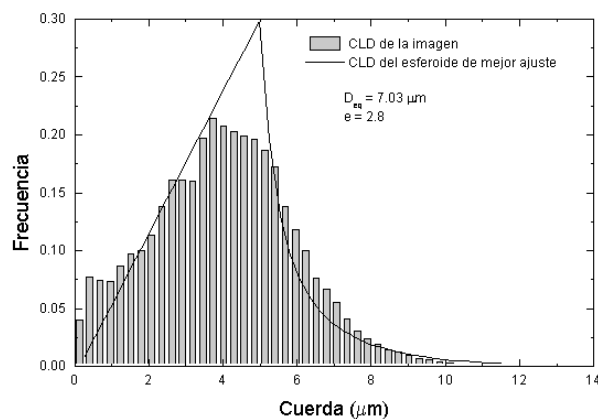


Figura 8.4. Distribuciones de cuerdas de los núcleos de GB y del esferoide que mejor ajusta, normalizadas a 1.

También puede intentarse modelar la distribución con más de un esferoide, como se ilustra en la figura 8.5. En este caso, se utilizaron dos esferoides, de diámetros equivalentes de 5 y 7 micrones (de esferas de igual volumen que los esferoides) y elongación 2 en ambos casos. Los pesos relativos fueron de 1/4 y 3/4. La cuerda media pesada resultante es de 4.11 micrones.

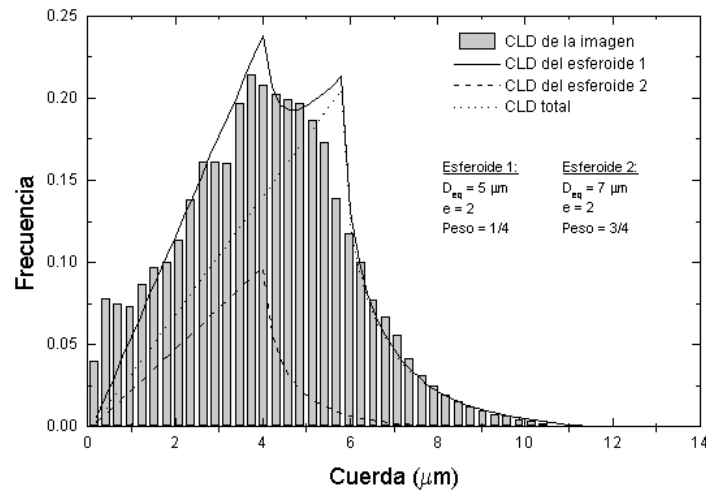


Figura 8.5. Ajuste de la densidad de cuerdas de GB con dos esferoides prolados, de diámetros equivalentes de 5 y 7 micrones.

Si estos esferoides se corresponden o no con dos poblaciones de núcleos distintas es algo que debe analizarse desde el punto de vista histológico. La intención de este ajuste es sólo demostrar que existe esa posibilidad. Esto es potencialmente útil si se quiere luego asociar a cada población con una radiosensibilidad diferente, o en el caso de BNCT, una acumulación del compuesto borado distinta.

La distribución de áreas de las secciones puede obtenerse analizando la imagen binaria con el menú “Analyze particles” del ImageJ ().

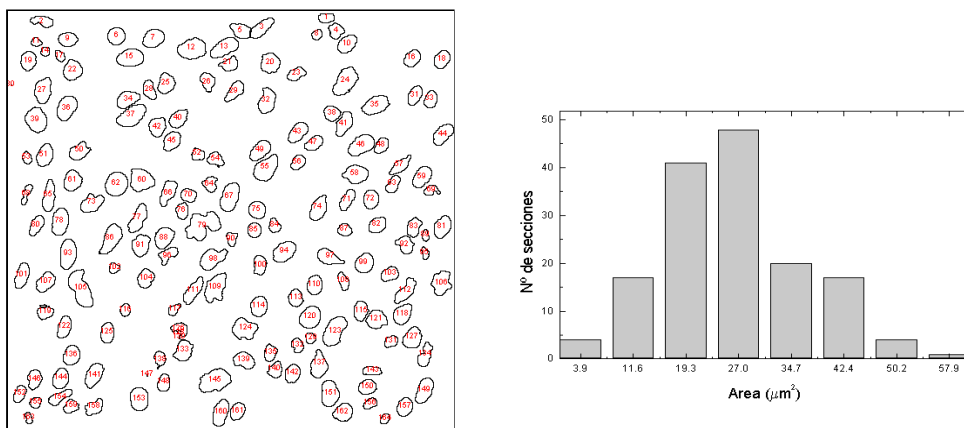


Figura 8.6. Secciones analizadas de GB y su distribución de áreas.

Basicamente la subrutina del ImageJ recorre la imagen, y cuando encuentra un pixel de valor 0 (en este caso el fondo vale 1 y las regiones 0) recorre el contorno hasta cerrarlo, y realiza mediciones sobre la región encontrada. La fig. 8.6 muestra el resultado de las 152 regiones encontradas y el histograma de áreas correspondiente.

El área media \bar{F} es de $25.53 \mu m^2$ y su desviación standard de $11.959 \mu m^2$. Con estos valores podemos calcular el cociente $\overline{F^2}/\bar{F}$ y compararlo con el valor que se obtiene de los momentos de la distribución de cuerdas (expresión (7.27)):

Tabla 8.1. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de GB.

$\overline{F^2}/\bar{F} (\mu m^2)$	$(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K) (\mu m^2)$	Diferencia ^a	$\text{Var}(F)/\bar{F}^2$
31.13	29.273	6.4 %	0.219

^aDiferencia relativa entre $\overline{F^2}/\bar{F}$ y $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$.

Segundo caso: Carcinoma de páncreas

La imagen utilizada proviene del sitio: pathology2.jhu.edu/cytopath/posttest.html de la Universidad Johns Hopkins. Se trata de un carcinoma de páncreas, un tumor de los islotes de Langerhans. No se encontró la relación micrón/píxel o una escala, por lo que las cantidades obtenidas están expresadas en unidades de píxel.

La imagen es la siguiente:

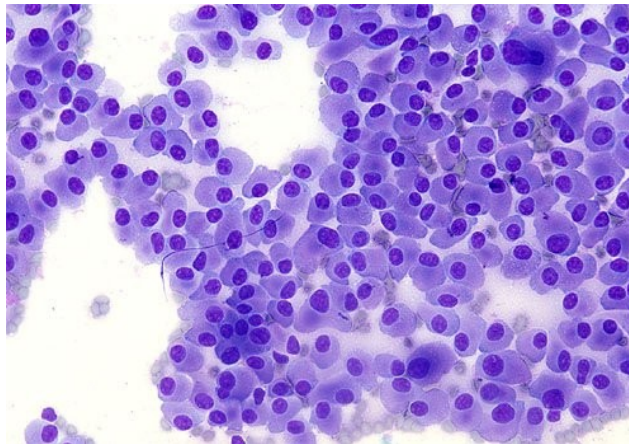


Fig. 8.7 Células de carcinoma de páncreas. Johns Hopkins University, Dept. of Pathology.

La figura 8.8 muestra la imagen binaria luego del procesamiento y segmentación de las estructuras de interés, junto con dicha imagen superpuesta con la imagen original. Algunos núcleos fueron descartados por superponerse entre sí. Se obtuvieron 197 secciones.

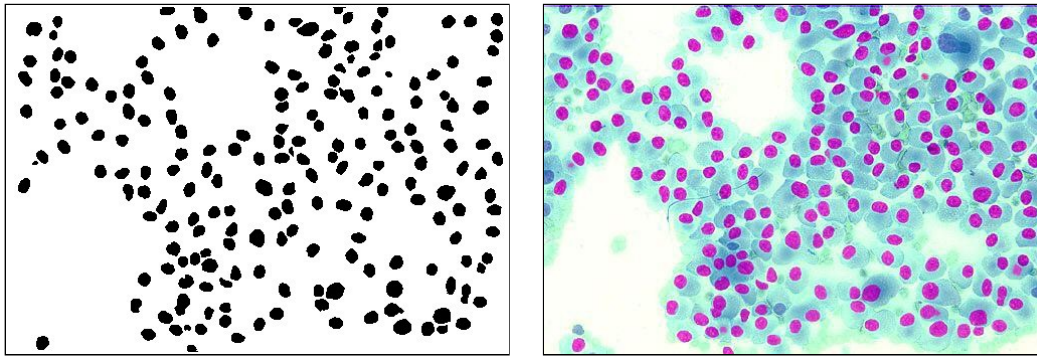


Fig. 8.8 Imagen binaria del carcinoma de páncreas y su superposición con la imagen original (realzada) que muestra aquellos núcleos que fueron segmentados.

La distribución de cuerdas obtenida se observa en la figura 8.9, junto con la correspondiente a un esferoide prolado de igual volumen y área superficial (y por lo tanto, igual cuerda media).

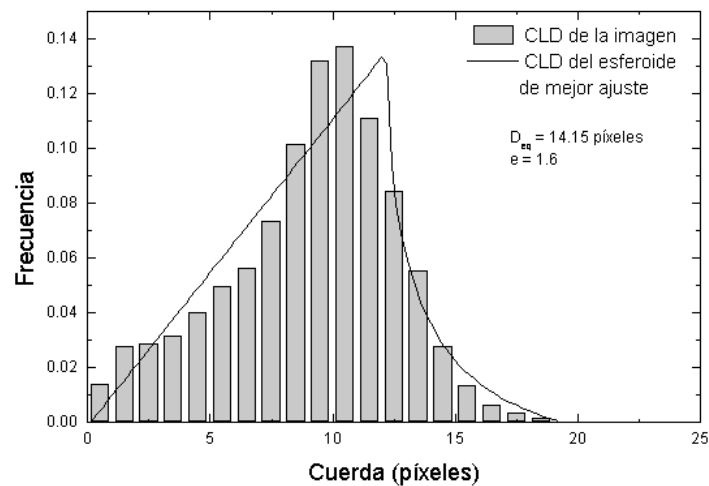


Figura 8.9 Distribuciones de cuerdas de los núcleos de carcinoma de páncreas y del esferoide que mejor ajusta, ambas normalizadas a 1.

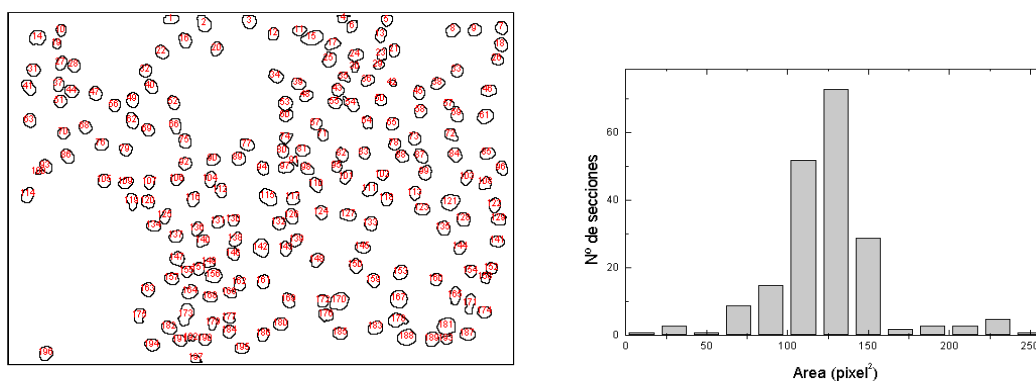


Figura 8.10. Secciones analizadas de los núcleos de carcinoma de páncreas y su distribución de áreas.

El análisis de la distribución de áreas, llevado a cabo de igual manera que en el primer caso, da un valor de área media \bar{F} de 124.7 píxel² con una desviación estándar de 33.375 píxel². En la figura 8.10 vemos el delineado de las 197 secciones y la distribución de áreas. Los resultados para $\overline{F^2}/\bar{F}$, $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ y $\text{Var}(F)/\bar{F}^2$ son (tabla 8.2):

Tabla 8.2. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de carcinoma de páncreas.

$\overline{F^2}/\bar{F}$ (pix ²)	$(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ (pix ²)	Diferencia ^a	$\text{Var}(F)/\bar{F}^2$
133.638	123.8723	8 %	0.0716

^aDiferencia relativa entre $\overline{F^2}/\bar{F}$ y $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$.

Si bien la diferencia relativa entre los dos primeros valores es del 8%, la varianza relativa de las secciones es casi 3 veces menor que el mínimo valor (que para una esfera es 0.2). Esto indica que posiblemente la imagen no contenga realmente secciones de núcleos, sino más bien “proyecciones” de los mismos en el plano focal. Es posible ver que la distribución de la figura 8.9 también podría asemejarse a la obtenida sobre elipses (ver Fig. 6.3), que serían similares a los perfiles de las “proyecciones” de los núcleos.

Tercer caso: Tumor GS9L de gliosarcoma en rata

En el capítulo 15 se utilizará la información geométrica de este tipo de células tumorales para los cálculos microdosimétricos. La utilización de esta línea celular y su origen se describen en la referencia ().

Para estimar la geometría representativa de los núcleos de GS9L y su distribución de cuerdas, se ha realizado un análisis de imágenes de dichas células obtenidas de un tumor *in vivo* (Fig. 8.11), provenientes de muestras de tumor GS9L implantado en ratas Fischer 344 por el Dr. J. Coderre, Brookhaven Nat. Lab. La escala es de 0.115 micrones/píxel.

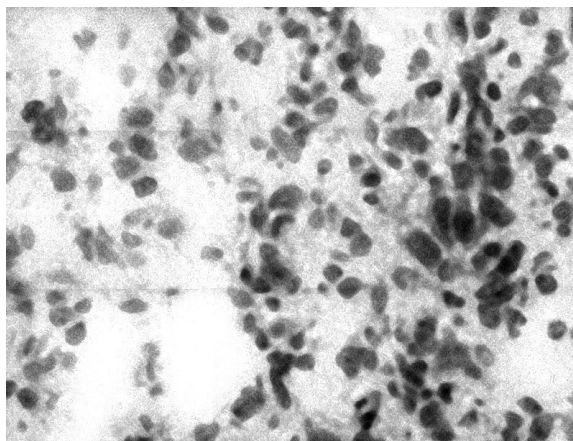
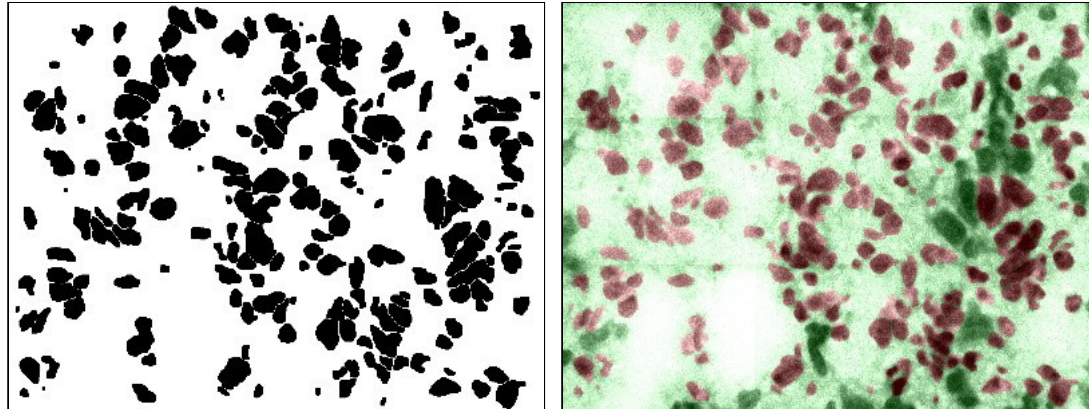


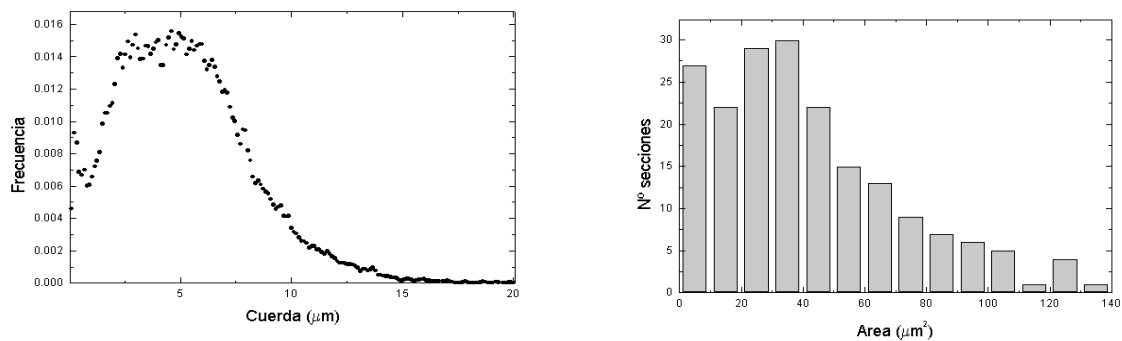
Figura 8.11. Corte histológico de cerebro de rata con células GS9L (Gentileza S. Kiger, Harvard Medical School).

El procesamiento y segmentación de la imagen dió por resultado la imagen binaria que se ilustra en la figura 8.12, donde se observa además su superposición con la imagen original. No todos los núcleos pudieron ser correctamente separados e identificados. Se segmentaron 191 secciones.



Figuras 8.12. Segmentación realizada de GS9L y superposición con la imagen original.

El análisis de la densidad de cuerdas y de áreas de secciones dió por resultado las distribuciones que se ilustran en la figura 8.13. No resulta evidente de la segmentación que exista alguna forma esferoidal apropiada para el ajuste de la densidad de cuerdas, por lo que no se presenta ningún ajuste de ese tipo.



Figuras 8.13. Densidad de cuerdas y densidad de secciones derivadas del procesamiento de la imagen de GS9L.

Los resultados para $\overline{F^2}/\overline{F}$, $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ y $\text{Var}(F)/\overline{F}^2$ son (tabla 8.3):

Tabla 8.3. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de GS9L.			
$\overline{F^2}/\overline{F}$ (μm^2)	$(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ (μm^2)	Diferencia ^a	$\text{Var}(F)/\overline{F}^2$
63.8	59.39	7.4 %	0.527

^aDiferencia relativa entre $\overline{F^2}/\overline{F}$ y $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$.

El área media \bar{F} es de $41.76 \mu m^2$ y su desviación standard de $30.33 \mu m^2$. La cuerda media es de 5.18 micrones y el volumen y área estimados de los núcleos son de $564.3 \mu m^3$ y $435.3 \mu m^2$ respectivamente.

Cuarto caso: Melanoma cutáneo

Se analizó una imagen de melanoma cutáneo correspondiente a una biopsia de un paciente tratado en Harvard-MIT (Fig. 8.14). La descripción del caso clínico se puede encontrar en la referencia (). La escala es de 0.298 micrones/píxel.

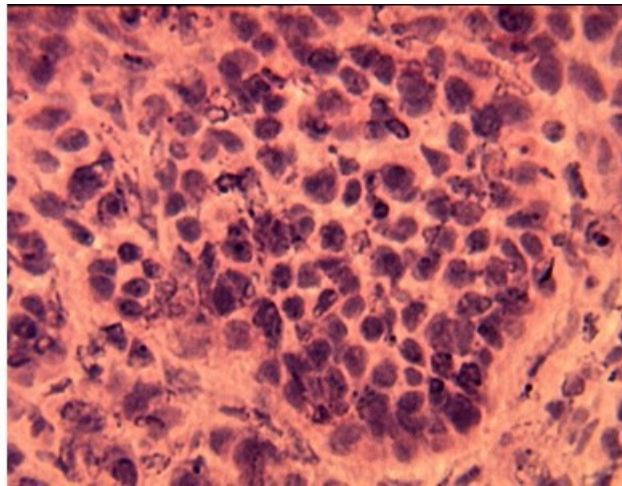
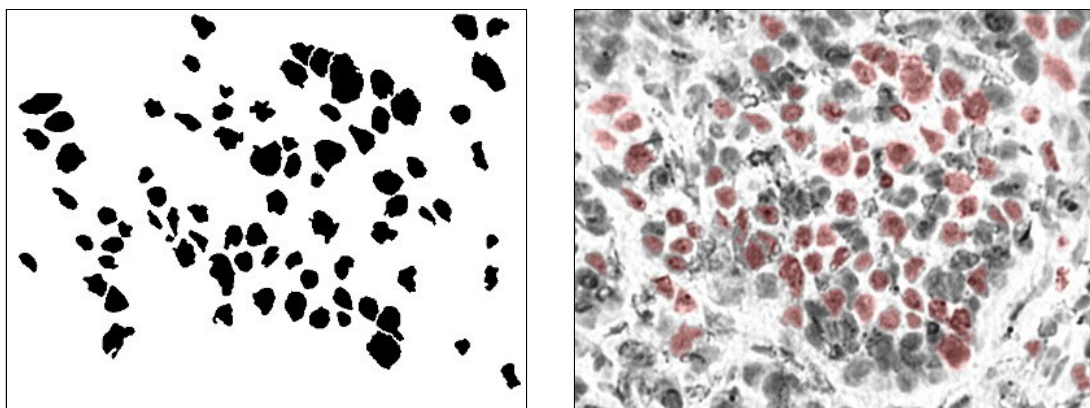


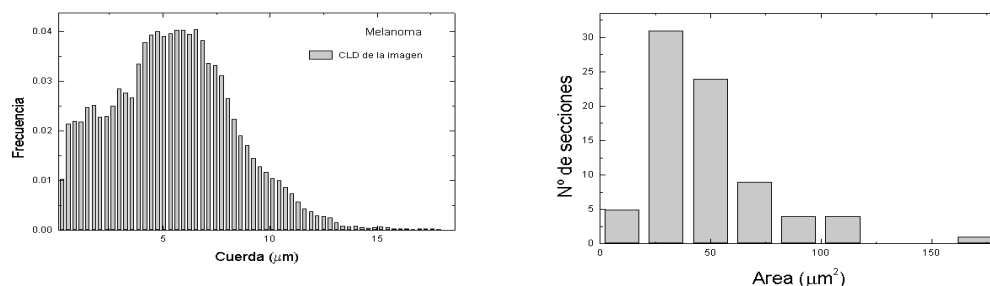
Figura 8.14. Corte histológico de células de melanoma cutáneo.

Se utilizó el canal rojo de la imagen por presentar el mejor contraste. Dicha imagen fue procesada y segmentada, dando por resultado la imagen binaria de la figura 8.15, donde se incluye la superposición con la original. Se obtuvieron 78 secciones.



Figuras 8.15. Segmentación de los núcleos de melanoma cutáneo y superposición con la imagen original.

En la figura 8.16 se observa la densidad de cuerdas obtenida y la distribución de áreas de las 78 secciones.



Figuras 8.16. Densidad de cuerdas y densidad de secciones derivadas del procesamiento de la imagen de melanoma cutáneo.

Los resultados para $\overline{F^2}/\overline{F}$, $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ y $\text{Var}(F)/\overline{F}^2$ son (tabla 8.4):

Tabla 8.4. Parámetros de la distribución de secciones y de cuerdas de melanoma.

$\overline{F^2}/\overline{F}$ (μm^2)	$(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ (μm^2)	Diferencia ^a	$\text{Var}(F)/\overline{F}^2$
61.87	60.58	2.1 %	0.283

^aDiferencia relativa entre $\overline{F^2}/\overline{F}$ y $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$.

El área media \overline{F} es de $48.2 \mu m^2$ y su desviación standard de $25.66 \mu m^2$. La cuerda media es de 5.52 micrones y el volumen y área estimados de los núcleos son de $559.5 \mu m^3$ y $405 \mu m^2$ respectivamente.

Se han encontrado algunos trabajos donde se realizaron estudios morfométricos de distintos tipos de melanoma maligno, con la idea de correlacionar el volumen nuclear y otras características, con el pronóstico de la enfermedad. Los valores estimados del volumen nuclear fueron:

Tabla 8.5. Valores del volumen nuclear de células de melanoma encontrado en otros trabajos.

Volumen (μm^3)	Referencia	Observaciones
794.99 ± 209.18	()	tumor con metástasis (Breslow ^a > 4 mm)
640.54 ± 205.07	()	tumor sin metástasis
$564.17 (\pm ?)$	()	melanoma (Stage I ^b)

^aBreslow: índice relacionado con la profundidad del melanoma cutáneo ()

^bStage I: enfermedad localizada, primaria (clasif. según M.D. Anderson) ()

Nota: los errores en el volumen indican la desviación estándar entre biopsias de pacientes.

En la referencia , el estimador del volumen usado es $v_V = (\pi/3)\bar{l}^3$ (Ec. (6.38)), que es el mismo estimador usado en este trabajo, si bien bajo otro tipo de aleatoriedad (μ -randomness). El valor obtenido en este trabajo es similar al de los valores encontrados por otros grupos, para el estadio correspondiente (tumor primario, enfermedad localizada) según se describe en la referencia .

El mayor o menor acuerdo entre los valores de $\overline{F^2}/\bar{F}$ y $(\pi/3)(\mu_3^K/\mu_1^K)$ puede ser un indicador del grado de isotropía de las secciones de la imagen, es decir, si el conjunto de secciones es apropiado o no para un análisis estereológico. Además, si la esfera es el cuerpo cuyas secciones isotrópicas presentan la *menor* varianza relativa $\text{Var}(F)/\bar{F}^2$, esta cantidad puede ser otro índice de utilidad en el análisis.

Referencias

1. H. J. G. Gundersen, Stereology of arbitrary particles, J. Microsc., **143**, pp. 3-45 (1986).
2. Matlab 6.5, The Mathworks, Natick, MA (2002).
3. ImageJ 1.33u, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA (2004).
4. Tesis Doctoral: “Estudios de Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) en un Modelo Experimental de Cáncer Oral”, E. Kreimann, Depto. de Ciencias Biológicas, UBA (2002).
5. D. D. Joel, RG Fairchild, JA Laissue, SK Saraf, JA Kalef-Ezra, and DN Slatkin Boron Neutron Capture Therapy of Intracerebral Rat Gliosarcomas, Proc. Nat. Acad. Sc., **87**, pp. 9808-9812 (1990).
6. G. W. Kabalka et al., The use of positron emission tomography to develop boron neutron capture therapy treatment plans for metastatic malignant melanoma, Journal of Neuro-Oncology **62**, pp. 187–195 (2003).
7. U. Mossbacher et al., Increased Nuclear Volume in Metastasizing "Thick" Melanomas, Journal of Investigative Dermatology, **106** (3) , pp. 437-440 (1996).
8. E. Buselli et al., Malignant melanoma: Morphometric study of nuclei and its prognostic value, Actas Dermo-Sifiliograficas, **87** (5) , pp. 233-242 (1996).
9. A. Breslow, Thickness, cross sectional areas, depth of invasion in the prognosis of primary melanoma, Ann. Surg., **172**, pp. 902-908 (1970).
10. F. De Braud et al., Malignant melanoma, Critical Reviews in Oncology/Hematology, **47** (1), pp. 35-63 (2003).

CAPÍTULO 9: MICRODOSIMETRÍA EN BNCT

Naturaleza del problema microdosimétrico en BNCT

Tanto desde el punto de vista de la dosimetría macroscópica como desde el microscópico y radiobiológico, BNCT es una técnica especialmente compleja, debido a los diferentes efectos que presentan cada una de las componentes de la dosis del campo mixto de neutrones y fotones, cuyas contribuciones dependen fuertemente de la composición local del tejido irradiado. La figura 9.1 muestra las componentes de dosis más importantes de la interacción de neutrones con los elementos constituyentes del tejido cerebral, expresadas en kerma por unidad de fluencia de neutrones (,).

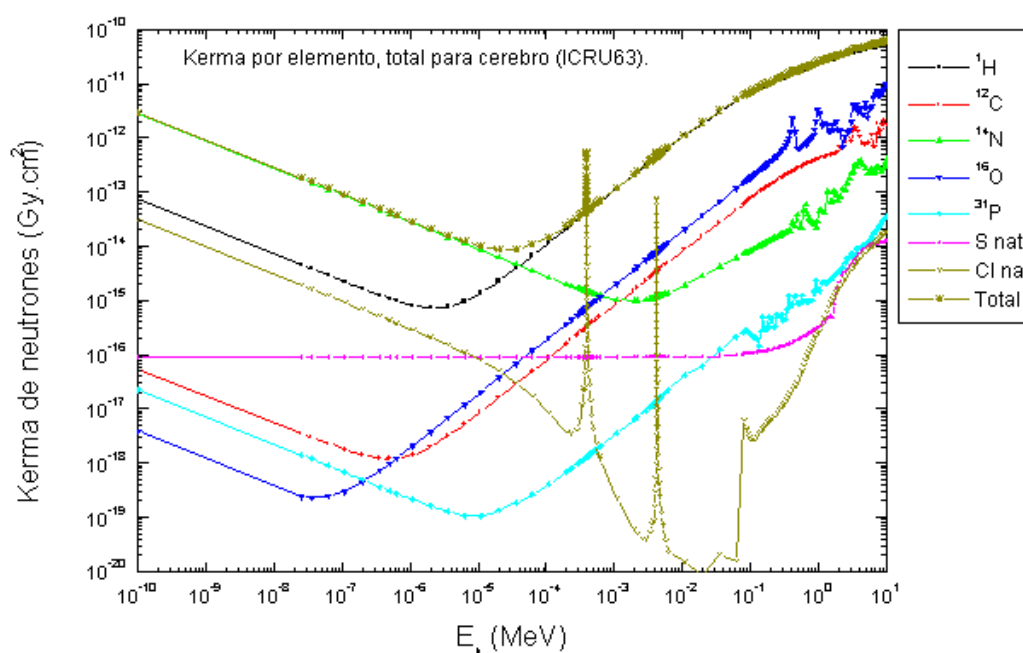
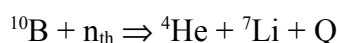


Figura 9.1. Kerma debido a neutrones, en función de la energía, para cada uno de los elementos constituyentes de tejido cerebral, que aportan dosis a través de reacciones que liberan partículas cargadas pesadas y/o fotones.

De todas ellas, las más importantes son las debidas a reacciones con el hidrógeno, a partir de 100 eV y las debidas a reacciones con el ¹⁴N, en la zona de energías térmicas. Respecto de las reacciones con el ¹⁰B, la reacción de captura de neutrones es esencialmente la más importante. En la figura 9.2 se observa el kerma por unidad de fluencia para 20 ppm (concentración en partes por millón) de boro, de la principal reacción con neutrones del ¹⁰B, en función de la energía del neutrón. Por comparación, se han graficado también las curvas correspondientes a ¹H y ¹⁴N, para sus concentraciones en cerebro. La mayor contribución a la dosis debida al boro está dada por la captura con emisión del ⁷Li en el primer estado excitado, que ocurre el 93.7% de las veces:



La energía liberada en la reacción (Q positivo) es de 2.79 MeV, la que se invierte en energía cinética de los iones producidos y en la producción de un fotón de 478 keV. La tabla 9.1 muestra las probabilidades de emisión, energías y rangos en tejido de cada una de las partículas creadas en cada caso.

Tabla 9.1. Probabilidades de reacción, energías y rangos en tejido de las partículas pesadas emitidas en la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$.

Partícula	Probabilidad (%)	Energía (keV)	Rango (μm)
^7Li (fundamental)	6.3	1016	4.4816
Alfa (^7Li fundamental)		1770	8.858
^7Li (1 ^{er} excitado)	93.7	840	4.012
Alfa (^7Li 1 ^{er} excitado)		1470	7.316
Fotón (dec. del 1 ^{er} exc. del ^7Li)		478	-

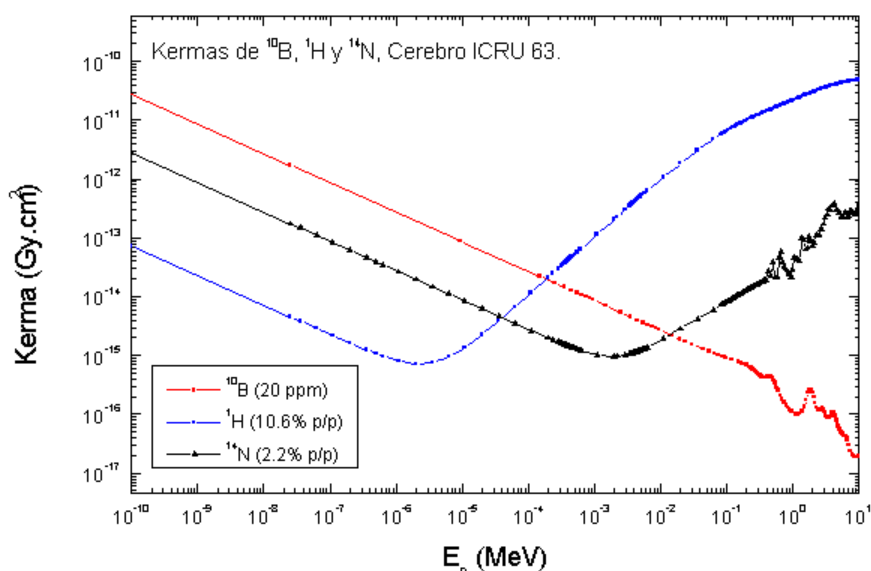


Figura 9.2. Kermas de neutrones por unidad de fluencia en función de la energía, para las reacciones de captura del ^{10}B , para colisiones con el hidrógeno (10.6% p/p) y captura en el ^{14}N (2.2% p/p). La mayor contribución a la dosis boro está dada por la captura con emisión del ^7Li en el primer estado excitado.

Si se considera el máximo rango total, suma de los máximos rangos de ambas partículas, vemos que su valor (13.34 micrones) es del orden del tamaño típico de una célula (de entre 10 y 20 micrones).

Para tener una idea del orden de magnitud de las dosis entregadas por estas reacciones podemos considerar un volumen esférico cuyo diámetro sea de 10 micrones. La dosis promedio depositada en dicho volumen, por reacciones de boro que ocurren con probabilidad uniforme en el medio es de 0.26 Gy/reacción, y si estas ocurren exclusivamente en el interior del mismo, la dosis promedio es de 0.45 Gy/reacción (estos valores se calculan con el formalismo del capítulo 13). En comparación, la dosis media aportada por gammas de ^{60}Co es de 0.0002 Gy/evento. Para tener una dosis de 2 Gy (dosis típica de fotones por fracción, en un esquema de fraccionamiento

de radioterapia) se necesitan 10.000 eventos de fotones en ese volumen. Estos 2 Gy son alcanzables con sólo 4.4 reacciones de boro que ocurran en el interior. Si bien en ambos casos los eventos son totalmente aleatorios, la dispersión de esos 2 Gy (es decir, la variación entre células) es del 2% para fotones, pero llega al 50% para las reacciones de boro. Esta gran variabilidad en la dosis con iones pesados hace imprescindible un tratamiento microdosimétrico. Si el blanco asociado al efecto es aún más chico, las fluctuaciones serán mucho más importantes.

Aspectos geométricos de las reacciones de boro

Como se ha mencionado en el capítulo 3, las trayectorias de iones pesados pueden en general aproximarse por segmentos rectilíneos y si la escala espacial típica de estudio es del orden del micrón, es posible trabajar bajo la aproximación CSDA (Continuous Slowing Down Approximation, Cap. 4). La figura 9.3 muestra las trayectorias de 5 reacciones de boro orientadas según z, obtenidas con el programa SRIM 2003 (). Puede observarse que sólo al final de la trayectoria las partículas se desvían algo respecto de la dirección inicial.

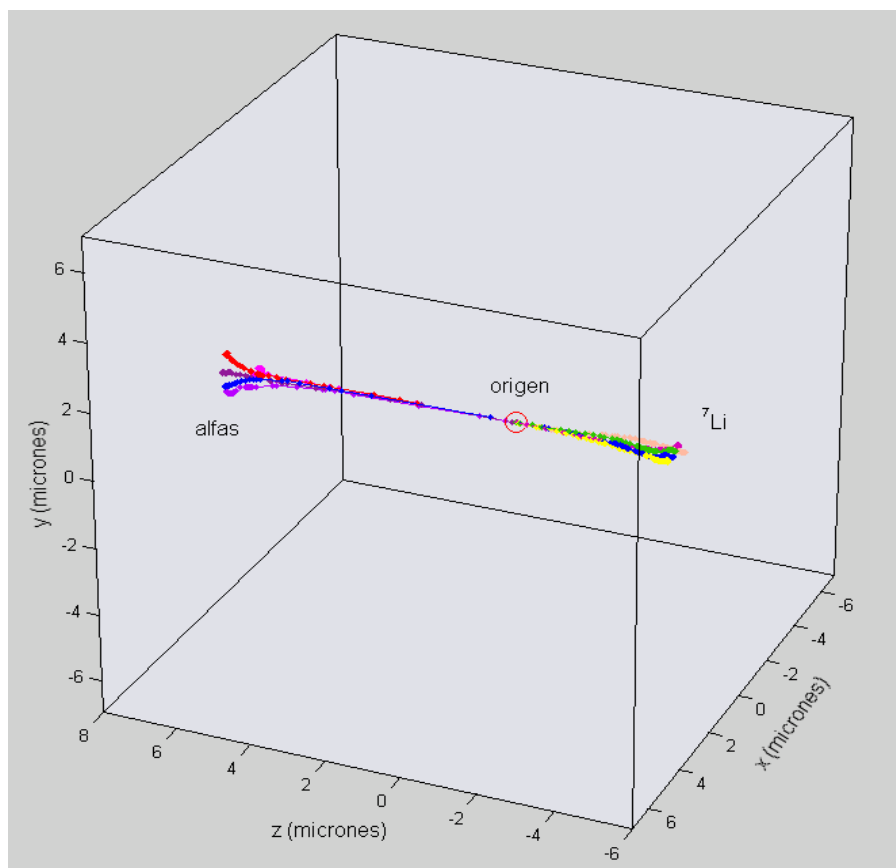


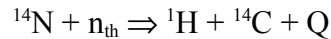
Figura 9.3. Trayectorias en 3 dimensiones de las partículas alfa y ${}^7\text{Li}$ de 5 reacciones de captura, producidas en un mismo punto y codireccionales, calculadas con SRIM 2003.

Para volúmenes del orden del micrón, la microdosimetría de la reacción de boro estará esencialmente influenciada por los rangos de las partículas alfa y litio, que son

comparables al tamaño del target de estudio. Nos encontraremos en la región 1 de las figuras 4.3.

Otras reacciones

Las mismas consideraciones anteriores son también aplicables a las otras reacciones de interés, con producción de iones pesados tales como el protón de la reacción de captura en ^{14}N :



donde la energía liberada es de 0.625 MeV, que se reparte entre ambos fragmentos. La energía inicial del protón es de 0.58 MeV y su rango es de 11.48 micrones. El ^{14}C tiene un rango de 0.25 micrones y su energía inicial es de 45 keV. Para los tamaños de sitio considerados puede suponerse que su energía es depositada localmente. Ambas partículas salen en direcciones opuestas.

En el caso de las reacciones de dispersión con el hidrógeno, los protones resultantes no tienen una única energía. Luego de la colisión entre el neutrón incidente y el hidrógeno, el neutrón sale dispersado en una nueva dirección. La energía en el sistema del laboratorio (lab) de un núcleo de recoil de masa atómica A , en una colisión elástica con un neutrón, está dada por ():

$$E_A = E_0 \frac{4A}{(A+1)^2} \cos^2 \phi_{\text{lab}} = E_0 \frac{2A}{(A+1)^2} (1 + \cos \phi_{\text{CM}})$$

donde CM es el sistema Centro de Masa. El rango de energías está limitado por:

$$\left(\frac{A-1}{A+1} \right)^2 E_0 < E < E_0,$$

donde los límites corresponden a la dispersión entre $\cos \phi_{\text{CM}} = \pm 1$. En el caso del hidrógeno, $A = 1$ y entonces

$$E_1 = E_0 \cos^2 \phi_{\text{lab}} = E_0 (1 + \cos \phi_{\text{CM}}) / 2$$

y en consecuencia el protón puede salir con energías que van desde 0 hasta E_0 . La distribución angular del protón en el CM es isotrópica y equiprobable, para colisiones con neutrones de energías menores que 14 MeV (). Dado que el camino libre medio entre colisiones de un neutrón es del orden del cm, no es necesario considerar múltiples colisiones a escalas del micrón.

Consideraciones energéticas de las reacciones

En el caso de iones pesados, donde la energía inicial de la partícula es “baja” y el rango de los iones es del orden de los micrones, la variación de la energía depositada a lo largo de su trayectoria es importante. En consecuencia, el cálculo de la dosis depositada en sitios microscópicos (si bien restringidos a dimensiones tales que valga la CSDA) debe tener en cuenta dicha variación, haciendo muy poco válida la aproximación de LET constante. En las figuras 9.4 y 9.5 observamos la dependencia

del poder frenador y del rango de las partículas alfa, ${}^7\text{Li}$, protones y ${}^{14}\text{C}$ de la reacción con el ${}^{14}\text{N}$ para un rango de energías desde 10 eV hasta 20 MeV. La misma curva de protones sirve para los recoils con el hidrógeno.

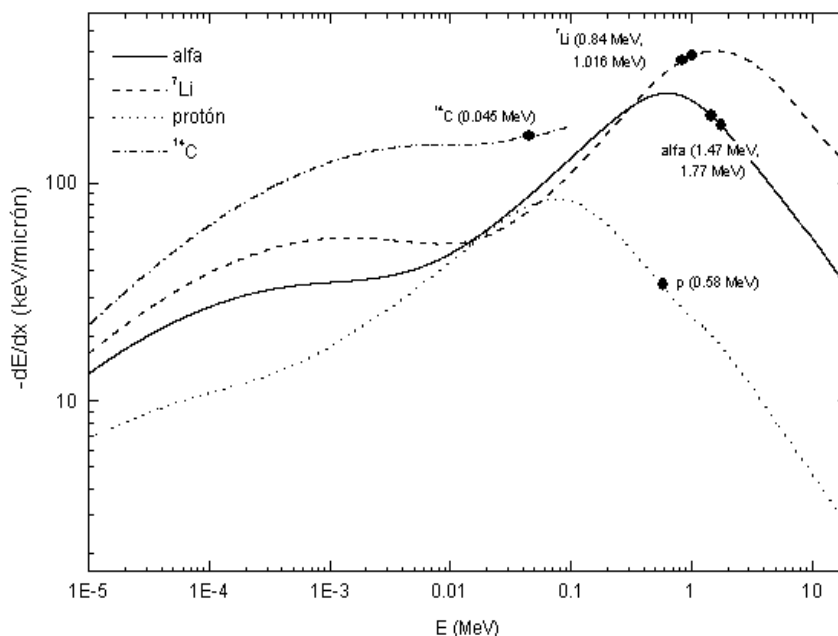


Figura 9.4. $-dE/dx$ en función de la energía para las principales partículas pesadas consideradas en BNCT. Los círculos cerrados indican la posición en el gráfico de las partículas alfa y ${}^7\text{Li}$ de la reacción de boro, y protones y ${}^{14}\text{C}$ de la reacción del ${}^{14}\text{N}$, para sus energías iniciales.

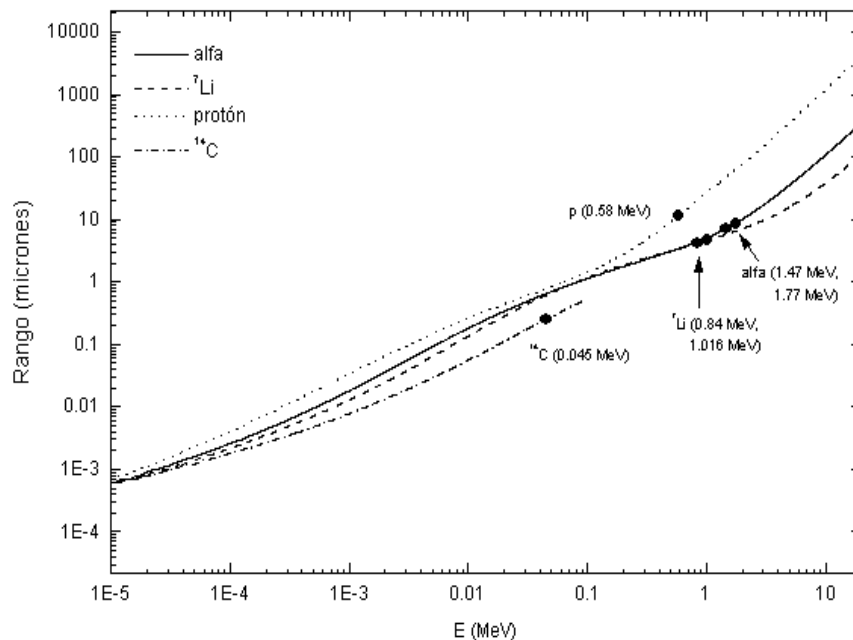


Figura 9.5. Rango en función de la energía para las principales partículas pesadas consideradas en BNCT. Los círculos cerrados indican la posición en el gráfico de las partículas alfa y ${}^7\text{Li}$ de la reacción de boro, y protones y ${}^{14}\text{C}$ de la reacción del ${}^{14}\text{N}$, para sus energías iniciales.

Tasa de reacciones con neutrones

El número de reacciones tipo i que ocurren por unidad de tiempo y volumen de cierto material en una irradiación con neutrones, está dado por

$$\dot{r}_i(t) = \int_E N(x, y, z, t) \sigma_i(E) \phi'(x, y, z, E, t) dE,$$

donde $\dot{r}_i(t)$ es la tasa de reacciones tipo i (captura, dispersión, etc), $N(x, y, z, t)$ es el número de átomos blanco por unidad de volumen en el punto (x, y, z) a tiempo t , $\sigma_i(E)$ es la sección eficaz de reacción del tipo i en función de la energía E del neutrón y $\phi'(x, y, z, E, t)$ es la densidad diferencial de fluencia de neutrones de energía E , en el punto (x, y, z) a tiempo t . La integración se lleva a cabo para todas las energías de neutrones.

Tasa de reacciones de captura en ^{10}B y ^{14}N

En ambos casos, nos referimos a la captura de neutrones térmicos. La sección eficaz de captura de ambos isótopos presenta una dependencia con la velocidad del tipo $1/v$ desde 10^{-3} eV hasta casi 10^4 eV. En el caso de neutrones térmicos, donde la energía kT de la distribución de Maxwell es de 0.0253 eV, la tasa de reacciones ocurridas en un punto (x, y, z) , por unidad de volumen y tiempo puede escribirse como

$$\dot{r}(x, y, z, t) = N(x, y, z, t) \sigma_0 \phi_0(t),$$

donde $\phi_0(t) = n(t) v_0$ es la densidad de flujo térmico (para $v_0 = 2200$ m seg $^{-1}$), $n(t)$ es la densidad de neutrones por unidad de volumen, σ_0 es la sección eficaz de reacción térmica y $N(x, y, z, t)$ es la densidad de blancos. Luego:

$$\dot{r} \left(\frac{\text{reacciones}}{\mu\text{m}^3 \text{s}} \right) = N \left(\frac{\text{atomos}}{\mu\text{m}^3} \right) \phi_0 \left(\frac{\text{n}}{\text{cm}^2 \text{s}} \right) \sigma_0 \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{atomo}} \right),$$

donde en el caso de las reacciones de ^{10}B

$$N \left(\frac{^{10}\text{B}}{\mu\text{m}^3} \right) = \rho_{\text{mat}} \left(\frac{\text{g}_{\text{mat}}}{\text{cm}^3 \mu\text{m}^3} \right) C_B (\text{ppm}) 10^{-6} \frac{\text{g}_{\text{mat}}}{\mu\text{g}_{\text{mat}}} N_A \left(\frac{\text{atomos}}{\text{mol}} \right) 10^{-12} \frac{\text{cm}^3}{\mu\text{m}^3} / A_B \left(\frac{\text{g}_B}{\text{mol}} \right)$$

y para el ^{14}N

$$N \left(\frac{^{14}\text{N}}{\mu\text{m}^3} \right) = \rho_{\text{mat}} \left(\frac{\text{g}_{\text{mat}}}{\text{cm}^3 \mu\text{m}^3} \right) C_{^{14}\text{N}} \left(\frac{\text{g}_{^{14}\text{N}}}{\text{g}_{\text{mat}}} \right) N_A \left(\frac{\text{atomos}}{\text{mol}} \right) 10^{-12} \frac{\text{cm}^3}{\mu\text{m}^3} / A_{^{14}\text{N}} \left(\frac{\text{g}_{^{14}\text{N}}}{\text{mol}} \right).$$

Por ejemplo, para una fluencia de 10^{13} n/cm 2 (típicamente alcanzada en una irradiación de BNCT), una concentración de boro de 20 ppm y una concentración de ^{14}N de 3.5 % p/p (concentración típica en tejido muscular), el número de interacciones por unidad de volumen es de 0.0462 reacciones/ μm^3 para boro y 0.0272 reacciones/ μm^3 para nitrógeno. Estos valores, a esta escala, son *en promedio*. En un volumen

típico (una esfera de 10 micrones de diámetro, por ejemplo) el número promedio de reacciones será de 24 para el boro y 14 para el nitrógeno.

Si el sitio es de 5 micrones de diámetro, el número medio de reacciones de boro pasa a ser de solamente 8.

Esto es claramente un ejemplo de los números relativamente pequeños de eventos que están en juego a escalas microscópicas, en BNCT. El número de eventos es la primera variable estocástica considerada en microdosimetría (Fig. 4.2). Por esta razón, no debe esperarse que estos valores sean los mismos para cada volumen microscópico, sino por el contrario, sólo tienen sentido en valor medio al analizar una población infinita de sitios idénticos, bajo las mismas condiciones de concentración y fluencia. Sin embargo, las fluctuaciones asociadas a estos procesos serán, como se ha anticipado en el capítulo 4, de suma importancia.

La distribución en el número de reacciones estará descrita por una distribución de Poisson con parámetro $n = \dot{r}(\text{reacc}/\mu\text{ m}^3\text{ s}) V \Delta t$, donde V es el volumen del sitio en $\mu\text{ m}^3$ y Δt es el intervalo de tiempo en segundos.

Consideraciones generales para los modelos microdosimétricos

El resultado de una irradiación por BNCT, tanto en tumor como en tejido normal, es la resultante de una multiplicidad de efectos que acontecen en distintas poblaciones de células, interrelacionadas entre sí espacial y temporalmente de manera muy compleja. Aún así, uno puede intentar una descripción microdosimétrica a partir de la modelización de la unidad elemental de dichos efectos: *la interacción entre el evento que deposita energía y el blanco que manifiesta una respuesta a la radiación*.

Se sabe que la microdistribución del boro estará determinada por las propiedades bioquímicas del compuesto que lo transporta y las características del tejido donde éste se distribuye (ver Cap. 2). A escala microscópica dicho compuesto tendrá una distribución espacial y temporal dependiente de la dinámica tisular. Ahora bien, tanto la morfología del blanco como la distribución espacial y temporal del compuesto pueden conocerse en forma muy aproximada sólo en algunos modelos experimentales *in vitro* bien definidos, como puede ser el caso de una irradiación de un cultivo.

El conocimiento de estos factores *in vivo* es comparativamente más limitado, y tratándose de un tumor en estadios más avanzados, la heterogeneidad celular, vascular y estructural hace muy dificultosa su modelización.

De todas maneras pueden analizarse distintas situaciones posibles, y estudiar la dependencia de las variables microdosimétricas con el volumen y forma del blanco (por ejemplo, el núcleo celular) y con la microdistribución de fuentes.

En este trabajo se explora la microdosimetría asociada a tres tipos de microdistribuciones de trazas de iones pesados: *uniforme, bi-valuada y en superficie* (ver Fig. 9.6).

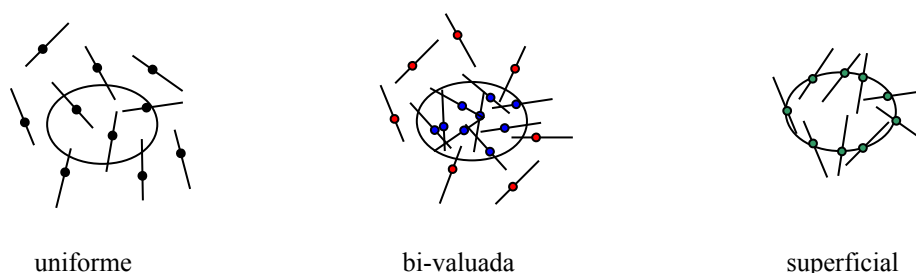


Figura 9.6. Los tres tipos de distribuciones que se modelan. La distribución uniforme implica la producción de reacciones en el espacio con la misma intensidad en cada punto, durante la irradiación. Una distribución bivaluada es aquella en donde la tasa de reacciones es distinta dentro y fuera del volumen, pero uniforme en cada región y la distribución superficial es aquella en donde las reacciones tienen origen en la superficie del volumen.

Una distribución uniforme de reacciones es aquella en la que durante el tiempo de irradiación la probabilidad de producción se mantiene independiente de la posición, en una región alrededor del volumen. Una distribución bivaluada es aquella en donde la probabilidad de reacción sólo depende de la posición, por una función que vale distinto si el punto se encuentra en el interior del volumen, o si se encuentra en el exterior del mismo, siendo igual para cada región. La distribución superficial implica que las reacciones sólo se producen en puntos sobre la frontera del volumen, siendo la probabilidad de reacción no nula y constante para todo punto de la misma, y cero en cualquier otro punto.

En todos los casos, las probabilidades de reacción no necesariamente tienen que ser constantes a lo largo del tiempo. Incluso un tipo de distribución puede evolucionar en otro dependiendo de la dinámica del transporte del compuesto a escala microscópica. Finalmente, se asume en este trabajo que la energía depositada “fuera” del volumen sensible no influye en el efecto biológico, es decir, asumimos que la respuesta celular es autónoma. Esto implica que efectos tipo “bystander” () no son considerados. El efecto bystander es la manifestación de una respuesta en aquellas células que no han recibido radiación, pero que pertenecen a una población irradiada, algunas de cuyas células han recibido radiación. Este efecto, típico de bajas dosis y mediado por mecanismos de señalización celular, merece el desarrollo de nuevos conceptos que han de acoplarse a los modelos microdosimétricos y que, en el futuro, pueden llegar a ser relevantes en cuanto a la evaluación de los efectos a largo plazo de la radiación, ya que muchas veces se manifiestan como mutaciones e inestabilidad genómica, potencialmente carcinogénicas o también como responsables, en algunos tipos de células, de su muerte a bajas dosis.

Referencias

1. Chadwick et *al.*, A consistent set of neutron kerma coefficients from thermal to 150 MeV for biologically important materials, *Medical Physics*, **26**, pp. 974–991 (1999).
2. ICRU 63, Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (2000).
3. F. Ziegler, SRIM 2003.
4. W. R. Leo, *Techniques for nuclear and particle physics experiments*, 2da ed., Springer-Verlag (1994).
5. J. B. Little et *al.*, Bystander effects: intercellular transmission of radiation damage signals, *Radiat. Prot. Dosim.* **99** (1-4), pp. 159-162 (2002).

CAPÍTULO 10: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS DE DISTRIBUCIONES UNIFORMES DE TRAZAS

Consideraciones generales

En este capítulo se describe un formalismo que permite obtener la estadística de eventos en términos de trazas (segmentos de recta de longitud finita) que intersectan a un sitio convexo, cuando la generación de trazas es uniforme e isotrópica en todo el espacio. Las probabilidades de intersección según el tipo de evento, y la distribución de probabilidades de longitud de segmentos de trazas, son obtenidas en términos de dos contribuciones independientes:

- *el solapamiento relativo entre la traza y la cuerda asociada a la línea de acción de la traza (ver Fig. 10.1);*
- *la densidad de cuerdas del cuerpo convexo.*

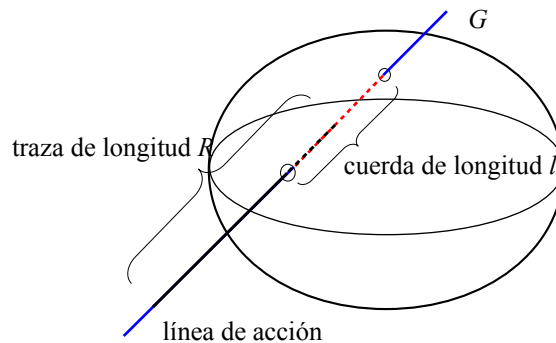


Figura 10.1. Línea de acción G y cuerda de longitud l asociada a una traza de longitud R , que intersecta un sitio convexo K . Su superposición relativa define el tipo de evento.

La superposición relativa entre la traza y la cuerda estará expresada en términos de medidas condicionales para cada tipo de intersección, y su integración para todas las cuerdas del cuerpo dará la medida de cada tipo de evento. Los eventos son clasificados, en *stoppers*, *starters*, *crossers* e *insiders*¹. Este tipo de clasificación genera una partición del espacio de sucesos que es disjunta si:

- las trazas son segmentos de recta (o de curvatura mucho menor que la curvatura propia del sitio, si bien este caso no es analizado aquí),
- el sitio K es convexo.

¹ *Stoppers* y *crossers* se originan en el exterior del volumen; la trayectoria del primero finaliza en el interior del mismo, mientras que el segundo lo cruza enteramente, egresando de él. *Starters* e *insiders* se originan en el interior; el primero egresa del volumen mientras que el último finaliza en el mismo, sin haber salido jamás.

Con estas condiciones se asegura que a cada partícula, cuya traza intersecta al sitio, le corresponde un único tipo de evento clasificado.

La figura 10.2 muestra dicha clasificación en términos de la superposición entre la traza y la cuerda. El evento *outsider*, es aquél que no tiene intersección con el sitio convexo y no es tomado en cuenta en este análisis. El desarrollo de este capítulo sigue en gran medida la referencia ().

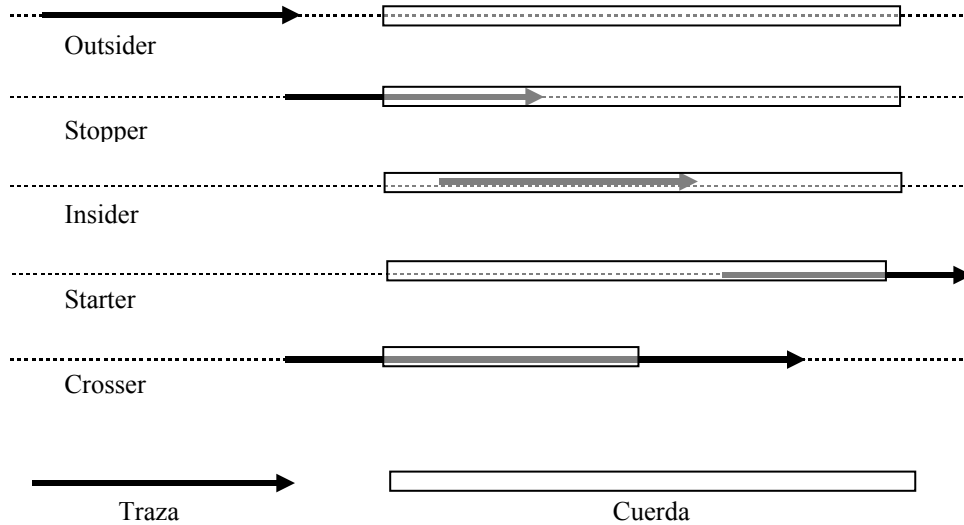


Figura 10.2. Clasificación de los eventos según la superposición relativa entre la traza y la cuerda asociada a ella. El evento *outsider* no es considerado en este modelo por no contribuir, a escala de micrones, con deposición de energía en el sitio.

Distribuciones de eventos

Medidas y probabilidades condicionales de eventos

Considerando los dos elementos geométricos que se ilustran en la figura 10.2, la traza y la cuerda, podemos definir la medida condicional de cada evento.

Sea $m(\text{evento} \cap \text{cuerda} \in [l, l + dl])$ la medida de un dado evento cuando la longitud de la cuerda está en el intervalo $[l, l + dl]$. Esta medida puede escribirse como

$$m(\text{evento} \cap \text{cuerda} \in [l, l + dl]) = m(\text{evento} | l) \cdot P(\text{cuerda} \in [l, l + dl]).$$

donde $P(\text{cuerda} \in [l, l + dl])$ es la probabilidad de que la longitud de la cuerda del cuerpo pertenezca a dicho intervalo y $m(\text{evento} | l)$ es la medida condicional del evento dada una cuerda de longitud l . También podemos escribir como

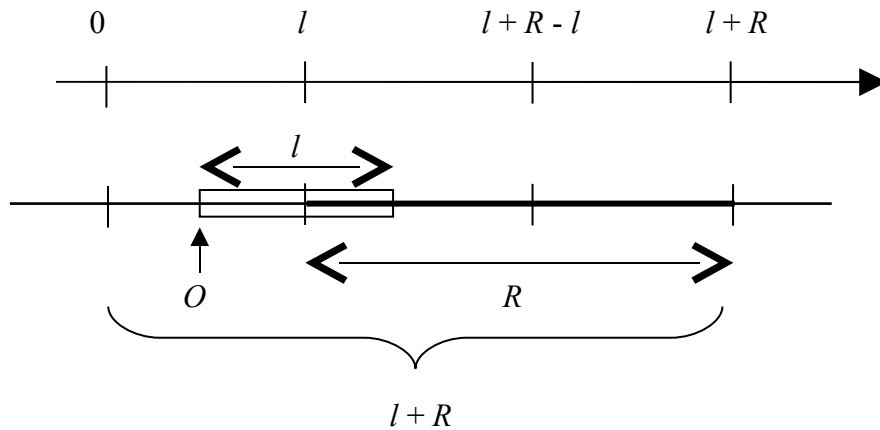
$$m(\text{evento} \cap \text{cuerda} \in [l, l+dl]) = m(\text{evento}|l) f(l) dl,$$

donde $f(l)$ es la densidad de longitudes de cuerdas y $f(l) dl$ es la probabilidad de una cuerda de longitud en $[l, l+dl]$. Integrando sobre todas las posibles longitudes de cuerdas, obtenemos la expresión para la medida de cada evento:

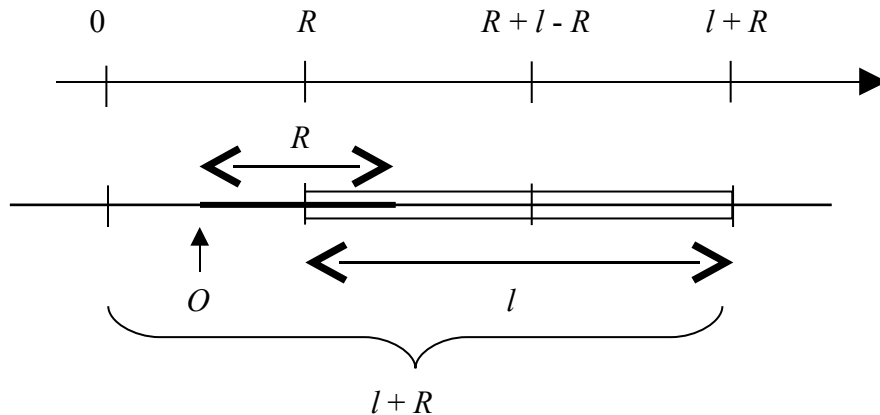
$$m(\text{evento}) = \int_{G \cap K \neq \emptyset} m(\text{evento}|l) f(l) dl.$$

Las características del campo y la geometría del sitio están descritas por la distribución de cuerdas, y es independiente de la longitud de la traza (ya que se obtiene con la intersección de rectas infinitas), mientras que la información de la traza está incluida en las medidas condicionales, que no dependen de la geometría, como veremos a continuación. Para hallar las medidas condicionales, es suficiente con considerar la superposición relativa entre dos segmentos de longitudes R y l (ver Figs. 10.3 a y b).

a) Caso $l < R$



b) Caso $l > R$



Figuras 10.3 a y b. Las posiciones relativas entre la traza de longitud R y la cuerda de longitud l determinan las medidas condicionales para cada tipo de evento.

Es necesario distinguir los casos en donde la longitud de la cuerda es menor o mayor que la de la traza ya que, según sea la situación, algunos eventos no podrán existir (por ejemplo, si $l < R$, el evento *insider* no puede ocurrir).

Consideremos el caso $l < R$ (Fig. 10.3-a). Para determinar el evento y su medida, desplazamos el origen “ O ” de la cuerda. Si el origen cae fuera del segmento de longitud $l + R$, el evento es *outsider* y no es considerado aquí. Por lo tanto, sólo son de interés los casos en donde dicho origen está contenido en el segmento $l + R$. Se supone que el origen se halla en dicho segmento con probabilidad uniforme (en otros términos, el campo de trazas es un campo de Poisson homogéneo, Cap. 5). Si el origen está en el intervalo $[0, l]$, el evento es del tipo *stopper* o *starter* (al considerar estos dos eventos de igual manera estamos asumiendo que existe equilibrio de partículas entrantes y salientes). Las medidas serán iguales a la longitud del intervalo:

$$m(\textit{stopper} | l, l < R) = l,$$

$$m(\textit{starter} | l, l < R) = l.$$

Si el origen se encuentra en el intervalo $[l, l + R - l]$ el evento será del tipo *crosser*.

Entonces:

$$m(\textit{crosser} | l, l < R) = R - l$$

y dado que $l < R$,

$$m(\textit{insider} | l, l < R) = 0.$$

El caso $l > R$ (Fig. 10.3-b) es totalmente análogo, intercambiando l por R e *insider* por *crosser*:

$$m(\textit{stopper} | l, l > R) = R,$$

$$m(\textit{starter} | l, l > R) = R,$$

$$m(\textit{insider} | l, l > R) = l - R,$$

$$m(\textit{crosser} | l, l > R) = 0.$$

Para determinar las probabilidades de eventos primero debemos dividir las medidas de cada evento con la medida de todos los casos posibles:

$$\sum_{\textit{eventos}} m(\textit{evento}) = m(\textit{stopper}) + m(\textit{starter}) + m(\textit{crosser}) + m(\textit{insider}).$$

En principio, podría pensarse que la medida total depende del caso en que la máxima cuerda, l_{\max} , sea menor o mayor que la longitud de la traza R . Entonces, la evaluación de la expresión , integrando para cada caso resulta:

$$\sum_{\text{eventos}} m(\text{evento}, l_{\max} < R) = \int_0^{l_{\max}} (2l + R - l) f(l) dl = (R + \mu_1),$$

donde μ_1 es el primer momento de la densidad de cuerdas. En el caso $l_{\max} > R$, tenemos que tener en cuenta los casos $l < R < l_{\max}$ o $R < l < l_{\max}$:

$$\begin{aligned} \sum_{\text{eventos}} m(\text{evento}, l_{\max} > R) &= \left(\int_0^R (2l + R - l) f(l) dl + \int_R^{l_{\max}} (2R + l - R) f(l) dl \right) = \\ &= \int_0^{l_{\max}} (R + l) f(l) dl = (R + \mu_1) \end{aligned}$$

y vemos que para ambos casos la suma de las medidas es la misma. Luego las probabilidades se obtendrán dividiendo las medidas de cada evento por la medida total, o lo que es lo mismo, multiplicando por la constante de normalización k :

$$k = \frac{1}{R + \mu_1}.$$

Probabilidades de eventos

Las probabilidades de ocurrencia de los distintos tipos de eventos son calculadas utilizando las medidas condicionales encontradas y la expresión , distinguiendo los casos $l_{\max} < R$ y $l_{\max} > R$. En el primer caso resulta:

$$P(\text{stoppers}) = P(\text{starters}) = k\mu_1$$

$$P(\text{crossers}) = k(R - \mu_1)$$

$$P(\text{insiders}) = 0$$

y en el segundo, tendremos contribuciones de los casos $l < R < l_{\max}$ y $R < l < l_{\max}$:

$$P(\text{stoppers}) = P(\text{starters}) = k \left(\int_0^R l f(l) dl + \int_R^{l_{\max}} R f(l) dl \right) = k \left(R - \int_0^R F(l) dl \right),$$

$$P(\text{crossers}) = k \int_0^R (R - l) f(l) dl = k \int_0^R F(l) dl,$$

$$P(\text{insiders}) = k \int_R^{l_{\max}} (l - R) f(l) dl = k \left(\mu_1 - R + \int_0^R F(l) dl \right),$$

donde $F(l)$ es la distribución acumulada de $f(l)$.

Vínculo con las probabilidades geométricas

Hemos visto en el capítulo 5 que existe una expresión que vincula el tipo de intersección de un segmento rectilíneo de longitud r con la relación *volumen/superficie* de un cuerpo (Ec. 5.19). Dicha expresión puede obtenerse escribiendo las cantidades $E(h)$ y $E(c)$ en función de las probabilidades de eventos (expresando las esperanzas *por unidad de evento* o probabilidades de h y c). El número de hits h , o veces que los extremos del segmento quedan contenidos en el cuerpo, será:

$$E(h) = P(\text{starter}) + P(\text{stopper}) + 2P(\text{insider})$$

y el número de cortes c , o veces que el segmento corta la superficie del cuerpo:

$$E(c) = 2P(\text{crosser}) + P(\text{starter}) + P(\text{stopper}) .$$

Si llamamos $g(R)$ a la integral $\int_0^R F(l) dl$, entonces, para $l_{\max} < R$, tenemos que:

$$\frac{E(h)}{E(c)} = \frac{2k\mu_1}{2k(R - \mu_1) + 2k\mu_1} = \frac{\mu_1}{R}$$

y para $l_{\max} > R$

$$\frac{E(h)}{E(c)} = \frac{2k(R - g(R)) + 2k(\mu_1 - R + g(R))}{2kg(R) + 2k(R - g(R))} = \frac{\mu_1}{R} ,$$

o sea para ambos casos

$$R \frac{E(h)}{E(c)} = \mu_1 ,$$

que coincide con la expresión (5.19), para $\mu_1 = 4V/S$.

Distribuciones de trazas

Densidad de segmentos de trazas

La densidad de longitud de trazas $f_t(s)$ es la densidad de probabilidad de las longitudes de los segmentos contenidos en el cuerpo K . Estos segmentos son aquella parte de la traza de la partícula que está contenida en K , siendo igual o menor a la cuerda asociada. Si la longitud del segmento remanente dentro del cuerpo está descripta por s , la variable aleatoria cuyo valor se encuentra con densidad de probabilidad $f_t(s)$, podemos expresar dicha densidad en términos de probabilidades y medidas condicionales:

- $f_t(s|\text{evento}, l)$, la densidad de probabilidad de s asociada a un dado evento, cuya intersección con K está asociada a una cuerda de longitud l ;

- $m(\text{evento}|l)$, las medidas condicionales a ;

Por la regla de la cadena y el teorema de la probabilidad total (), la densidad de trazas se expresará como

$$f_t(s) = k \sum_{\text{eventos } G \cap K \neq \emptyset} \int f_t(s|\text{evento}, l) m(\text{evento}|l) f(l) dl ,$$

integrando sobre todas las posibles cuerdas resultantes de la intersección entre rectas G y el cuerpo K . Es necesario entonces determinar las densidades doblemente condicionales. Nuevamente, debemos discriminar los casos en donde la cuerda es menor o mayor que el rango. Dada la intersección, el tipo de evento y el caso ($l < R$ ó $l > R$), la densidad de probabilidad de la longitud del segmento remanente es uniforme en el intervalo donde está definido el evento. En el caso $l < R$,

$$f_t(s|\text{stoppers}, l < R) = f_t(s|\text{starters}, l < R) = U(0, l) H(l - s) H(R - s) ,$$

donde $H(x)$ es la función de Heaviside, que indica que la longitud s de la traza nunca puede ser mayor que la cuerda o el rango. Para *crossers*:

$$f_t(s|\text{crossers}, l < R) = \delta(s - l) ,$$

ya que la longitud de s coincide con l cuando el evento es un *crosser*. En el caso $l > R$, la situación es simétrica, cambiando l por R y *crosser* por *insider*:

$$f_t(s|\text{stoppers}, l > R) = f_t(s|\text{starters}, l > R) = U(0, R) H(l - s) H(R - s) ,$$

$$f_t(s|\text{insiders}, l > R) = \delta(s - R) .$$

En ambos casos,

$$U(0, x) = \frac{1}{x} ,$$

es decir, el extremo inicial o final de la traza tiene posición equiprobable a lo largo de toda la cuerda en el caso $l < R$, o en un desplazamiento sobre la cuerda de longitud R en el caso $l > R$. Entonces, la expresión queda

$$f_t(s) = k \int_0^R \left[\frac{1}{l} (2l) H(l - s) + \delta(s - l) (R - l) \right] f(l) dl +$$

$$k \int_R^{l_{\max}} \left[\frac{1}{R} (2R) H(l - s) + \delta(s - R) (l - R) \right] f(l) dl ,$$

o sea

$$\begin{aligned}
 f_i(s) &= k \left\{ 2 \int_0^{l_{\max}} H(l-s) f(l) dl + \int_0^R \delta(s-l)(R-l) f(l) dl + \delta(s-R) \int_R^{l_{\max}} (l-R) f(l) dl \right\} = \\
 &= k \left\{ 2 \int_s^{l_{\max}} f(l) dl + \delta(s-R) \int_0^{l_{\max}} (l-R) f(l) dl + \int_0^R [\delta(s-l) + \delta(s-R)] (R-l) f(l) dl \right\} = \\
 &= k \left\{ 2[1-F(s)] + \delta(s-R) \left(\mu_1 - R + \int_0^R (R-l) f(l) dl \right) + \int_0^R \delta(s-l)(R-l) f(l) dl \right\}
 \end{aligned}$$

Finalmente

$$f_i(s) = k \left\{ 2[1-F(s)] + \delta(s-R) \left(\mu_1 - R + \int_0^R F(l) dl \right) + (R-s) f(s) \right\},$$

donde $s \leq R$. Esta es la expresión establecida por Kellerer (). El primer término corresponde a las contribuciones de *stoppers* y *starters*, el segundo término a *insiders* y el último a *crossers*.

Momentos

Momentos de la densidad de segmentos de trazas

Si bien es posible obtener los momentos de la densidad de longitudes de trazas a partir de la expresión , es comparativamente más sencillo utilizar la expresión que relaciona los momentos de la densidad total con los de las densidades condicionales:

$$E(s^n) = k \sum_{\text{eventos } G \cap K \neq \emptyset} \int E(s^n | \text{evento}, l) m(\text{evento} | l) f(l) dl,$$

la cual, intercambiando el orden entre la sumatoria y la integral, puede escribirse como

$$E(s^n) = \int_{G \cap K \neq \emptyset} E(s^n | l) f(l) dl,$$

donde

$$E(s^n | l) = k \sum_{\text{eventos}} E(s^n | \text{evento}, l) m(\text{evento} | l)$$

es el momento condicional de orden n de la densidad de longitudes de trazas. El momento $E(s^n | \text{evento}, l)$ es independiente de la geometría del cuerpo y sólo dependerá de las longitudes de la traza y la cuerda. En el caso $l < R$,

$$\begin{aligned}
 E(s^n | \text{stoppers}, l < R) &= E(s^n | \text{starters}, l < R) = \\
 &= \int_0^l s^n \frac{1}{l} H(l-s) H(R-s) ds = \frac{1}{l} \int_0^l s^n ds = \frac{1}{n+1} l^n
 \end{aligned}$$

$$E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{crossers}, l < R\right) = \int_0^l s^n \delta(s-l) ds = l^n$$

$$E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{insiders}, l < R\right) = 0$$

y para $l > R$,

$$\begin{aligned} E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{stoppers}, l > R\right) &= E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{starters}, l > R\right) = \\ &= \int_0^R s^n \frac{1}{R} H(l-s) H(R-s) ds = \frac{1}{R} \int_0^R s^n ds = \frac{1}{n+1} R^n \end{aligned}$$

$$E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{insiders}, l > R\right) = \int_0^R s^n \delta(s-R) ds = R^n$$

$$E\left(\mathbf{s}^n \mid \text{crossers}, l > R\right) = 0$$

utilizando estas expresiones y las medidas condicionales por evento, ecs. a resulta:

$$E\left(\mathbf{s}^n \mid l\right) = \begin{cases} k \left[R - l(n-1)/(n+1) \right] l^n & l < R \\ k \left[l - R(n-1)/(n+1) \right] R^n & l > R \end{cases}$$

Esperanza y varianza de la densidad de segmentos de trazas

Para $n = 1$, el momento es independiente de la relación entre la cuerda y el rango:

$$E(\mathbf{s} \mid l) = kRl$$

y por lo tanto, al integrar con la densidad de cuerdas, se obtiene para todo cuerpo convexo, que

$$E(\mathbf{s}) = kR\mu_1 = \frac{R\mu_1}{R + \mu_1}.$$

Un resultado interesante, por ejemplo, es que un cubo de arista a y una esfera de diámetro a tienen ambos la misma cuerda media en un campo isotrópico, igual a $(2/3)a$. Entonces por , la longitud de la intersección con trazas de cualquier longitud es la misma para ambos cuerpos.

Para el cálculo de la varianza de la distribución de trazas, es necesario otra vez discriminar entre los casos en que $l_{\max} < R$ y $l_{\max} > R$. En el primer caso,

$$V(\mathbf{s}) = k \left(R\mu_2 - \frac{1}{3}\mu_3 - kR^2\mu_1^2 \right)$$

y en el segundo

$$V(\mathbf{s}) = k \left[R^3 (k\mu_1 - 1/3) + \int_0^R (l-R)^2 F(l) dl \right].$$

Momentos condicionales según el tipo de evento

Se puede calcular cual sería el valor medio de la intersección entre la traza y el cuerpo discriminado por tipo de evento, si en la expresión no se aplica la sumatoria y se divide por la probabilidad del evento. En otras palabras, usando la expresión siguiente, que también puede derivarse de la aplicación de la regla de la cadena y el teorema de la probabilidad total:

$$E(s^n | \text{evento}) = \frac{\int_{G \cap K \neq \emptyset} E(s^n | \text{evento}, l) m(\text{evento} | l) f(l) dl}{\int_{G \cap K \neq \emptyset} m(\text{evento} | l) f(l) dl}$$

Para el caso $l_{\max} < R$, el primer momento de cada tipo de evento es

$$E(s | \text{stopper}) = E(s | \text{starter}) = \frac{1}{2} \frac{\mu_2}{\mu_1}$$

$$E(s | \text{crosser}) = \frac{R\mu_1 - \mu_2}{R - \mu_1}$$

y para $l_{\max} > R$

$$E(s | \text{stopper}) = E(s | \text{starter}) = \frac{1/2 R^2 - \int_0^R lF(l) dl}{R - \int_0^R F(l) dl}$$

$$E(s | \text{crosser}) = \frac{2 \int_0^R lF(l) dl}{\int_0^R F(l) dl} - R$$

$$E(s | \text{insider}) = R$$

Cálculos para una esfera en un campo isotrópico uniforme de trazas

Ya hemos visto en el capítulo 6 que la densidad de cuerdas de una esfera de diámetro d , bajo un campo isotrópico de rectas, tiene la siguiente expresión:

$$f(l) = \begin{cases} 2l/d^2 & 0 \leq l \leq d \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$$

La simplicidad de esta densidad permite encontrar fácilmente expresiones analíticas para las probabilidades de eventos, esperanza y varianza de la densidad de trazas, lo que permitirá un análisis de las dependencias geométricas y microdosimétricas generales de un volumen convexo en un campo de trazas de iones pesados.

Probabilidades de eventos

Sea $x = R/d$. En el caso en que $x < 1$, las probabilidades de eventos son:

$$P(\text{stoppers}) = P(\text{starters}) = \frac{x}{x + 2/3} \left(1 - 1/3 x^2\right)$$

$$P(\text{crossers}) = \frac{x}{x + 2/3} 1/3 x^2$$

$$P(\text{insiders}) = \frac{x}{x + 2/3} \left(2/3 x^{-1} - 1 + 1/3 x^2\right)$$

y para $x > 1$

$$P(\text{stoppers}) = P(\text{starters}) = \frac{2/3 x}{x + 2/3}$$

$$P(\text{crossers}) = \frac{x - 2/3}{x + 2/3}$$

$$P(\text{insiders}) = 0$$

La siguiente figura muestra la dependencia de dichas probabilidades con la longitud de la traza, relativa al tamaño del sitio esférico.

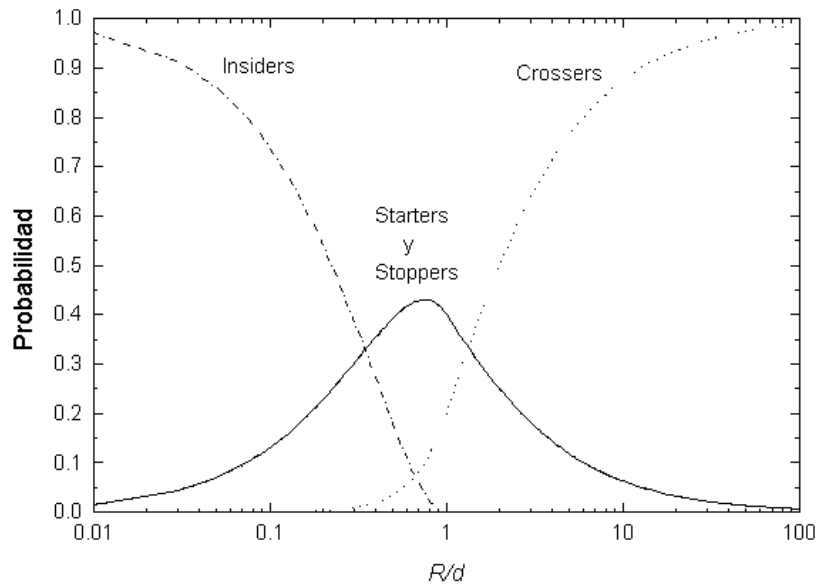


Figura 10.4. Probabilidades de los distintos tipos de eventos para trazas de longitud R y un sitio esférico de diámetro d , en función de R/d .

Los casos extremos, es decir, cuando la traza es muy pequeña o muy grande comparada con las dimensiones del sitio son, desde el punto de vista microdosimétrico, menos complicados. Por ejemplo en el primero (traza muy pequeña), prácticamente toda la

energía de la partícula es depositada en el sitio por *insiders*, y los demás eventos, que ocurren atravesando la superficie, son de baja probabilidad. En el segundo (traza muy grande), el evento más probable es el *crosser*, y en este caso la aproximación del LET (ver capítulo 4) es válida. En los casos intermedios ($R/d : 1$), todos los eventos deben ser considerados y el LET no es una buena aproximación, tal como son por ejemplo las dimensiones de las trazas de las reacciones de boro en BNCT, comparadas con el tamaño de las células.

Traza media y varianza

La expresión de la traza media en el sitio es independiente de la relación entre la longitud de la traza y el diámetro (Ec.). En el caso de una esfera, el resultado es

$$E(s) = \frac{2/3x}{x + 2/3}d$$

y como puede observarse tiende a $2/3d$ (el valor de la cuerda media para una esfera) para rangos de partículas muy grandes en relación al tamaño del sitio.

Para la varianza tenemos, cuando $x < 1$:

$$V(s) = \frac{x^3}{x + 2/3} \left(\frac{2/3}{x + 2/3} - \frac{1}{3} + \frac{1}{30}x^2 \right) d^2$$

y cuando $x > 1$

$$V(s) = \frac{x}{x + 2/3} \left(\frac{1}{2} - \frac{2}{15}x^{-1} - \frac{4}{9} \frac{x}{x + 2/3} \right) d^2 .$$

La varianza relativa de las longitudes de trazas es uno de los factores que contribuyen a las fluctuaciones en la dosis depositada en la microdosimetría regional (). En la figura 10.5 podemos observar la dependencia de la varianza relativa con R/d .

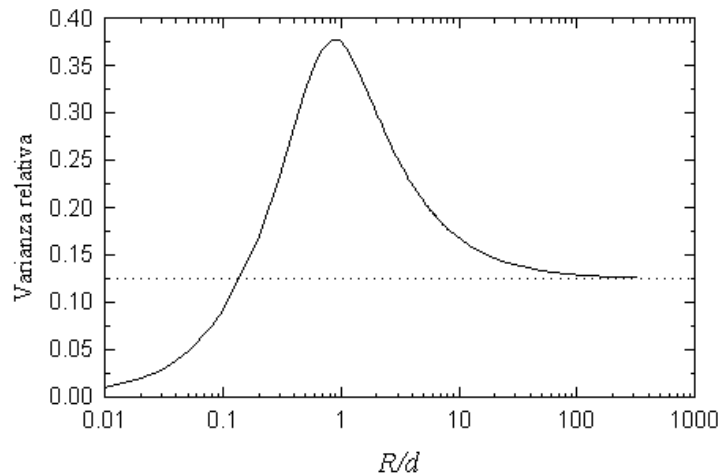


Figura 10.5. Varianza relativa $V(\mathbf{s})/E^2(\mathbf{s})$ para una esfera de diámetro d en un campo uniforme isotrópico de trazas de longitud R .

Podemos ver que para valores muy pequeños de R/d , la varianza relativa tiende a 0 y para valores muy grandes tiende a $1/8$, que es el valor de esta cantidad para una esfera inmersa en un campo isotrópico de líneas infinitas (Cap. 6). Además, la varianza relativa posee un máximo para $R = 0.882d$. Como ejemplo, para un campo de partículas alfa de energía 1.76 MeV (rango en agua de 8.82 micrones) la contribución a la dispersión en la energía depositada debida a cuestiones puramente “geométricas” es máxima, si el sitio esférico es de 10 micrones de diámetro.

Traza media discriminada por evento

Utilizando las ecs. y , aplicadas al caso de una esfera, los valores medios de las trazas en el sitio por tipo de evento son, para $x < 1$:

$$E(\mathbf{s}|stopper) = E(\mathbf{s}|starter) = 1/2x \frac{1 - 1/2x^2}{1 - 1/3x^2} d$$

$$E(\mathbf{s}|crosser) = \frac{1}{2}R$$

$$E(\mathbf{s}|insider) = R$$

y para $x > 1$

$$E(\mathbf{s}|stopper) = E(\mathbf{s}|starter) = 3/8d$$

$$E(\mathbf{s}|crosser) = \frac{2/3x - 1/2}{x - 2/3} d$$

Referencias

1. G. A. Santa Cruz, M. R. Palmer, E. Matatagui and R. G. Zamenhof., A Theoretical Model for Event Statistics in Microdosimetry, Part I: Uniform Distribution of Heavy Ion Tracks, *Medical Physics*, **28** (6), 988-996 (2001).
2. A. Papoulis. In *Probability, Random Variables and Stochastic Processes*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York (1991).
3. A. M. Kellerer, Considerations on the random traversal of convex bodies and solutions for general cylinders. *Radiation Research*, **47**, 359–376 (1971).
4. H. H. Rossi and M. Zaider, *Microdosimetry and its Applications*, Springer, Berlin Heidelberg, New York (1996).

CAPÍTULO 11: PROBABILIDADES GEOMÉTRICAS DE DISTRIBUCIONES NO UNIFORMES DE TRAZAS

En el capítulo 10 se desarrolló un formalismo teórico que permitió calcular las propiedades estadísticas de campos uniformes de partículas pesadas en sitios convexos. En este capítulo se trata la extensión del problema a distribuciones espacialmente no uniformes de trazas. Este problema es particularmente importante en BNCT debido a la localización no uniforme de los compuestos utilizados a escala microscópica, así como puede ser aplicable a otros casos, tales como la emisión de partículas alfa del decaimiento del radón o las terapias con anticuerpos monoclonales, portadores de emisores alfa.

Consideraremos los casos donde

- la distribución de fuentes es *bivaluada*, es decir, la tasa de reacciones adopta valores distintos dentro y fuera del sitio, o
- en *superficie*, donde las fuentes están distribuidas en la superficie del mismo.

El contenido de este capítulo sigue esencialmente lo desarrollado en la referencia () y se trabajará directamente con las probabilidades de eventos en lugar de sus medidas.

Distribuciones bivaluadas

Probabilidades condicionales para eventos con emisión no uniforme en el espacio

Nuevamente nos ocupamos de aquellos eventos que efectivamente intersectan al sitio, es decir, aquéllos del tipo *starters*, *stoppers*, *crossers* e *insiders*. Dada una traza de longitud R y la recta asociada que intersecta a un sitio convexo, consideramos el segmento de longitud $R + l$, donde l es la longitud de la cuerda generada por la recta de acción de la traza en el sitio (Fig. 10.1).

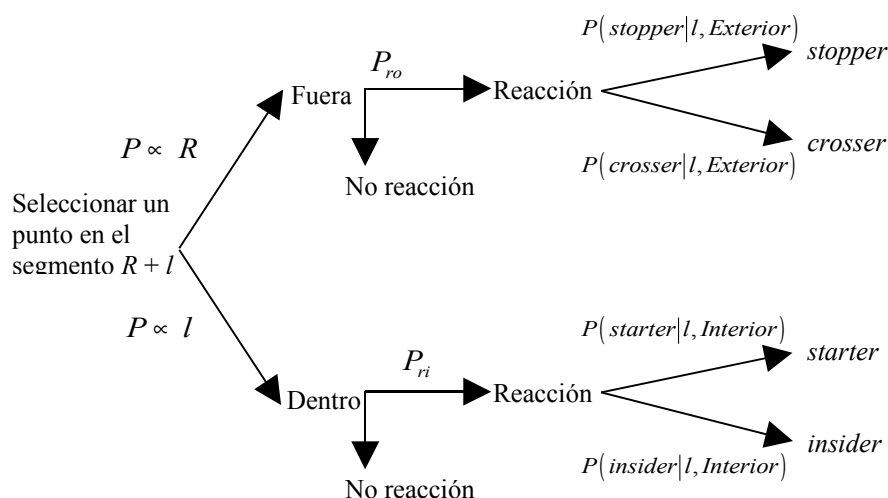


Figura 11.1. Diagrama de decisión Bayesiano para la probabilidad de cada tipo de evento, que permite introducir las probabilidades de producción de trazas dependientes de cada región y para una dada cuerda l . P_{ro} y P_{ri} son las probabilidades de reacción fuera y dentro del volumen, respectivamente.

La medida asociada a la selección de un punto al azar como origen de la traza es igual a R si el origen está fuera del sitio, e igual a l si está dentro (Fig. 11.1). Veamos primero las probabilidades condicionales de eventos, que son el cociente de las medidas. En el primer caso (la reacción ocurre fuera), y si $l < R$, tenemos:

$$P(\text{stopper} | l < R, \text{Exterior}) = l/R$$

$$P(\text{crosser} | l < R, \text{Exterior}) = (R - l)/R$$

y si $l > R$,

$$P(\text{stopper} | l > R, \text{Exterior}) = R/R = 1$$

$$P(\text{crosser} | l > R, \text{Exterior}) = 0$$

En el segundo caso (la reacción ocurre dentro), y considerando que $l < R$,

$$P(\text{starter} | l < R, \text{Interior}) = l/l = 1$$

$$P(\text{insider} | l < R, \text{Interior}) = 0$$

y para $l > R$,

$$P(\text{starter} | l > R, \text{Interior}) = R/l$$

$$P(\text{insider} | l > R, \text{Interior}) = (l - R)/l$$

Para obtener la probabilidad de cada evento, debemos multiplicar las probabilidades de cada rama del diagrama de la figura 11.1. Observemos que el producto entre las expresiones a y la probabilidad de seleccionar un punto sobre el segmento $l + R$, da el mismo resultado que el obtenido en el capítulo 10, para las probabilidades condicionales de eventos, dada la cuerda l . La única diferencia es que ahora además incluimos la probabilidad de reacción. Dado que puede demostrarse que la constante k de normalización, que resulta de imponer la condición $\sum_{\text{eventos}} P(\text{evento}) = 1$, es la misma para toda relación entre el rango R y la cuerda máxima, el resultado para cada evento es, para $l < R$,

$$P(\text{stopper} | l < R) = (kR) \cdot P_{ro} \cdot (l/R) = kP_{ro}l$$

$$P(\text{crosser} | l < R) = (kR) \cdot P_{ro} \cdot [(R - l)/R] = kP_{ro}(R - l)$$

$$P(\text{starter} | l < R) = (kl) \cdot P_{ri} \cdot 1 = kP_{ri}l$$

$$P(\text{insider} | l < R) = 0$$

y , para $l > R$,

$$P(\text{stopper} | l > R) = (kR) \cdot P_{ro} \cdot 1 = kP_{ro}R$$

$$P(\text{crosser} | l > R) = 0$$

$$P(\text{starter} | l > R) = (kl) \cdot P_{ri} \cdot (R/l) = kP_{ri}R$$

$$P(\text{insider} | l > R) = (kl) \cdot P_{ri} \cdot [(l - R)/l] = kP_{ri}(l - R)$$

Finalmente luego de la normalización (que implica la integración de y con la densidad de cuerdas), la constante k resulta

$$k = 1/(P_{ro}R + P_{ri}\mu_1).$$

Si se define $a = P_{ri}/P_{ro}$, con $P_{ro} \neq 0$, podemos escribir las expresiones anteriores en función de las tasas de reacciones relativas interior vs. exterior. Para $l < R$,

$$\begin{aligned} P(\text{stopper}|l < R) &= k_a l \\ P(\text{crosser}|l < R) &= k_a (R - l) \\ P(\text{starter}|l < R) &= aP(\text{stopper}|l < R) \\ P(\text{insider}|l < R) &= 0 \end{aligned}$$

y para $l > R$,

$$\begin{aligned} P(\text{stopper}|l > R) &= k_a R \\ P(\text{crosser}|l > R) &= 0 \\ P(\text{starter}|l > R) &= aP(\text{stopper}|l > R) \\ P(\text{insider}|l > R) &= k_a (l - R) \end{aligned}$$

donde $k_a = 1/(R + a\mu_1)$. Cuando $P_{ro} = 0$, podemos considerar simplemente el límite para a tendiendo a infinito de estas expresiones.

Probabilidades de eventos

A partir de aquí, los pasos siguientes son los mismos que los seguidos en el capítulo 10. La integración de y para todas las cuerdas resulta, cuando $l_{\max} < R$,

$$\begin{aligned} P(\text{stoppers}) &= k_a \mu_1 \\ P(\text{starters}) &= aP(\text{stoppers}) \\ P(\text{crossers}) &= k_a (R - \mu_1) \\ P(\text{insiders}) &= 0 \end{aligned}$$

y cuando $l_{\max} > R$,

$$\begin{aligned} P(\text{stoppers}) &= k_a \left[R - \int_0^R F(l) dl \right] \\ P(\text{starters}) &= aP(\text{stoppers}) \\ P(\text{crossers}) &= k_a \int_0^R F(l) dl \\ P(\text{insiders}) &= k_a \left[\mu_1 - R + \int_0^R F(l) dl \right] \end{aligned}$$

donde $F(l)$ es la distribución acumulada de $f(l)$ y l_{\max} es la longitud de la cuerda máxima. Estas expresiones y las anteriores son una generalización de las correspondientes al caso uniforme, el cual se obtiene para $a = 1$.

Densidad de segmentos de trazas

Siguiendo las mismas ideas del capítulo 10, la densidad de segmentos de trazas se obtiene integrando las densidades $f(s|\text{evento}, l)$. Estas son independientes de la tasa relativa de reacciones y por lo tanto son las mismas que las usadas en el capítulo 10.

El resultado final es

$$f_t(s) = k_a \left\{ (1+a)[1-F(s)] + a\delta(s-R) \left(\mu_1 - R + \int_0^R F(l) dl \right) + (R-s)f(s) \right\}.$$

Límites

Los límites de esta expresión para $R \rightarrow \infty, a = 0$ (trazas mucho mayores que el tamaño del sitio con fuentes externas) y $R \rightarrow \infty, a \rightarrow \infty$ (idem, con fuentes internas) permiten observar que esta fórmula reúne distintos tipos de aleatoriedad. En el primer caso, se puede ver que:

$$\lim_{\substack{a \rightarrow 0, \\ R \rightarrow \infty}} f_t(s) = f(s),$$

es decir, $f_t(s)$ tiende a la forma funcional de la densidad de cuerdas, la que formalmente corresponde a la intersección con rectas infinitas, mientras que en el segundo caso:

$$\lim_{\substack{a \rightarrow \infty, \\ R \rightarrow \infty}} f_t(s) = \frac{1}{\mu_1} [1-F(s)],$$

$f_t(s)$ tiende a la forma funcional de la densidad de rayos, $f_i(x)$ (Cap. 6), que corresponde a la densidad de longitudes de rayos que parten isotrópicamente desde puntos en el interior del cuerpo. Es interesante observar que en el primer caso, aún cuando $a \neq 0$ (pero finito), el límite para R tendiendo a infinito también es igual a la densidad de cuerdas del cuerpo. Esto se entiende por el hecho de que para R/l_{\max} muy grande, la contribución preponderante es del tipo *crosser*.

Momentos de la densidad de segmentos de trazas

Los momentos de orden n se obtienen de la evaluación de la expresión

$$E(s^n) = \int_{G \cap K \neq \emptyset} E(s^n|l) f(l) dl,$$

donde

$$E(s^n|l) = \sum_{\text{eventos}} E(s^n|\text{evento}, l) P(\text{evento}|l).$$

La influencia de la distribución no uniforme está contenida en las probabilidades de eventos. El resultado es:

$$E(s^n | l) = \begin{cases} k_a [R - l(n - a)/(n + 1)] l^n & l < R \\ k_a [l - R(n - a)/(n + 1)] R^n & l > R \end{cases}$$

Sin embargo, en el caso no uniforme, el primer momento o traza media, ya no es independiente del tamaño relativo entre la traza y la cuerda máxima. Resolviendo para $n = 1$ obtenemos, para todo a :

$$E(s) = \begin{cases} k_a \left(\frac{a-1}{2} \mu_2 + R\mu_1 \right) & l_{\max} < R, \\ k_a \left[\frac{1-a}{2} R^2 + aR\mu_1 + (a-1) \int_0^R (R-l) F(l) dl \right] & l_{\max} > R. \end{cases}$$

Análogamente, para la varianza:

$$V(s) = k_a \left[\frac{1}{3} (a-2) \mu_3 + R\mu_2 - k_a \left(\frac{a-1}{2} \mu_2 + R\mu_1 \right)^2 \right]; \quad l_{\max} < R,$$

$$V(s) = k_a \left[(a-1) \int_0^R (R^2 - l^2) F(l) dl + \int_0^R (l-R)^2 F(l) dl + \frac{1-2a}{3} R^3 + aR^2 \mu_1 \right] -$$

$$- k_a \left[\frac{1-a}{2} R^2 + aR\mu_1 + (a-1) \int_0^R (R-l) F(l) dl \right]^2; \quad l_{\max} > R.$$

Supongamos que tenemos un sitio cuya cuerda máxima es menor que la longitud de la traza R , es decir, todas las partículas emitidas en el interior logran escapar. El límite cuando $a \rightarrow \infty$ del valor medio de la traza (Ec. , $l_{\max} < R$) es:

$$\lim_{a \rightarrow \infty} E(s) = \frac{1}{2} \frac{\mu_2}{\mu_1},$$

que es el valor medio i_1 de la densidad de rayos (Cap. 6). Para el mismo límite, pero para trazas muy pequeñas ($R \rightarrow 0$) comparadas con el tamaño del sitio, el límite de la expresión ($l_{\max} > R$) es:

$$\lim_{\substack{a \rightarrow \infty \\ R \rightarrow 0}} E(s) = R,$$

es decir, la contribución al valor medio es esencialmente debida a eventos con traza completa dentro del sitio (*insiders*). El límite para $a \rightarrow 0, R \rightarrow \infty$ es μ_1 , como es de esperar (distribución isotrópica de rectas infinitas).

Momentos condicionales según el tipo de evento

Los momentos condicionales de la densidad de trazas, discriminados según el tipo de evento serán los mismos que los obtenidos en el capítulo 10. La traza media de un dado tipo de evento es independiente de la probabilidad de que la reacción ocurra. Es decir, el cálculo esta *condicionado* a que el tipo de evento efectivamente ha ocurrido.

En términos matemáticos, se puede ver que las dependencias con a se cancelan en las expresiones finales, resultando las mismas expresiones del capítulo 10.

Distribuciones superficiales de reacciones

Como antes, las probabilidades de eventos y la densidad de trazas serán calculadas evaluando la superposición relativa entre la traza y la cuerda asociada. Nuevamente se considerarán cuerpos convexos, de manera que exista un único tipo de evento y una única cuerda, asociados a la recta de acción de la traza. La diferencia es que en este caso el tipo de aleatoriedad debe ser consistente con la naturaleza del problema. El tipo de aleatoriedad a considerar es del tipo S -randomness (Cap. 6), donde las cuerdas resultan de la intersección con rayos que parten de puntos sobre la superficie del volumen. Como se ha mencionado en dicho capítulo, no se conoce una relación entre la densidad de cuerdas para este tipo de aleatoriedad y las demás ().

Probabilidades condicionales de eventos

Dada la cuerda, y el hecho de que la traza efectivamente ingresa al volumen, es suficiente con considerar dos tipos de eventos: uno en donde la traza se inicia en la superficie y sale del volumen por otro punto de la misma, recorriendo toda la cuerda, y otro en donde la traza finaliza en algún punto del interior del volumen. Llamaremos *starters* al primer tipo de evento e *insiders* al segundo. Formalmente estamos considerando a la superficie del volumen como parte de él.

Si la cuerda es menor que la traza ($l < R$), las probabilidades de eventos para una dada cuerda l , son:

$$P(\text{starter} | l < R) = 1$$

$$P(\text{insider} | l < R) = 0$$

y para $l > R$,

$$P(\text{starter} | l > R) = 0$$

$$P(\text{insider} | l > R) = 1$$

Probabilidades de eventos

Sea $f_S(l)$ la densidad de cuerdas que se obtiene bajo S -randomness. La integración de ésta con las probabilidades condicionales debe hacerse teniendo en cuenta si el rango es menor o mayor que la máxima cuerda del volumen. En el primer caso:

$$P(\text{starter}) = 1$$

$$P(\text{insider}) = 0$$

y para $l_{\max} > R$:

$$P(\text{starter}) = \int_0^R f_S(l) dl$$

$$P(\text{insider}) = 1 - P(\text{starter})$$

En estos casos la constante de normalización es 1.

Densidad de segmentos de trazas

Las densidades condicionales de trazas, $f(s|evento, l)$, son sencillas de describir. Para el caso $l < R$, el *insider* no existe y la densidad condicional de *starters* es $\delta(s-l)H(l-s)$ y para $l > R$, el evento *starter* no es aplicable, por lo que la densidad condicional será igual a $\delta(s-R)H(R-s)$. Finalmente, la densidad de trazas se escribirá como:

$$f_i(s) = f_S(s) + \delta(s-R) \left[1 - \int_0^R f_S(l) dl \right],$$

donde $s \leq R$. El primer término es la contribución de *starters* y el segundo de *insiders*. El corchete se anula si R es mayor que la máxima cuerda del cuerpo (la probabilidad de *insiders* es cero), y la densidad de trazas resulta igual a la de cuerdas bajo S -randomness.

Si el rango es menor que la máxima cuerda, el primer término será válido hasta $s \leq R$, dando la contribución de aquellos segmentos del tipo *starter*, mientras que el segundo será válido para $s = R$, describiendo la contribución de los demás segmentos del tipo *insider*.

Valor medio y varianza de la densidad de segmentos de trazas

Los momentos condicionales de eventos, para una distribución superficial son:

$$E(s^n | l) = \begin{cases} l^n & l < R \\ R^n & l > R \end{cases}$$

los que integrados con la densidad de cuerdas dan, para $l_{\max} < R$:

$$E(s^n) = S_n,$$

donde S_n es el momento de orden n de $f_S(l)$. Para $l_{\max} > R$:

$$E(s^n) = R^n + \int_0^R (l^n - R^n) f_S(l) dl.$$

Resultados para una esfera

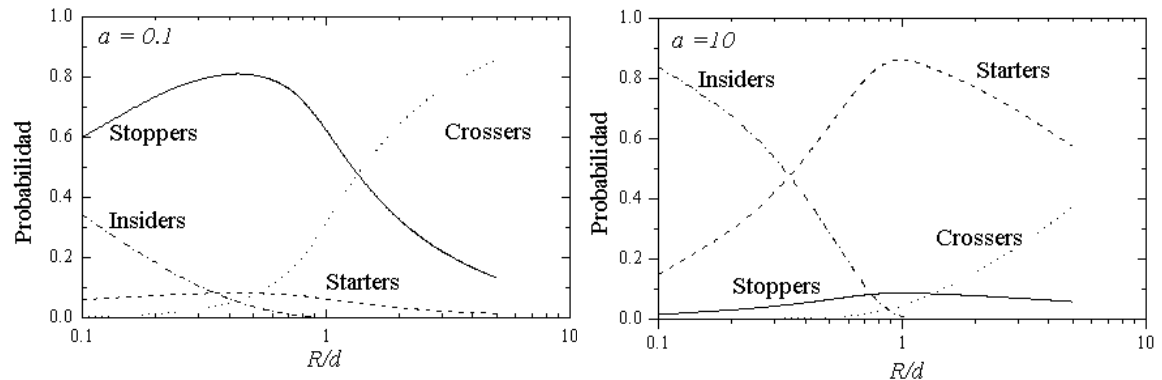
Consideramos nuevamente el caso esférico, por poseer soluciones analíticas y por describir a primer orden las propiedades microdosimétricas globales de un sitio microscópico.

Distribuciones bivaluadas de fuentes de iones pesados

Asumimos que la aleatoriedad que describe la emisión de partículas es del tipo μ (isotrópico), por lo que la densidad para una esfera de diámetro d es:

$$f(l) = \begin{cases} 2l/d^2 & 0 \leq l \leq d \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$$

Las figuras 11.2 muestran las probabilidades de eventos, para distribuciones preponderantemente externas ($a = 0.1$) o internas ($a = 10$).



Figuras 11.2. Probabilidades de los distintos eventos en función de R/d , para dos tipos de distribuciones bivaluadas. Las curvas de stoppers y starters se reescalan entre sí por el valor de a .

Como puede verse, una distribución no uniforme de fuentes no puede proveer la condición de equilibrio de partículas cargadas (capítulo 3). Las contribuciones de partículas que parten del interior del volumen y egresan (*starters*) o ingresan y finalizan en el interior del volumen (*stoppers*) son distintas, y esto hace que la dosis depositada pase a depender de la forma, tamaño y distribución de fuentes.

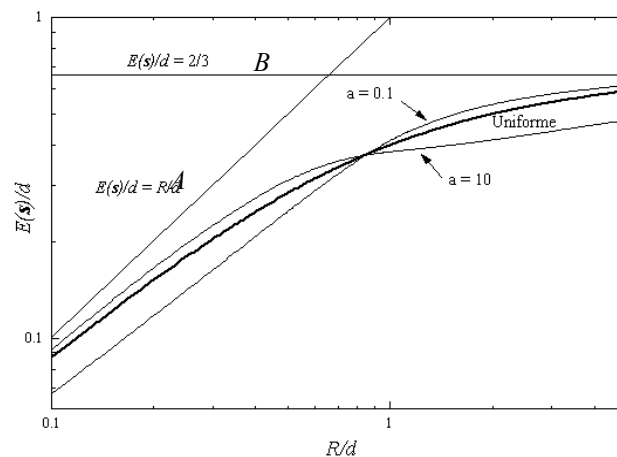


Figura 11.3. Valor medio de la longitud de la traza, para distintas distribuciones de fuentes y valores de R/d .

La figura 11.3 muestra el valor de la traza media, relativo al diámetro del sitio, para distintas relaciones R/d .

En esta figura, se han graficado las asíntotas correspondientes a los límites $a \rightarrow \infty, R \rightarrow 0$ (recta A) y $a \rightarrow \infty, R \rightarrow \infty$ (recta B), que en este último caso, corresponde a la cuerda media de la esfera dividida su diámetro, igual a $2/3$.

En la figura 11.4 se ha graficado, para distintos valores de a , la varianza relativa de la densidad de trazas, en función de R/d .

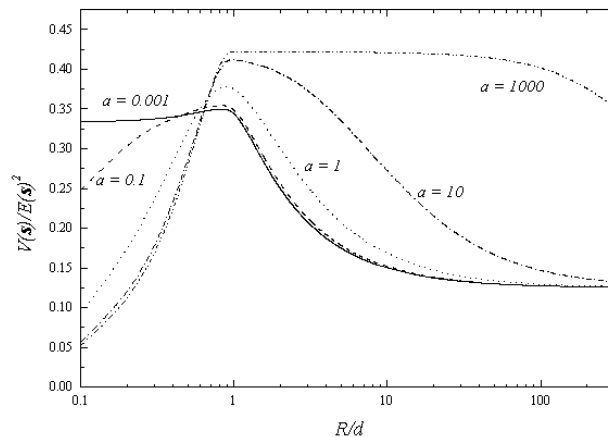


Figura 11.4. Varianza relativa de la densidad de trazas, para distintos valores de R/d y distintas distribuciones de fuentes. Para valores grandes de R/d la varianza relativa tiende al valor $1/8$, correspondiente a una esfera en un campo isotrópico de rectas infinitas.

Distribuciones en superficie de fuentes de iones pesados

La densidad de cuerdas de una esfera, cuando las semirectas que la intersectan parten de puntos de su superficie, con orientación isotrópica, corresponde a una distribución uniforme ():

$$f_s(l) = \begin{cases} 1/d & 0 \leq l \leq d \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$$

La probabilidad de *starter*, calculada con y es igual a R/d para $R/d < 1$ e igual a 1 para $R/d > 1$. La probabilidad de *insider* es igual a $1 - P(\text{starter})$.

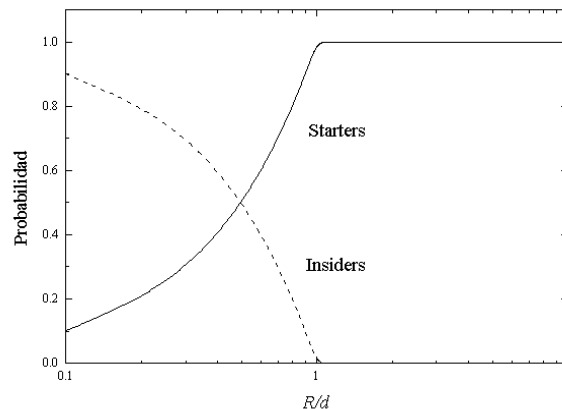


Figura 11.5. Probabilidad de starters e insiders para una distribución superficial uniforme de fuentes de trazas en una esfera, en función de R/d .

La figura 11.5 muestra un gráfico de dichas probabilidades para distintos valores de R/d . En la figura 11.6 se grafican el valor medio de la traza relativo al diámetro y la varianza relativa.

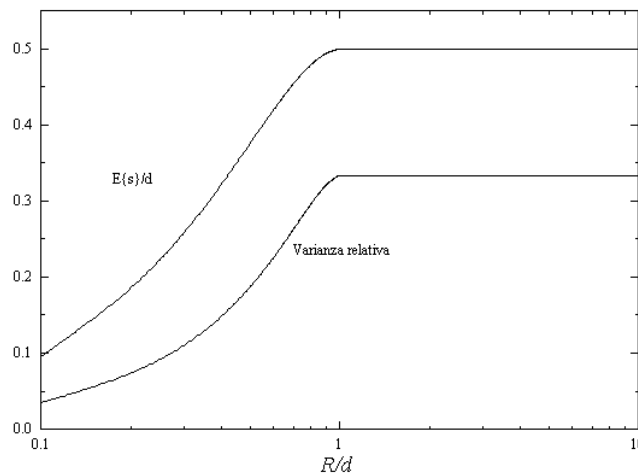
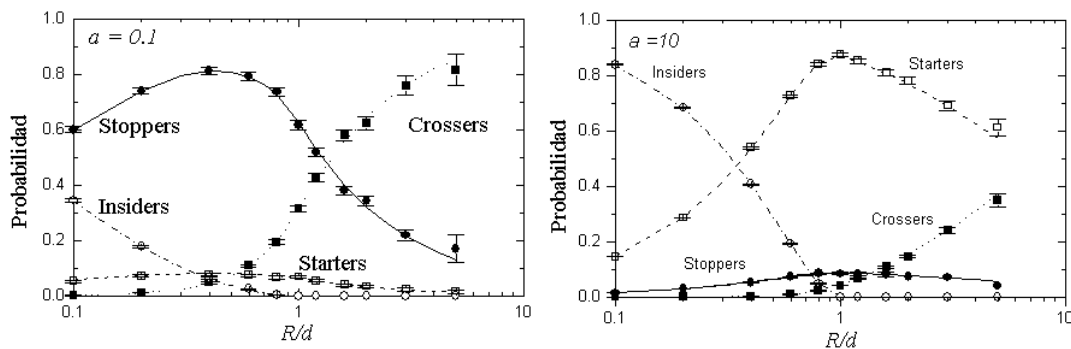


Figura 11.6. Valor medio y varianza relativa de la densidad de trazas para una distribución en superficie en una esfera, en función de R/d .

Simulaciones computacionales

Con el objetivo de tener una validación independiente del formalismo expuesto, se han realizado múltiples simulaciones estocásticas de los principales resultados para un volumen esférico. El siguiente gráfico muestra los resultados obtenidos para las curvas de la figura 11.2. Cada punto representa el promedio de una serie de simulaciones independientes y las barras de error representan una desviación estándar de dichos valores.

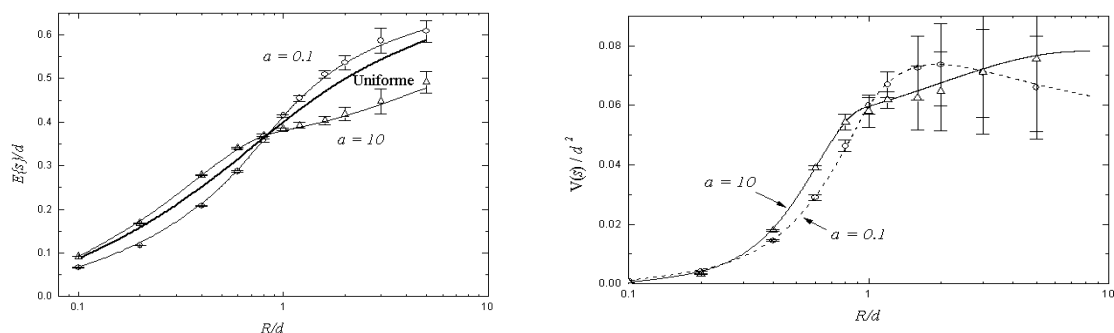


Figuras 11.7. Probabilidades de eventos para $a = 0.1$ y $a = 10$, calculadas por simulación estocástica y en forma analítica, en función de R/d . Se observa un buen acuerdo entre teoría y simulación.

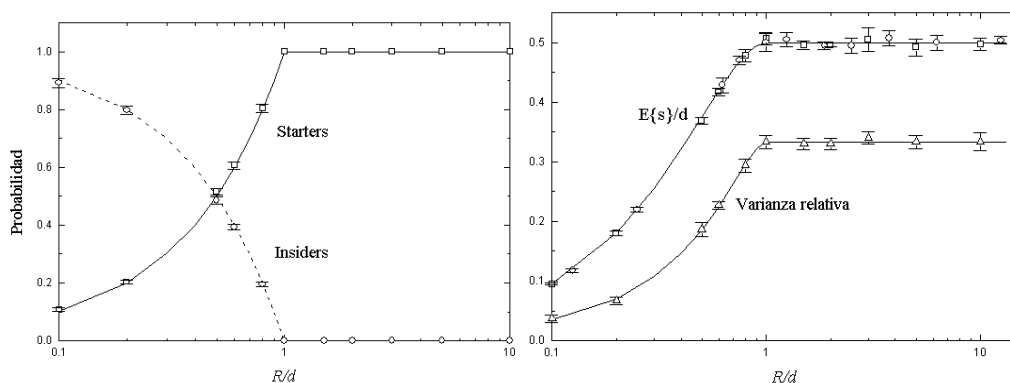
En las figuras 11.8 observamos el acuerdo con la teoría del valor medio y de la varianza de la densidad de trazas, obtenidos por simulación estocástica.

Para distribuciones en superficie, también se ha simulado el comportamiento de las distintas cantidades en función de R/d . Las figuras 11.9 muestran las probabilidades

de eventos, valor medio y varianza relativa, obtenidas por simulación y analíticamente.



Figuras 11.8. Valor medio y varianza de la densidad de trazas, para distintas distribuciones bivaluadas de fuentes, calculados por simulación y analíticamente, en función de R/d .



Figuras 11.9. Probabilidades de eventos, valor medio y varianza de la densidad de trazas para distribuciones superficiales de fuentes, calculadas por simulación estocástica y en forma analítica, en función de R/d .

Referencias

1. G. A. Santa Cruz, M. R. Palmer, E. Matatagui and R. G. Zamenhof, A Theoretical Model for Event Statistics in Microdosimetry, Part II: Nonuniform Distribution of Heavy Ion Tracks, *Medical Physics*, **28** (6), 997-1005 (2001).
2. M. Kellerer, Concepts of Geometrical Probability relevant to Microdosimetry and Dosimetry, in Proc. of the Seven Symposium on Microdosimetry, Oxford, England (1980).
3. H. Solomon, Geometric Probability. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pennsylvania (1978).

CAPÍTULO 12: CÁLCULO DE CANTIDADES MICRODOSIMÉTRICAS POR INTEGRACIÓN DE LA DENSIDAD DE SEGMENTOS DE TRAZAS

La ventaja de la discriminación en tipos de eventos es que permite el cálculo directo de la distribución de energía depositada, utilizando la relación *energía-rango* del ión pesado (capítulo 3). Si se conoce la densidad de cuerdas del volumen, es posible calcular la densidad de segmentos de trazas por medio de las expresiones 10.33 y 11.12. Estas expresiones, cuyos términos describen la contribución de cada tipo de evento, le asignan el peso estadístico a cada uno de ellos, según sea la longitud de la traza correspondiente dentro del volumen.

La energía depositada en los casos de *starters*, *stoppers* e *insiders*, dada la longitud del segmento de traza, se evalúa inmediatamente de la relación *energía-rango*, ya que en estos casos se sabe exactamente cuál es la parte de la trayectoria incluida en el sitio, que llamamos s . Sin embargo, los eventos del tipo *crosser* no tienen definida su intersección, debido a que el origen de la traza puede desplazarse (mientras se encuentre fuera del volumen) sin cambiar la longitud de la intersección. La figura 12.1 muestra la porción s que se integra de la relación $-dE/dx$ vs. x , para cada tipo de evento.

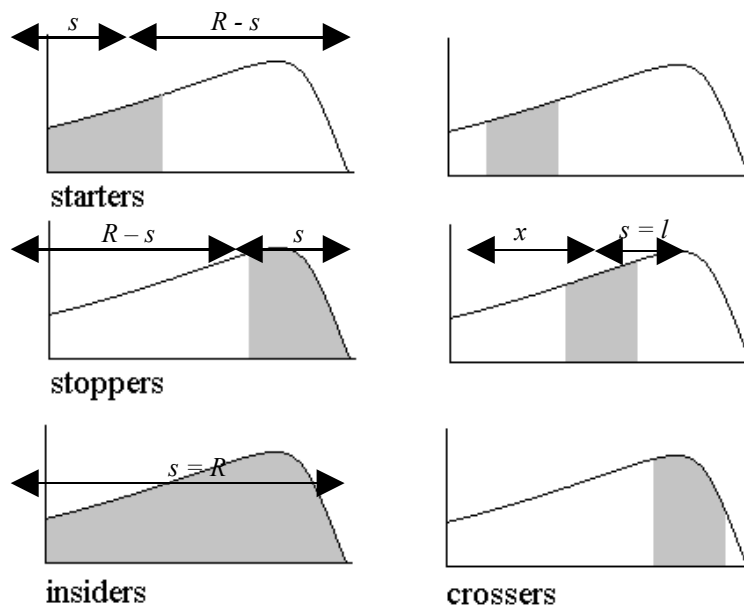


Figura 12.1. Regiones de la curva $-dE/dx$ vs. x a ser integradas para el cálculo de la energía depositada, dado el segmento de la traza s , que queda incluido en el sitio. En los casos de *starters* y *stoppers*, estos intervalos tienen intersecciones únicas. Los *insiders* aportan la energía total de la partícula, mientras que en el caso de *crossers* su intersección con el sitio no está definida unívocamente.

Cálculo de la energía depositada por cada tipo de evento

Asumiendo que contamos con una función continua de la energía de la partícula versus su rango, $E(R)$, la energía depositada en la aproximación CSDA se calcula como (Cap. 3):

$$\varepsilon_{dep} = E_{entrada} - E_{salida}.$$

En el caso de un segmento de traza s tenemos, para *starters*, *stoppers* e *insiders* que

$$\varepsilon_{dep} = \begin{cases} E_0 - E(R - s) & \text{starter} \\ E(s) - 0 & \text{stopper} \\ E_0 & \text{insider} \end{cases}$$

donde E_0 es la energía inicial de la partícula cuyo rango es R .

En el caso de eventos tipo *crosser*, lo que se puede calcular es la energía media para cada segmento de longitud $s = l$. El rango R de la partícula debe ser mayor que la cuerda, de lo contrario no habría *crossers*. Para un segmento de longitud R (donde el origen y el fin de la traza están fuera del volumen), la energía depositada a lo largo de una cuerda de longitud l se calcula como:

$$\varepsilon_{dep}(x) = E(R - x) - E[R - (x + l)],$$

donde x es la distancia desde el origen de la traza hasta el ingreso de la partícula al volumen, y puede tomar valores desde 0 hasta $R - l$ (Fig. 12.1). Dado que la probabilidad de encontrar a x en $[0, R - l]$ es considerada uniforme (aun para distribuciones bivaluadas de fuentes, ya que el origen es siempre externo al sitio), la energía promedio de un *crosser*, dada una cuerda de longitud l , es:

$$\langle \varepsilon_{dep}(l) \rangle = \frac{\int_0^{R-l} \varepsilon_{dep}(x) f(x) dx}{\int_0^{R-l} f(x) dx} = \frac{1}{R-l} \int_0^{R-l} \varepsilon_{dep}(x) dx,$$

donde $f(x) = 1/(R - l)$. Reemplazando en esta expresión, y luego de un par de cambios de variables finalmente llegamos a:

$$\langle \varepsilon_{dep}(l) \rangle = \frac{1}{R-l} \left[\int_l^R E(u) du - \int_0^{R-l} E(u) du \right].$$

Protones monoenergéticos en agua

Utilizando una tabla de energía vs. rango para protones en agua líquida, obtenidas con el programa TRIM 2003 () (ver fig. 12.2), calculamos la energía depositada por una distribución uniforme de protones en un sitio esférico de 4 micrones de diámetro.

La figura 12.3 muestra valores de z_F para protones de distinta energía, discriminada por evento. El valor total es el promedio pesado con las probabilidades de cada tipo de evento.

En la figura 12.4 se muestran valores calculados de energía lineal y_F e y_D para distintos tamaños de un sitio esférico, en función de la energía del protón.

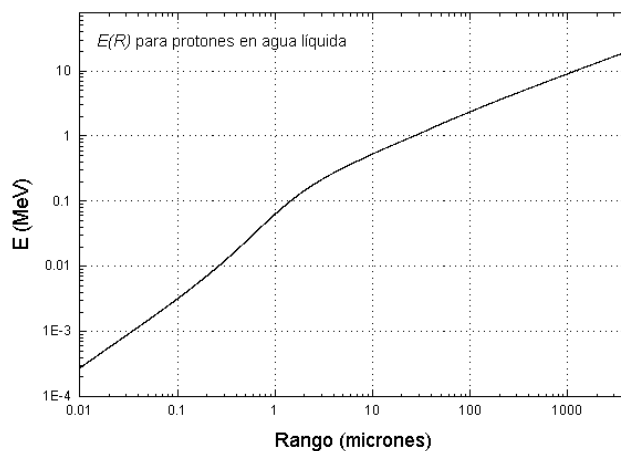


Figura 12.2. Relación $E(R)$ para protones en agua líquida, obtenida con el programa SRIM 2003.

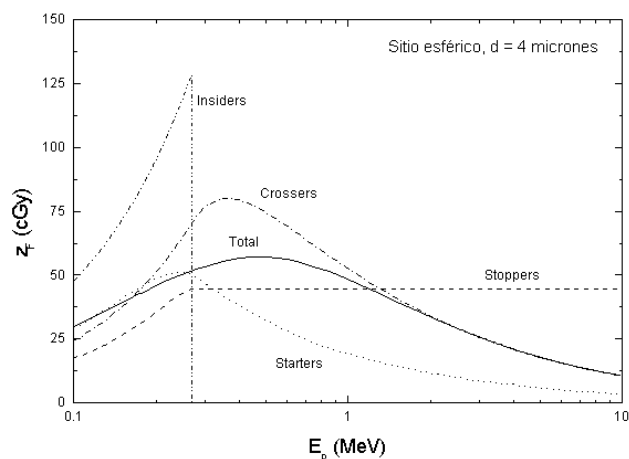
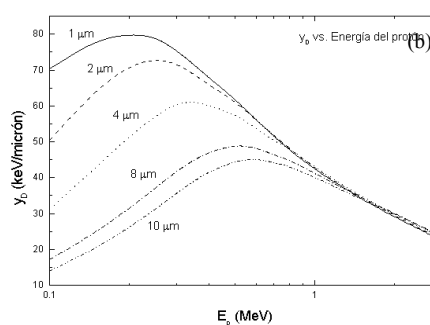
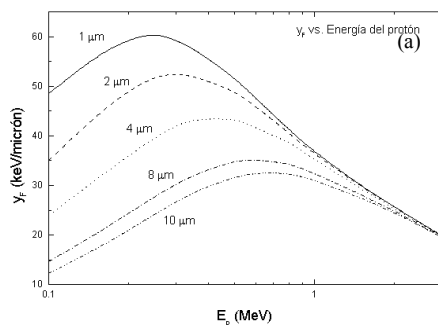


Figura 12.3. Z_F en función de la energía del protón, para una distribución uniforme, discriminada por tipo de evento. Vemos que la contribución de los *insiders* cae abruptamente a cero cuando el rango del protón es igual al diámetro.



Figuras 12.4, a y b. Energía lineal media pesada en frecuencia (a) y en dosis (b), para protones de distintas energías, en sitios de diámetro variable.

La dependencia de la energía lineal que se observa a bajas energías es consecuencia de la influencia del corto rango de los protones. Para sitios de entre 1 y 10 micrones, el rango es la propiedad que hace que el LET no sea una buena aproximación, para energías de hasta 1 MeV (ver Fig. 4.3(a) del capítulo 4). Para energías superiores al MeV, vemos que las curvas confluyen entre sí, y la dependencia con el tamaño del sitio es mucho menor. Para estas energías, el rango de los protones está entre 26 micrones para 1 MeV hasta 148 micrones para 3 MeV, donde el evento predominante es del tipo *crosser*, manteniendo un poder frenador relativamente constante a lo largo de la cuerda recorrida dentro del sitio. Esta dependencia con la energía es observada en espectros microdosimétricos de campos de neutrones rápidos (), donde gran parte de las partículas generadas son protones de energías comparables a las de los neutrones.

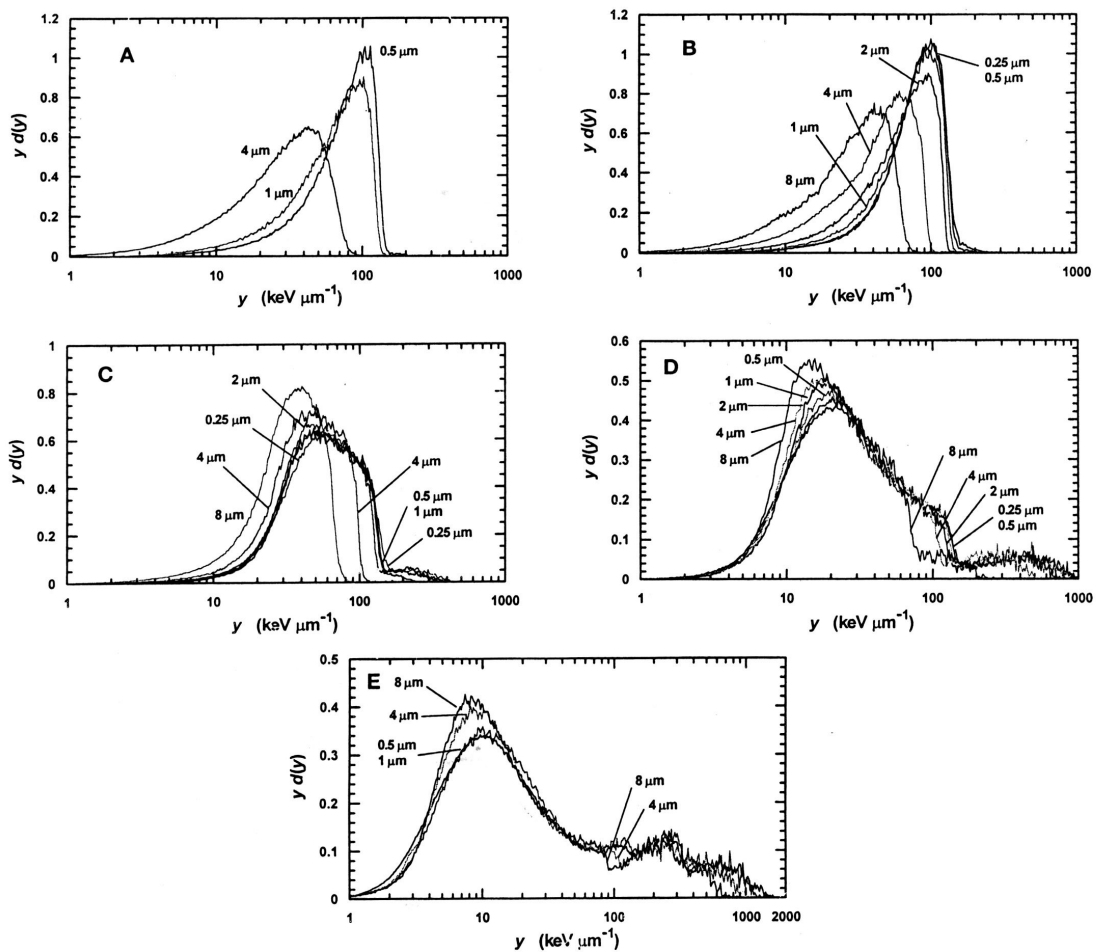


Figura 12.5. Espectros $y d(y)$ vs. y para haces de neutrones monoenergéticos y distintos tamaños de sitio. La parte predominante de cada espectro está constituida por recoils de protones.

En la figura 12.5 observamos una serie de espectros microdosimétricos experimentales () de haces de neutrones monoenergéticos de 0.22 MeV (A), 0.44 MeV (B), 1.5 MeV (C), 6 MeV (D) y 14 MeV (E) para distintos tamaños de sitio. Ignorando la contribución de otras partículas generadas a altas energías, con energía

lineal superior a 100 keV/micrón (Fig. 4.10), vemos que el comportamiento del espectro se condice con los resultados calculados (Fig. 12.4-b). La dependencia con el tamaño del sitio (Fig. 12.5 (A y B)) es preponderante a bajas energías de neutrones (bajas energías de protones de recoil) y es muy chica para altas energías (Fig. 12.5 (E)). Para sitios de 1 micrón () (Fig. 12.6), vemos que el centroide se desplaza ligeramente hacia la derecha al pasar de 0.22 MeV a 0.44 MeV (aumento en y_D) y luego hacia la izquierda para mayores energías (disminución de y_D), como se anticipa en la figura 12.4-b.

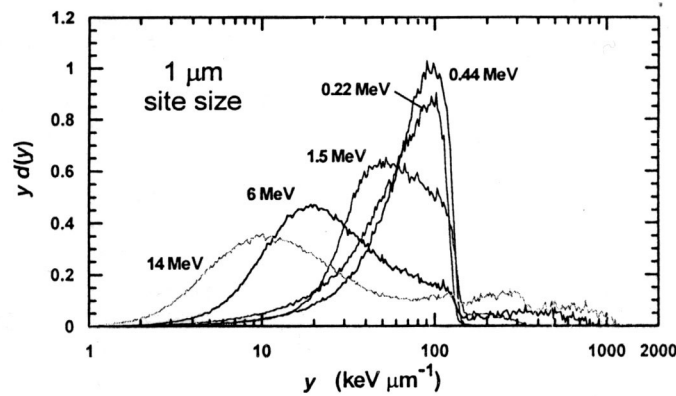


Figura 12.6. Espectros de neutrones de distintas energías para un mismo tamaño de sitio (1 micrón).

Finalmente, la figura 12.7 muestra la dependencia con el tamaño del sitio del número de eventos por unidad de dosis, $\Phi^* = 1/z_F$, para protones de distintas energías.

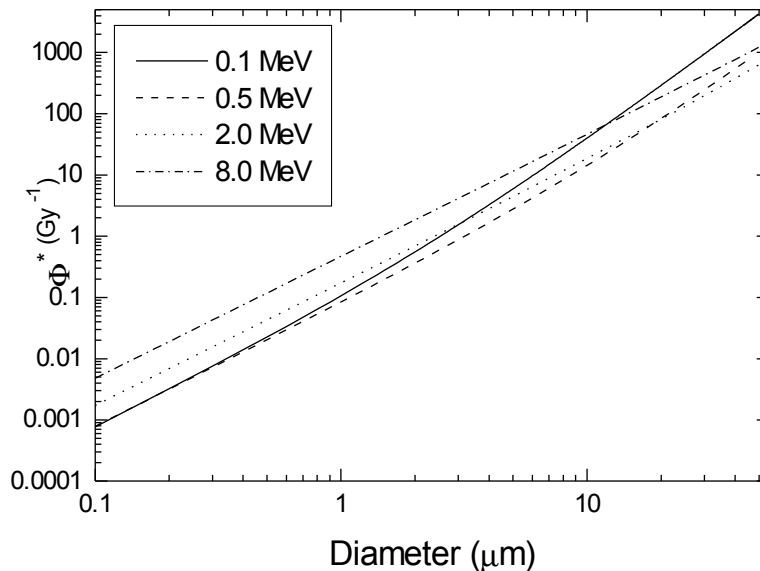


Figura 12.7. Número de eventos por unidad de dosis en función del tamaño del sitio.

La pendiente de Φ^* en la representación log-log es 2 para sitios pequeños, indicando que la frecuencia de eventos es proporcional al cuadrado del diámetro (es decir, al área superficial), mientras que es cercana a 3 para sitios grandes y energías bajas, indicando que el número de eventos es proporcional al volumen (cubo del diámetro).

Esto es compatible con el tipo de evento predominante en cada caso (*crosser* para sitios pequeños, cuya frecuencia va como la sección transversal del sitio, e *insider* para sitios grandes y bajas energías, donde la emisión de partículas es predominantemente volumétrica).

Referencias

1. F. Ziegler, SRIM 2003.
2. D. Srdóc and S. A. Marino, Microdosimetry of Monoenergetic Neutrons, Radiation Research, **146**, pp. 466-474 (1996).

CAPÍTULO 13: LA MICRODOSIMETRÍA DE LA REACCIÓN DE BORO

En este capítulo se desarrolla el formalismo necesario para describir los aspectos estocásticos y dosimétricos de las reacciones de captura en boro. Las cantidades obtenidas permiten entender la influencia que ejercen la geometría del sitio microscópico y la microdistribución del boro, sobre la dosis realmente entregada a una población de células, cuyo valor medio será compatible con el valor calculado durante un tratamiento sólo cuando pueda garantizarse que la distribución de boro es espacialmente uniforme. Sin embargo, aún cuando esto pueda afirmarse, la dispersión de la dosis realmente recibida por las células de un tejido es suficientemente grande como para que no exista una correspondencia a nivel microscópico entre la uniformidad del compuesto y la de la dosis impartida. La conclusión es que células idénticas de una misma población, inmersas en una distribución homogénea de boro, no recibirán una dosis igual, sino toda una distribución de valores.

Durante la producción de reacciones de captura en boro, coexisten cuatro partículas energéticamente diferentes, cuyas energías, despreciando la energía cinética del neutrón si éste es térmico, figuran en la tabla 9.1 del capítulo 9. Para la descripción de las contribuciones de cada una de estas partículas, en este capítulo se adoptan dos posibles convenciones, a saber (tabla 13.1):

- a. numeradas con un único índice,
- b. separadas de a dos, con un índice por partícula y otro por tipo de reacción.

Tabla 13.1. Nomenclaturas de índices usadas en el texto para las partículas alfa y litio.

<i>Partícula</i>	<i>Caso a</i>	<i>Caso b</i>	
⁷ Li (estado fundamental)	1	1	0
Alfa (⁷ Li estado fundamental)	2	2	0
⁷ Li (1 ^{er} estado excitado)	3	1	1
Alfa (⁷ Li 1 ^{er} estado excitado)	4	2	1

Cálculos de dosis debida a la reacción de captura en condiciones de equilibrio de partículas cargadas

Como se mencionó en el capítulo 3 (Ec. 3.20), cuando existen condiciones de equilibrio de partículas cargadas (CPE), la dosis absorbida en el medio puede relacionarse con la energía cinética inicial de estas partículas, que son generadas por reacciones con partículas no cargadas, por unidad de masa. Despreciando la energía transferida en procesos secundarios de las partículas cargadas, tales como bremsstrahlung o cambios de la masa en reposo, la dosis entregada resulta ser entonces igual al kerma.

Energía promedio total por reacción

La energía promedio total por reacción se calcula pesando la energía de cada una de las partículas con la probabilidad de cada tipo de reacción:

$$\bar{\varepsilon} = \sum_{i=1}^4 y_i \varepsilon_i,$$

donde $y_1 = y_2 = 0.063$ (${}^7\text{Li}$ est. fund.) e $y_3 = y_4 = 0.937$ (${}^7\text{Li}$ 1^{er} exc.). Esta es la cantidad que en el capítulo 3 se nota como $\bar{\varepsilon}_{T,c}$.

Tasa de kerma de la reacción de boro

La tasa de kerma (derivada en el tiempo de la Ec. 3.21) se calcula como el producto entre la tasa de reacciones por unidad de masa, \dot{r}/ρ , y la energía total promedio por reacción:

$$\dot{K} = \frac{\dot{r}}{\rho} \bar{\varepsilon}.$$

Teniendo en cuenta, esta expresión puede escribirse en función de la tasa de kerma \dot{K}_i de cada partícula, como si cada contribución proviniera de un campo independiente:

$$\dot{K} = \frac{\dot{r}}{\rho} \bar{\varepsilon} = \dot{K} = \frac{\dot{r}}{\rho} \sum_{i=1}^4 y_i \varepsilon_i = \sum_{i=1}^4 y_i \dot{K}_i.$$

Formalmente, la tasa de kerma puede separarse en una parte que sólo depende de la energía de las partículas y otra que contiene la información de la concentración de fuentes, es decir, la tasa de kerma es proporcional a la tasa de reacciones:

$$\dot{K} = (\bar{\varepsilon}/\rho) \dot{r} = g\dot{r}$$

donde $g = \bar{\varepsilon}/\rho$ y está dada por:

$$g [\text{Gy } \mu \text{ m}^3] = 160.2 \frac{\bar{\varepsilon} [\text{MeV}]}{\rho [\text{g/cm}^3]}$$

En el caso de las reacciones de boro, $\bar{\varepsilon} = 2.34 \text{ MeV}$, y para una densidad de 1 g/cm^3 , $g = 374.868 \text{ Gy } \mu \text{ m}^3$. La expresión es la tasa de dosis promedio para una distribución *uniforme* de fuentes.

Cálculos de dosis debida a la reacción de captura en condiciones fuera del equilibrio

Tasa de dosis promedio para una distribución de fuentes interna a un volumen

Consideremos un sitio S de volumen V_S , con una distribución uniforme de fuentes de reacciones sólo en su interior, es decir, no hay fuentes en el exterior. Este tipo de

distribución la llamaremos *intrasite* o *interna*. Llamaremos \dot{r}_I a la tasa de reacciones por unidad de volumen que ocurren sólo en el interior del sitio. Sin embargo en este caso una fracción de la energía de las partículas emitidas es depositada fuera del sitio, por lo que en promedio la energía depositada dentro será menor que $\bar{\epsilon}$. La cantidad que describe la dosis promedio depositada en el sitio S por partícula o reacción es la *energía específica pesada en frecuencia para una distribución intrasite*, a la que llamaremos z_F^I . Entonces la tasa de dosis promedio impartida al sitio, por reacciones que ocurren en su interior, es:

$$\dot{D}_I(\dot{r}_I) = \dot{r}_I V_S z_F^I = \frac{\dot{r}_I}{\rho} \rho V_S z_F^I = \frac{\dot{r}_I}{\rho} \bar{\epsilon}_I.$$

La cantidad $\bar{\epsilon}_I = \rho V_S z_F^I$ es análoga a $\bar{\epsilon}$, pero describe la energía promedio que quedó efectivamente depositada en S por reacciones que ocurren exclusivamente en el sitio. El cociente $\bar{\epsilon}_I/\bar{\epsilon}$ es la fracción promedio de la energía por reacción depositada en el sitio, en una distribución *intrasite*.

Tasa de dosis promedio para una distribución de fuentes externa a un volumen

La dosis promedio depositada en un sitio S proviene de contribuciones internas y externas a él, y dichas contribuciones pueden superponerse conceptualmente para dar la dosis total promedio. En el caso en que la distribución de fuentes es externa (a la que llamaremos *extrasite* o *externa*), podemos pensar que dicha contribución es equivalente a sustraer de la tasa de dosis promedio, calculada para una distribución uniforme, \dot{D}_U , la contribución proveniente de reacciones producidas en el interior del sitio, las que están dadas por \dot{D}_I . En este caso, la tasa de reacciones para el cálculo uniforme e intrasite debe ser la misma e igual a \dot{r}_O , la tasa correspondiente a la distribución *extrasite*. Entonces:

$$\dot{D}_O(\dot{r}_O) = \dot{D}_U(\dot{r}_O) - \dot{D}_I(\dot{r}_O) = \dot{D}_U(\dot{r}_O) - \dot{r}_O V_S z_F^I,$$

o sea

$$\dot{D}_O(\dot{r}_O) = \dot{D}_U(\dot{r}_O) \left[1 - \rho V_S z_F^I / \bar{\epsilon} \right],$$

dado que $\dot{D}_U(\dot{r}_O) = (\bar{\epsilon}/\rho) \dot{r}_O$ (es la tasa de kerma para la tasa de reacciones \dot{r}_O , Ec.). Vemos que el factor entre corchetes es siempre menor que 1 (es $1 - \bar{\epsilon}_I/\bar{\epsilon}$) y es la corrección a la dosis promedio (calculada en base al kerma) cuando la distribución de reacciones es en realidad externa al sitio.

Tasa de dosis promedio para una distribución de fuentes bivaluada

Finalmente consideramos el caso en donde la distribución de fuentes es *bivaluada*, es decir, tenemos reacciones que ocurren tanto fuera como dentro del sitio, pero con distintas tasas de reacción. Llamamos a al cociente de las tasas de reacción interna vs.

externa, $a = \dot{r}_I / \dot{r}_O$. Este es un caso análogo al anterior, pero con la diferencia que \dot{r}_I puede ser tanto menor como mayor que \dot{r}_O . El problema puede ser separado en dos contribuciones: una contribución de fuentes distribuidas uniformemente, y una diferencia que puede provenir tanto de fuentes internas (si $\dot{r}_I > \dot{r}_O$), como externas (si $\dot{r}_I < \dot{r}_O$). Si por ejemplo $\dot{r}_I > \dot{r}_O$, la tasa de dosis promedio se puede calcular como la correspondiente a una distribución uniforme a una tasa \dot{r}_O , más la contribución debida a fuentes internas con una tasa $\dot{r}_I - \dot{r}_O$. Entonces

$$\dot{D}_{neq}(\dot{r}_O, \dot{r}_I) = \dot{D}_U(\dot{r}_O) \left[1 + (a - 1) \rho V_S z_F^I / \bar{\epsilon} \right],$$

donde el subíndice *neq* significa “no equilibrio”. Es posible demostrar que se llega a la misma expresión para el caso $\dot{r}_I < \dot{r}_O$.

Convención de máxima tasa de kerma para el cálculo de la tasa de dosis corregida

El corchete en la expresión es evidentemente mayor que 1 para $a > 1$ y vice-versa. Identificando a $\dot{D}_U(\dot{r})$ como la tasa de kerma calculada para la tasa \dot{r} , y adoptando la convención de calcular siempre el kerma para la mayor tasa de reacción, la corrección será siempre un factor menor que 1:

$$\dot{D}_{neq}(\dot{r}_O, \dot{r}_I) = \eta(a) \dot{K}(\max\{\dot{r}_O, \dot{r}_I\}),$$

donde

$$\eta(a) = \xi_a \left[1 + (a - 1) \rho V_S z_F^I / \bar{\epsilon} \right]; \quad \xi_a = \begin{cases} 1 & a < 1 \\ 1/a & a > 1 \end{cases}$$

Este será llamado *Factor de Corrección de Dosis Microscópica* o MDCF (Microscopic Dose Correction Factor) ().

Este factor también puede escribirse como una combinación de casos extra e intra site:

$$\eta(a) = \xi_a \left[\eta(0) + a\eta(\infty) \right],$$

donde $\eta(0) = 1 - \rho V_S z_F^I / \bar{\epsilon}$ y $\eta(\infty) = \rho V_S z_F^I / \bar{\epsilon}$. Además $\eta(0) + \eta(\infty) = 1$.

En todo esto, la cantidad que aún necesita calcularse es z_F^I . Esta cantidad será sensible a la forma y tamaño del sitio, así como también al tipo de partícula.

Funciones densidad de eventos individuales para distribuciones bivaluadas de fuentes

La información necesaria para lograr una descripción completa del problema microdosimétrico está contenida en la función densidad de eventos individuales (SEDF), $f_1(z)$ (capítulo 4). En el capítulo 11 vimos de qué manera era posible obtener la densidad de segmentos de trazas, en casos donde la distribución de fuentes

era bivaluada, o superficial. A partir de la densidad de segmentos de trazas, es posible calcular $f_1(z)$ siguiendo los procedimientos indicados en el capítulo 12.

En esta sección buscaremos expresar dicha densidad en función de las contribuciones externas e internas. Primeramente, veremos el caso de distribuciones bivaluadas de reacciones con emisión de una única partícula, mostrando que todos los momentos de $f_1(z)$, así como también de otras cantidades, pueden expresarse como una combinación lineal de los momentos de cada contribución regional. A continuación, trataremos el caso más complejo de las reacciones binarias de captura en boro.

Función de eventos individuales para un campo de partículas de una sola especie

Denotamos con $f_1(z, a)$ la SEDF correspondiente a la deposición de energía en un sitio S debido a un campo de partículas de una sola especie, donde a es la relación de tasas de reacción dentro vs. fuera del sitio. Consideramos una partición del espacio en dos regiones disjuntas, A_o y A_I , fuera y dentro del sitio, respectivamente. Sean $P_o(a)$ y $P_I(a)$ las probabilidades de que el sitio sea intersectado por las partículas emitidas en cada región. Estas probabilidades cumplen que $P_o(a) + P_I(a) = 1$. Si definimos $f_1(z|A_o)$ y $f_1(z|A_I)$ como las SEDF condicionales que describen las contribuciones a la energía específica en el sitio por partículas que llegan de cada región, la SEDF total será:

$$f_1(z, a) = P_o(a) f_1(z|A_o) + P_I(a) f_1(z|A_I).$$

Las probabilidades de intersección dependerán de la geometría del sitio y de la traza. Para un sitio convexo cuya cuerda media es μ_1 , y para un campo isotrópico de trazas rectas de longitud R ,

$$P_o(a) = P(\text{stopper}) + P(\text{crosser}) = \frac{R}{R + a\mu_1},$$

$$P_I(a) = P(\text{starter}) + P(\text{insider}) = \frac{a\mu_1}{R + a\mu_1},$$

las que se obtienen sumando las correspondientes probabilidades (Ecs. 11.10 y 11.11). Al sumarse, la dependencia con la relación entre la máxima cuerda, l_{\max} , y R desaparece.

Dado que las SEDF condicionales se obtienen bajo distribuciones totalmente externas o internas, la única dependencia con a está contenida en estas probabilidades.

Momentos de la densidad de eventos individuales

Los momentos de orden n se escribirán como:

$$z_{(n)}(a) = \int_0^{\infty} z^n f_1(z, a) dz = P_O(a) z_{(n)}^O + P_I(a) z_{(n)}^I,$$

que en función de las expresiones y se escriben como:

$$z_{(n)}(a) = \frac{1}{R + a\mu_1} \left[R z_{(n)}^O + a\mu_1 z_{(n)}^I \right],$$

donde $z_{(n)}^O$ y $z_{(n)}^I$ son los momentos n -ésimos de las SEDF extrasite e intrasite, respectivamente.

En particular, las cantidades $z_F(a)$ y $z_D(a)$ pueden ser expresadas como combinación lineal de z_F^O , z_D^O , z_F^I , y z_D^I :

$$\begin{aligned} z_F(a) &= P_O(a) z_F^O + P_I(a) z_F^I \\ z_D(a) &= Q_O(a) z_D^O + Q_I(a) z_D^I \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} Q_O(a) &= \frac{P_O(a) z_F^O}{P_O(a) z_F^O + P_I(a) z_F^I} \\ Q_I(a) &= \frac{P_I(a) z_F^I}{P_O(a) z_F^O + P_I(a) z_F^I} \end{aligned}$$

Estos factores verifican a su vez que $Q_O(a) + Q_I(a) = 1, \forall a$.

Número medio y frecuencia de eventos

El número medio de eventos (Cap. 4) a una dada dosis D , estará dado por:

$$\bar{n}(a) = \frac{D(a)}{z_F(a)} = \eta(a) \Phi^*(a) K_{\max},$$

donde $\Phi^*(a) = 1/z_F(a)$. En esta expresión se muestra explícitamente la dependencia de las distintas cantidades con la microdistribución.

La frecuencia de eventos por unidad de dosis puede expresarse como combinación lineal de las respectivas frecuencias para distribuciones intra y extrasite:

$$\Phi^*(a) = Q_O(a) \Phi_o^* + Q_I(a) \Phi_i^*,$$

así como también la frecuencia de eventos por unidad de kerma:

$$\Psi^*(a) = \frac{\bar{n}}{K_{\max}} = \frac{\eta(a)}{z_F(a)} = \frac{\eta(a)}{\eta(0)} Q_O(a) \Psi_o^* + \frac{\eta(a)}{\eta(\infty)} Q_I(a) \Psi_i^*,$$

donde $\Psi_o^* = \eta(0)/z_F^O$ y $\Psi_i^* = \eta(\infty)/z_F^I$.

Puede verse que $\Psi_i^* = \rho V_S / \bar{\epsilon} = r_I V_S / K(r_I)$, donde puede indentificarse a la cantidad $r_I V_S$ como el número medio de reacciones que ocurren en V_S (recordando que r_I es el

número de reacciones internas por unidad de volumen). Además se verifica que

$$\Psi_{0z_F}^* + \Psi_{Iz_F}^* = 1.$$

Función de eventos individuales para un campo de reacciones de captura en boro

Correlación entre eventos de la reacción en el sitio

Supongamos que tenemos un sitio convexo, y que las reacciones de captura ocurren tanto dentro como fuera del mismo. Dependiendo del caso, una o ambas partículas (alfa ó ${}^7\text{Li}$) emitidas van a depositar dosis en él. Recordando que tenemos 4 partículas energéticamente diferentes y 4 tipos de eventos, los que abreviaremos como T para *stoppers*, S para *starters*, C para *crossers* e I para *insiders*, las SEDF básicas discriminadas por partícula y por evento son entonces 16. Dichas funciones serán llamadas $f_{\eta}^m(z)$ para partículas alfa y $g_{\eta}^m(z)$ para ${}^7\text{Li}$, donde el superíndice m corresponde al tipo de reacción ($m = 0$ para ${}^7\text{Li}$ en el estado fundamental y $m = 1$ para su primer excitado) y el subíndice griego (η en este caso) al tipo de evento.

Si la reacción ocurre fuera del sitio y dado que éste es convexo, solo una de ellas (alfa o litio) intersectará el volumen, y el tipo de evento será T ó C . Diferentes intersecciones provendrán de distintas reacciones, por lo tanto sin correlación. Si la reacción ocurre dentro del sitio, ambas partículas lo intersectan y depositan dosis simultáneamente, poseyendo una correlación espacial (y temporal). El “evento” en este caso será alguna combinación entre S e I . La energía específica z de este “evento compuesto” será la suma de la energía depositada por cada una. Al ser variables aleatorias independientes, su función densidad será la convolución de las densidades de cada una (\circ). La correlación espacial entre ellas sólo se reflejará en las probabilidades geométricas.

Densidad de eventos individuales para reacciones de captura en boro

La SEDF para las reacciones de boro es obtenida calculando la convolución entre las SEDF de partículas correlacionadas (las originadas por reacciones ocurridas dentro del sitio), y sumando la contribución de eventos no correlacionados que se originan fuera de él. La expresión para la SEDF es:

$$f_1(z) = \sum_{m,\eta} \left[b_{m,\eta} f_{\eta}^m(z) + c_{m,\eta} g_{\eta}^m(z) \right] + \sum_{m,\mu,\nu} w_{m,\mu,\nu} h_{m,\mu,\nu}(z).$$

La primera sumatoria corresponde a las contribuciones de reacciones externas, y la segunda a las internas. La función $h_{m,\mu,\nu}(z)$ es la integral de convolución entre las SEDF de eventos μ y ν para partículas alfa y litio, correlacionadas espacialmente, para la reacción del tipo m :

$$h_{m,\mu,y}(z) = \int_0^z f_{\mu}^m(z-s)g_v^m(s)ds.$$

Los pesos $b_{m,\eta}$, $c_{m,\eta}$ y $w_{m,\mu,y}$ son productos entre la probabilidad de reacción y la del evento correspondiente.

Cálculo de los pesos

Sean R_1 y R_2 los rangos de las partículas litio y alfa respectivamente, emitidas en direcciones opuestas y tal que $R_1 < R_2 < R_1 + R_2$. Por simplicidad, se omite el índice correspondiente al tipo de reacción, m . Sin embargo puede pensarse que tanto R_1 como R_2 pueden tomar dos valores: para $m = 0$ y para $m = 1$.

En el caso de *crossers* y *stoppers*, consideraremos los intervalos $[0, R_p)$ y $[R_p, \infty)$, $p = 1, 2$. El objetivo de estos intervalos es clasificar la longitud de la cuerda asociada a la traza. En el caso de reacciones internas al sitio, consideraremos los intervalos $[0, R_1)$, $[R_1, R_2)$, $[R_2, R_1 + R_2)$ y $[R_1 + R_2, \infty)$. Para ilustrar de una forma sencilla la manera en que estas probabilidades son deducidas, consideremos el diagrama de la figura 13.1.

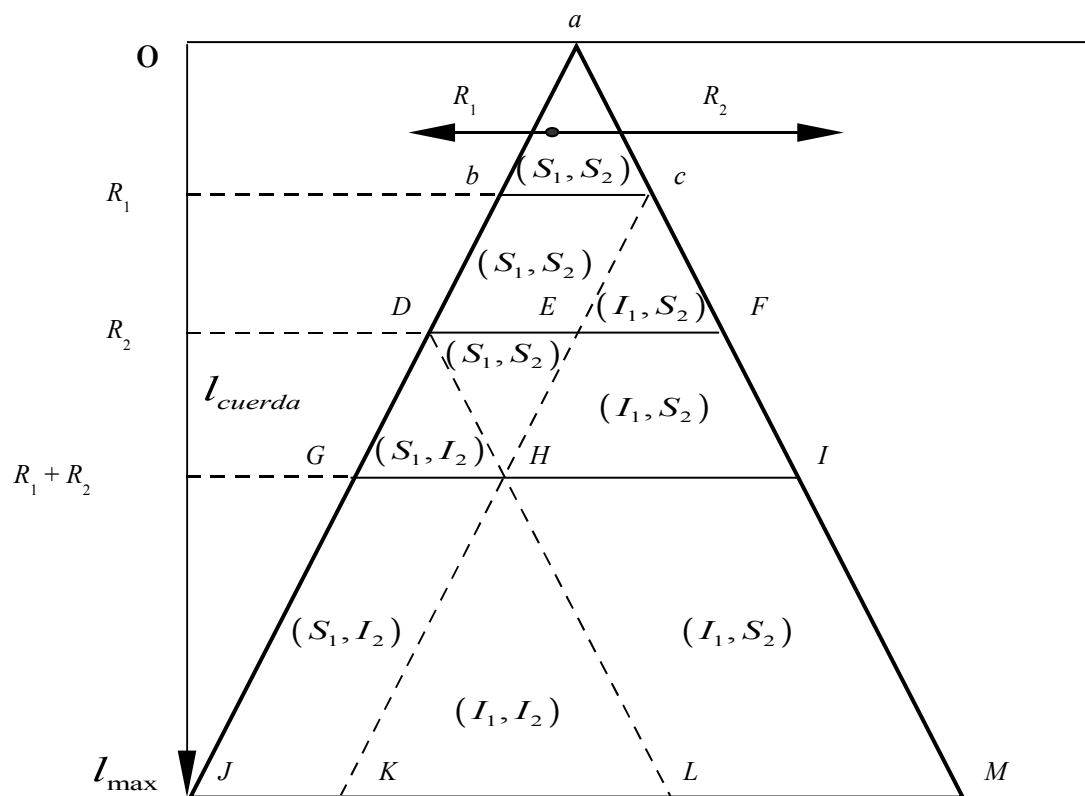


Figura 13.1. La distribución de cuerdas del cuerpo, representada como un “apilamiento” de longitudes, desde la cuerda máxima en la base del triángulo hasta cero. El tipo de evento compuesto se determina según la región en donde esté ubicado el origen de la reacción.

El diagrama en dicha figura representa el resultado de “apilar” de mayor a menor las cuerdas del cuerpo. La forma dependerá por supuesto de la distribución. En este caso, por razones de simplicidad, se le ha dado una forma triangular, si bien los resultados son generales para cualquier densidad de cuerdas. Supongamos que consideramos reacciones que se producen dentro del cuerpo. Si el origen de la reacción se encuentra en el triángulo superior ABC (como está ubicado en la figura), vemos que ambas partículas escapan de la región, por lo tanto el evento es del tipo (S_1, S_2) . Puede verse que lo mismo ocurre si el origen se encuentra en $BCED$ o DEH . El evento (I_1, S_2) ocurre en la región $CHLM$, mientras que el evento (S_1, I_2) ocurre si el origen está en $DJKH$. Finalmente, el evento (I_1, I_2) sólo podrá producirse si el origen está en HKL . Los segmentos BC , DF y GI son, respectivamente, iguales a R_1 , R_2 y $R_1 + R_2$. Las medidas condicionales para un cierto evento, dados el intervalo y la cuerda, serán entonces iguales al desplazamiento “horizontal” del origen de la reacción, para cada región. Las tablas 13.2 a y b muestran las distintas medidas para todos los tipos de eventos.

Tablas 13.2, a y b. Medidas para cada tipo de evento, intervalo y región donde ocurre la reacción, según la longitud de la cuerda asociada.

(a) Reacciones externas				
	T_p	C_p		
$[0, R_p)$	l	$R_p - l$		
$[R_p, \infty)$	R_p	0		

(b) Reacciones internas				
	(S_1, S_2)	(S_1, I_2)	(I_1, S_2)	(I_1, I_2)
$[0, R_1)$	l	0	0	0
$[R_1, R_2)$	R_1	0	$l - R_1$	0
$[R_2, R_1 + R_2)$	$R_1 + R_2 - l$	$l - R_2$	$l - R_1$	0
$[R_1 + R_2, \infty)$	0	R_1	R_2	$l - (R_1 + R_2)$

En ambos casos, la medida total para cada tipo de evento y región se calcula integrando sobre las cuerdas las medidas condicionales (tabla 13.2), y sumando sobre todos los intervalos I_i compatibles con el evento, donde los límites de integración están dados por los propios intervalos. La probabilidad total por región y evento será

$$P_{\text{reg}}(\text{evento}) = c \dot{r}_{\text{reg}} \sum_{i=1}^N \int_{I_i} m(\text{evento} | l, I_i) f(l) dl,$$

donde c es una constante de normalización, que se calcula como:

$$c = 1 / \sum_{\text{reg,eventos}} \dot{i}_{\text{reg}} m_{\text{reg}} (\text{evento})$$

En la expresión , $f(l)$ es la densidad de longitud de cuerdas del cuerpo, y \dot{i}_{reg} es la tasa de reacción para la región correspondiente.

Para reacciones externas:

$$m_{\text{ext}}(T_p) = \int_0^{R_p} l f(l) dl + \int_{R_p}^{\infty} R_p f(l) dl$$

$$m_{\text{ext}}(C_p) = \int_0^{R_p} (R_p - l) f(l) dl$$

y para reacciones internas:

$$m_{\text{int}}(S_1, S_2) = \int_0^{R_1} l f(l) dl + \int_{R_1}^{R_2} R_1 f(l) dl + \int_{R_2}^{R_1+R_2} (R_1 + R_2 - l) f(l) dl$$

$$m_{\text{int}}(S_1, I_2) = \int_{R_2}^{R_1+R_2} (l - R_2) f(l) dl + \int_{R_1+R_2}^{\infty} R_1 f(l) dl$$

$$m_{\text{int}}(I_1, S_2) = \int_{R_1}^{R_2} (l - R_1) f(l) dl + \int_{R_2}^{R_1+R_2} (l - R_1) f(l) dl + \int_{R_1+R_2}^{\infty} R_2 f(l) dl$$

$$m_{\text{int}}(I_1, I_2) = \int_{R_1+R_2}^{\infty} (l - R_1 - R_2) f(l) dl$$

Sumando sobre todos los eventos, para cada región se obtiene:

$$\sum_{\text{eventos}} m_{\text{ext}} (\text{evento}) = (R_1 + R_2)$$

$$\sum_{\text{eventos}} m_{\text{int}} (\text{evento}) = \mu_1$$

y utilizando la condición el valor de k es igual a

$$c = 1 / [\dot{i}_o (R_1 + R_2) + \dot{i}_l \mu_1] .$$

Los productos $c \dot{i}_o$ y $c \dot{i}_l$ pueden escribirse como $c \dot{i}_o = 1 / [(R_1 + R_2) + a \mu_1]$ y

$c \dot{i}_l = a / [(R_1 + R_2) + a \mu_1]$ y las expresiones finales quedan entonces en función del

parámetro a . Sea $k = 1 / [(R_1 + R_2) + a \mu_1]$.

Definiendo $G(x) = \int_0^x [1 - F(l)] dl$, donde $F(l)$ es la distribución acumulada de $f(l)$, los

coeficientes de quedarán

$$P(T_p) = y_m \cdot \begin{cases} k \mu_1 & l_{\text{max}} \leq R_p \\ k G(R_p) & R_p < l_{\text{max}} \end{cases}$$

con $P(T_p) = b_{m,\eta=T_p}$ si $p = 2$ (alfa) y $P(T_p) = c_{m,\eta=T_p}$ si $p = 1$ (litio),

$$c_{m,\eta=C_p} = P(C_p) = y_m \cdot \begin{cases} k(R_p - \mu_1) & l_{\max} \leq R_p \\ k[R_p - G(R_p)] & R_p < l_{\max} \end{cases}$$

con $P(C_p) = b_{m,\eta=C_p}$ si $p = 2$ (alfa) y $P(C_p) = c_{m,\eta=C_p}$ si $p = 1$ (litio),

$$w_{m,\mu=S_1,y=S_2} = y_m \cdot \begin{cases} ka\mu_1 & l_{\max} \leq R_1 \\ kaG(R_1) & R_1 < l_{\max} \leq R_2 \\ ka[G(R_1) + G(R_2) - \mu_1] & R_2 < l_{\max} \leq R_1 + R_2 \\ ka[G(R_1) + G(R_2) - G(R_1 + R_2)] & R_1 + R_2 < l_{\max} \end{cases}$$

$$w_{m,\mu=S_1,y=I_2} = y_m \cdot \begin{cases} 0 & l_{\max} \leq R_1 \\ 0 & R_1 < l_{\max} \leq R_2 \\ ka[\mu_1 - G(R_2)] & R_2 < l_{\max} \leq R_1 + R_2 \\ ka[G(R_1 + R_2) - G(R_2)] & R_1 + R_2 < l_{\max} \end{cases}$$

$$w_{m,\mu=I_1,y=S_2} = y_m \cdot \begin{cases} 0 & l_{\max} \leq R_1 \\ ka[\mu_1 - G(R_1)] & R_1 < l_{\max} \leq R_2 \\ ka[\mu_1 - G(R_1)] & R_2 < l_{\max} \leq R_1 + R_2 \\ ka[G(R_1 + R_2) - G(R_1)] & R_1 + R_2 < l_{\max} \end{cases}$$

$$w_{m,\mu=I_1,y=I_2} = y_m \cdot \begin{cases} 0 & l_{\max} \leq R_1 \\ 0 & R_1 < l_{\max} \leq R_2 \\ 0 & R_2 < l_{\max} \leq R_1 + R_2 \\ ka[\mu_1 - G(R_1 + R_2)] & R_1 + R_2 < l_{\max} \end{cases}$$

Momentos

El momento de orden 0 corresponde a la normalización de . Si cada una de las SEDF por partícula y evento están normalizadas a 1, considerando las expresiones anteriores para cada intervalo, es posible demostrar que

$$\sum_{m,\eta} [b_{m,\eta} + c_{m,\eta}] + \sum_{m,\mu,y} w_{m,\mu,y} = 1,$$

para todo m y l_{\max} . Los momentos de orden superior pueden obtenerse a partir de la densidad . Sin embargo, es posible llegar a ellos utilizando una propiedad de la transformada de Fourier (FT) de una integral de convolución, y el concepto de función característica de una densidad de probabilidad ().

La FT de es igual al producto de las FT de $f_{\mu}^m(z)$ y $g_v^m(z)$:

$$H_{m,\mu,y}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} h_{m,\mu,y}(z) e^{-i2\pi z\omega} dz = F_{\mu}^m(\omega) \cdot G_v^m(\omega)$$

ω es la frecuencia de eventos, por unidad de dosis. $H_{m,\mu,y}(\omega)$ es además la función característica de $h_{m,\mu,y}(z)$, de la cual pueden extraerse los momentos de orden n por derivación:

$$h_{m,\mu,y}^{(n)} = \frac{1}{(-i2\pi)^n} \left. \frac{\partial^n [F_{\mu}^m(\omega) \cdot G_y^m(\omega)]}{\partial \omega^n} \right|_{\omega=0}$$

Finalmente, por el teorema de Leibniz para la diferenciación de un producto ():

$$h_{m,\mu,y}^{(n)} = \sum_{j=0}^n \frac{n!}{j!(n-j)!} \left[\left(z_{\mu}^{(n-j)} \right)_{\text{alfa}} \left(z_y^{(j)} \right)_{\text{Li}} \right]_m,$$

donde $h_{m,\mu,y}^{(n)}$ es el momento de orden n de $h_{m,\mu,y}(z)$, $\left(z_{\mu}^{(n-j)} \right)_{\text{alfa}}$ es el momento $(n-j)$ de $f_{\mu}^m(z)$, y $\left(z_y^{(j)} \right)_{\text{Li}}$ es el momento de orden j de $g_y^m(z)$.

El primer momento de la SEDF para las reacciones de boro es combinación lineal de todos los momentos de cada una de las 16 SEDF. Después de cierta álgebra, es posible llegar a una expresión igual a la primera de las ecuaciones :

$$z_F = P_O(a) z_F^O + P_I(a) z_F^I.$$

Sin embargo, las probabilidades P_O y P_I son diferentes. En este caso, utilizando el teorema de la probabilidad total, se llega a

$$P_O(a) = y_0 \frac{(R_1 + R_2)_{m=0}}{(R_1 + R_2)_{m=0} + a\mu_1} + y_1 \frac{(R_1 + R_2)_{m=1}}{(R_1 + R_2)_{m=1} + a\mu_1}$$

$$P_I(a) = y_0 \frac{a\mu_1}{(R_1 + R_2)_{m=0} + a\mu_1} + y_1 \frac{a\mu_1}{(R_1 + R_2)_{m=1} + a\mu_1}$$

donde en este caso, $y_0 = 0.063$ e $y_1 = 0.937$.

Si bien el primer momento de la SEDF para las reacciones de boro (relacionado con la dosis) mantiene la estructura de una combinación lineal, como es de esperar del hecho de que la energía es una cantidad aditiva, y de que el proceso refleja el principio de superposición de fuentes, el segundo momento (relacionado con la varianza) contiene productos de momentos de cada tipo de partícula, que surgen de las reacciones internas (cuando ambas contribuyen de manera conjunta a la energía depositada).

Referencias

1. G. A. Santa Cruz and R. G. Zamenhof, The Microdosimetry of the ^{10}B Reaction in Boron Neutron Capture Therapy: A New Generalized Theory. Radiat. Res., **162**(6), pp.702-710 (2004).
2. A. Papoulis. Probability, Random Variables and Stochastic Processes, 3rd ed., McGraw-Hill, New York (1991).
3. "Handbook of Mathematical Functions", M. Abramowitz and I. Stegun Eds., AMS 55, 1972.

CAPÍTULO 14: SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA DE LAS TRAZAS DE IONES PESADOS

Con el objetivo de contar con métodos alternativos para la generación de cantidades microdosimétricas, se han desarrollado en el transcurso de esta tesis distintos códigos que han permitido realizar simulaciones estocásticas () de los fenómenos estudiados. Se han explorado distintos esquemas de cálculo, algunos más eficientes que otros, que permitieron contrastar la teoría desarrollada y enriquecerla a través de la concepción de aquéllos.

Debido a la “relativamente simple” geometría traza-núcleo asociada a la escala espacial explorada, la elaboración de un código de simulación estocástica no ofrece demasiadas dificultades, si se emplean algunas aproximaciones tales como la CSDA para la energía depositada, trazas rectilíneas y sitios del orden del tamaño de una célula (Caps. 3 y 4).

Distintos enfoques para el cálculo por simulación estocástica

El número típico de eventos de iones pesados en BNCT que depositan dosis en un sitio microscópico es apreciablemente pequeño, del orden de las decenas (Cap. 9). Podría pensarse que una simulación totalmente análoga de una situación de pocos eventos debería surgir de realizar una simulación con un número pequeño de iteraciones. Esto sería en realidad una *muestra* de lo acontecido en un único sitio pero no daría información de la variabilidad de las cantidades microdosimétricas. Sin embargo, la repetición de la ejecución con números pequeños de iteraciones cada vez, permite construir las densidades de probabilidad de energía específica depositada $f_v(z)$ para un número dado de eventos v , y a partir de éstas la densidad de eventos múltiples por composición con las probabilidades de Poisson (Cap. 4, Ec. 4.9).

Por otro lado, ejecuciones de la simulación con un número grande de iteraciones, contabilizando la energía depositada por evento, permiten obtener la densidad de eventos simples $f_1(z)$ y a partir de ésta la densidad de eventos múltiples por convolución (Cap. 4).

Desde el punto de vista geométrico, en todos los casos es necesario conocer la intersección de la traza del ión con el sitio. La geometría del sitio puede ser introducida por una expresión analítica (por ejemplo, la ecuación de la superficie de un elipsoide) o bien por su densidad de cuerdas (Cap. 6).

Utilización de números pseudo-aleatorios

Toda simulación estocástica se basa en disponer de un procedimiento que genere una secuencia de números tal que cualquier subgrupo de dicha secuencia, arbitrariamente seleccionado, se comporte estadísticamente independiente de cualquier otro, y que se

“asemeje” a una muestra tomada de una dada distribución, por ej. uniforme. Hay muchos procedimientos disponibles para generar estas secuencias de números “pseudo-aleatorios”. Estos deben satisfacer requerimientos tales como no introducir errores que puedan afectar la simulación, ser fácilmente implementables computacionalmente y sobre todo, no demorar mucho tiempo en la generación. En el Apéndice C se describen brevemente los algoritmos usados en este trabajo para la generación de números pseudo-aleatorios, que producen secuencias con distribución uniforme en el intervalo (0,1).

Simulaciones estocásticas análogas

En este caso, la simulación reproduce la generación espacial y angular de iones en 3 dimensiones, dentro de una región que contiene al sitio. Si se intenta simular un espacio “infinito” que rodea al sitio, las dimensiones de dicha región deben ser tales que la mínima distancia entre la superficie del sitio y el borde de la región sea igual o mayor que el máximo rango. El sitio está definido por una expresión analítica, por ejemplo

$$f(x, y, z) = \frac{(x - x_0)^2}{a^2} + \frac{(y - y_0)^2}{b^2} + \frac{(z - z_0)^2}{c^2} - 1$$

en el caso de un elipsoide de semiejes a , b y c . Para conocer si un punto (x_1, y_1, z_1) pertenece a su interior o exterior, basta con evaluar $f(x_1, y_1, z_1)$ y ver si el resultado es menor que 0 (interior) o mayor que 0 (exterior).

La subrutina procede siguiendo el siguiente esquema:

- 1) Punto de emisión: se muestrea el espacio con probabilidad uniforme, generando una terna de coordenadas (x_A, y_A, z_A) . Las coordenadas son seleccionadas en un sistema cartesiano con probabilidad uniforme en cada eje, en los intervalos determinados por las dimensiones de la caja que contiene al sitio.
- 2) Si la distribución de fuentes no es uniforme espacialmente, siendo la tasa de producción relativa entre el interior y el exterior igual a a , se acepta el punto elegido en 1) con probabilidad $a/(1+a)$ si el punto es interior, y con probabilidad $1/(1+a)$ si es exterior. Si $a = 1$ (distribución uniforme de fuentes), el punto es aceptado siempre.
- 3) Si el punto es aceptado, se elige el tipo de partícula y su energía inicial (si existe más de un tipo de partícula y una distribución de energías iniciales posibles). La elección del tipo de partícula y su energía dependerá del isótopo que sufre la interacción, y del tipo de reacción producido. Esto lo veremos más adelante.
- 4) Se genera una dirección isotrópica para la emisión de la partícula, muestreando con probabilidad uniforme el ángulo azimutal ϕ entre 0 y 2π y muestreando con

probabilidad uniforme el coseno del ángulo polar θ , entre -1 y 1 . Si ξ_1 y ξ_2 son dos números aleatorios elegidos con probabilidad uniforme en el intervalo $(0,1)$, los ángulos resultan

$$\begin{aligned}\varphi &= \xi_1 \cdot 2\pi \\ \cos\theta &= 1 - 2\xi_2\end{aligned}$$

5) Se transporta la partícula en la dirección elegida en saltos de tamaño δ iterando

$$\begin{aligned}x &\rightarrow x + \Omega_x \delta \\ y &\rightarrow y + \Omega_y \delta \\ z &\rightarrow z + \Omega_z \delta\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}\Omega_x &= \sin\theta \cos\varphi \\ \Omega_y &= \sin\theta \sin\varphi \\ \Omega_z &= \cos\theta\end{aligned}$$

6) Se determinan los puntos de intersección (si existen) con el sitio, evaluando el cambio de signo de la función $f(x, y, z)$ que describe la superficie del mismo (por ej. Ec.).

7) Terminada la trayectoria, o si la partícula escapa de la caja, se calculan las cantidades deseadas y se vuelve al paso 1).

Reacciones de importancia en la microdosimetría de BNCT, generadoras de iones pesados

Sólo se considerarán las reacciones de captura térmica en ^{10}B , de captura térmica en ^{14}N y de dispersión elástica en H. En las dos primeras el neutrón original desaparece, y dado que la energía cinética del neutrón incidente es despreciable (< 0.5 eV), comparada con las de los iones creados, sólo se considera el Q de la reacción como fuente de energía cinética de los iones (ver Cap. 9). En la tercera, el neutrón es dispersado por colisión con el hidrógeno y el ión creado es un protón de retroceso. Dado que el tamaño del sitio de interés es de micrones, no se considera la posibilidad de una nueva interacción dentro del sitio por el mismo neutrón, ya que típicamente el camino libre medio de interacción de un neutrón en tejido es del orden del centímetro.

Captura térmica en el hidrógeno

La reacción de captura en el hidrógeno, $\text{H}(n,\gamma)\text{D}$, no contribuye con dosis debida a iones pesados. Esta reacción no es considerada en las simulaciones.

Selección del isótopo y del tipo de reacción

El primer paso es elegir la energía del neutrón que va a interactuar. Si se cuenta con una descripción del espectro local de neutrones por medio de una distribución discreta

de energías E_i , cuyas frecuencias están dadas por p_i , el intervalo $(0,1)$ se divide en subintervalos ordenados de longitudes $p_1, p_2, \dots, p_i, \dots, p_N$ ($\sum_{i=1}^N p_i = 1$) y se elige la energía k -ésima si un número aleatorio ξ en $(0,1)$ cae en el intervalo p_k , es decir, si

$$\sum_{i=1}^{k-1} p_i < \xi \leq \sum_{i=1}^k p_i$$

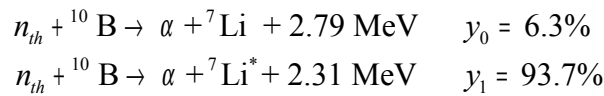
Si se quiere elegir entre distintos isótopos, se selecciona el isótopo k -ésimo si se verifica

$$\sum_{i=1}^{k-1} \Sigma_{T_i} < \xi \sum_{i=1}^n \Sigma_{T_i} \leq \sum_{i=1}^k \Sigma_{T_i}$$

para un número aleatorio ξ en $(0,1)$. Σ_{T_i} es la sección eficaz macroscópica total del isótopo i y n es el número total de isótopos considerados. En general Σ_{T_i} depende de la energía del neutrón. Una vez seleccionado el isótopo, si para éste se consideran distintos canales de reacción posibles (captura, scattering elástico, etc) se vuelve a plantear un esquema similar a , pero con las secciones eficaces microscópicas de las reacciones. Si luego de la interacción el neutrón incidente sale dispersado y se genera un ión pesado de interés, su energía y su peso estadístico deberán calcularse teniendo en cuenta la cinemática de la reacción y la dependencia angular de la sección eficaz de dispersión.

Reacción $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$

En el caso de la reacción de captura térmica en boro, debe decidirse además entre las dos reacciones posibles, con rendimientos y_0 e y_1 :



para lo cual se selecciona la primera con probabilidad 0.063 y la segunda con 0.937, generando un número aleatorio con probabilidad uniforme en $(0,1)$, y evaluando si éste es menor o mayor que 0.063. Las energías iniciales están dadas en la tabla 9.1. Ambas partículas, alfa y ${}^7\text{Li}$, salen en direcciones opuestas, por lo que en la simulación los ángulos θ y φ seleccionados para una de ellas son convertidos en $\pi - \theta$ y $\pi + \varphi$ para la otra partícula.

Reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$

Para esta reacción se procede de igual manera que con la reacción anterior, aunque considerando un único canal. Se eligen ángulos θ y φ para el protón de 580 keV y $\pi - \theta$ y $\pi + \varphi$ para el núcleo de ${}^{14}\text{C}$, de 45 keV.

Reacción $H(n,n)H$

La distribución angular del protón dispersado es isotrópica y equiprobable en el sistema centro de masa, para colisiones con neutrones de energías menores que 14 MeV, según se dijo en el Cap. 9. Las energías del protón van desde 0 hasta la energía del neutrón incidente E_n . La energía del protón se elige entonces como

$$E_p = \xi E_n$$

donde ξ es un número aleatorio uniforme en $(0,1)$.

Generación de densidades de longitudes de cuerdas

En el marco de este trabajo, las densidades de longitudes de cuerdas son utilizadas tanto en los cálculos teóricos como en la generación de cantidades por simulación estocástica. La generación de las mismas tiene que reflejar el tipo de aleatoriedad (Cap. 6) del fenómeno a estudiar. Debido al nexo existente entre μ -randomness y los otros tipos, excepto para la distribución en superficie, es suficiente obtener la densidad de cuerdas bajo un flujo isotrópico de rectas infinitas, garantizando las condiciones de invariancia bajo el grupo de movimientos rígidos en el espacio, a partir de un proceso de Poisson homogéneo (Cap. 5). El caso de emisiones desde la superficie tiene que ser simulado separadamente, generando rayos orientados al azar desde puntos de la superficie, elegidos uniformemente sobre ella.

La validación del código utilizado para generar densidades de cuerdas puede hacerse por comparación con las expresiones analíticas de figuras o cuerpos conocidos, por ej. un círculo o una esfera (tabla 6.1) o un esferoide (Ec. 6.25).

En el caso de un cuerpo en el espacio E_3 , se puede lograr un ahorro importante de tiempo de cálculo si se emplea la relación geométrica entre la distribución μ y la S (último párrafo del Cap. 6). Rodeando al cuerpo por una esfera tal que ésta lo contenga completamente sin intersectarlo y generando una distribución tipo S con rayos hacia el interior, la densidad de cuerdas obtenida por intersección de éstos con el cuerpo será del tipo μ . También pueden generarse a partir de imágenes conteniendo secciones del cuerpo (ver Cap. 7).

Otra alternativa que resulta muy eficiente es la de generar cuerdas basada en el muestreo del cuerpo con aleatoriedad del tipo ν -randomness y luego convertir la densidad obtenida al tipo μ mediante la Ec. 6.1. La gran ventaja es que el muestreo está restringido al volumen del cuerpo (o a las secciones del cuerpo en una imagen) y no se necesita una región exterior que lo contenga.

Simulación estocástica no-análoga de la intersección de una traza con el sitio

De los pasos descritos antes, para una simulación análoga, el que más tiempo computacional involucra es el quinto, donde se transporta la partícula en la dirección

elegida en saltos de tamaño δ . El problema surge del compromiso de poder “detectar” cuándo la traza intersecta la superficie. Si δ es grande (del orden del tamaño del sitio), las iteraciones necesarias pueden ser pocas, pero puede ocurrir que la intersección no sea detectada. Por el contrario, un paso δ pequeño comparado con el sitio garantiza la detección de la intersección con un error pequeño, pero a costa de perder mucho tiempo moviendo la partícula en múltiples saltos.

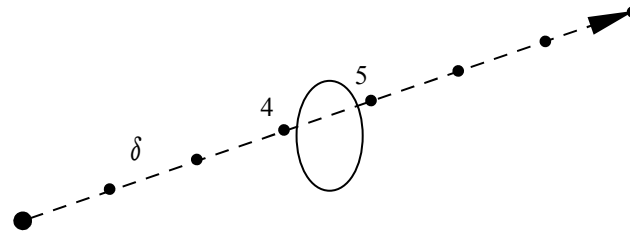


Figura 14.1. El sitio puede ser “ignorado” por la subrutina cuando los puntos de la traza están muy espaciados y la cuerda es menor que dicha distancia.

Por ejemplo, si la traza es de 7 micrones y $\delta = 1$ micrón, la traza es en realidad un conjunto de 8 puntos. Si un par sucesivo de ellos (puntos 4 y 5 de la figura 14.1) contiene una cuerda del sitio pero ambos caen fuera de él, esa traza es ignorada por la subrutina.

Una manera de simular eficientemente este problema es reconocer que si las trazas generadas son segmentos rectos cuya *distribución* y *orientación* es la misma que se asocia a la densidad de cuerdas (el tipo de *randomness*), el problema es totalmente equivalente a simular el solapamiento relativo entre una dada cuerda, seleccionada con una probabilidad dada por la densidad de cuerdas del sitio y el segmento que representa la traza (de un modo análogo a la idea representada en las Figs. 10.1 y 10.2).

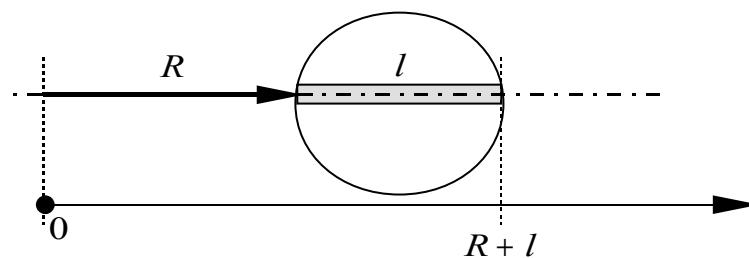


Figura 14.2. La traza (segmento de longitud R) y la cuerda (de longitud l) son los elementos geométricos básicos para el cálculo de las densidades de energía depositada en el caso de iones pesados de trayectorias casi rectilíneas y sitios convexos.

Para una cuerda de longitud l y una traza *orientada* de longitud R , colineales, su intersección es posible si se considera que el origen de la traza está contenido en el segmento de longitud total $R + l$ (figura 14.2). Entonces, habiendo seleccionado al azar una cuerda y una traza de longitud R , se selecciona al azar el origen de dicha

traza sobre el segmento $R+l$ (de una manera completamente análoga, se puede “arrojar” al azar un segmento de longitud l representando a la cuerda, sobre la traza *orientada*). Si el punto es exterior al volumen (si no pertenece al segmento l) o interior (si pertenece), y si la distribución de fuentes es no uniforme, se procede a la aceptación del mismo con los criterios establecidos en el paso 2)¹. Una vez elegido el origen y aceptada la traza, se determina el solapamiento entre ambos segmentos de forma directa, y de acuerdo al resultado se clasifica el evento y se calculan las cantidades deseadas. Este procedimiento ha demostrado ser mucho más rápido que la simulación completamente análoga.

En el caso de las reacciones de boro, se eligió “arrojar” al azar un segmento representando la cuerda de longitud l sobre la traza total de la reacción (ver fig. 14.3).

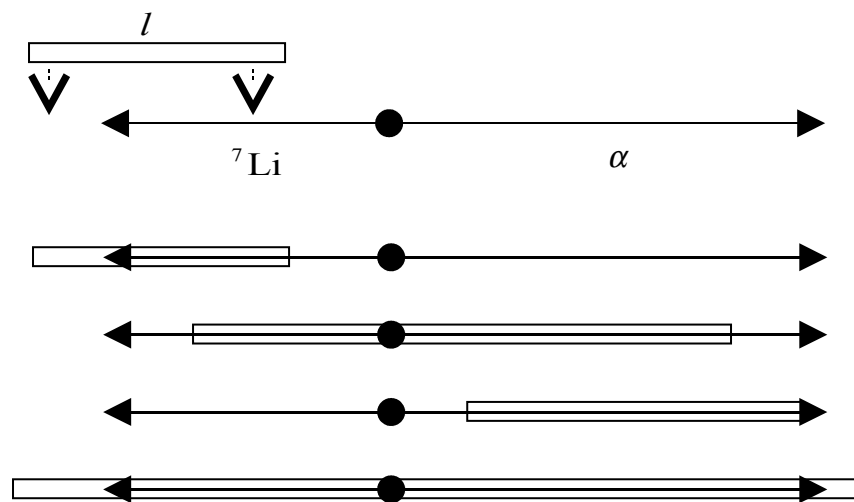


Figura 14.3. Algunos de los posibles eventos resultantes del solapamiento aleatorio entre la cuerda y la traza.

En este caso, el segmento total para el muestreo del punto que será el origen de la cuerda es igual a $l + R_{7Li} + R_{\alpha}$. Si la tasa de reacciones es no uniforme la aceptación o no del evento dependerá de donde quede ubicado el origen de la reacción.

Resultados para neutrones monoenergéticos

Se simuló la irradiación con haces monoenergéticos de neutrones, con energías de 0.22 MeV, 0.44 MeV, 1.5 MeV, 6 MeV y 14 MeV con la idea de reproducir la contribución de recoil de protones de los espectros experimentales de la referencia () (figura 12.6). La figura 14.4 muestra los espectros obtenidos para un sitio de 1 micrón de diámetro, considerando sólo la reacción de dispersión elástica en H. Se generaron neutrones utilizando la expresión e histogramas de cuerdas isotrópicas de una esfera

¹ Otra alternativa más eficiente es aceptar siempre y pesar la partícula con las probabilidades de reacción.

de 1000 intervalos para su muestreo. La simulación se realizó empleando el método no análogo descrito en la sección anterior.

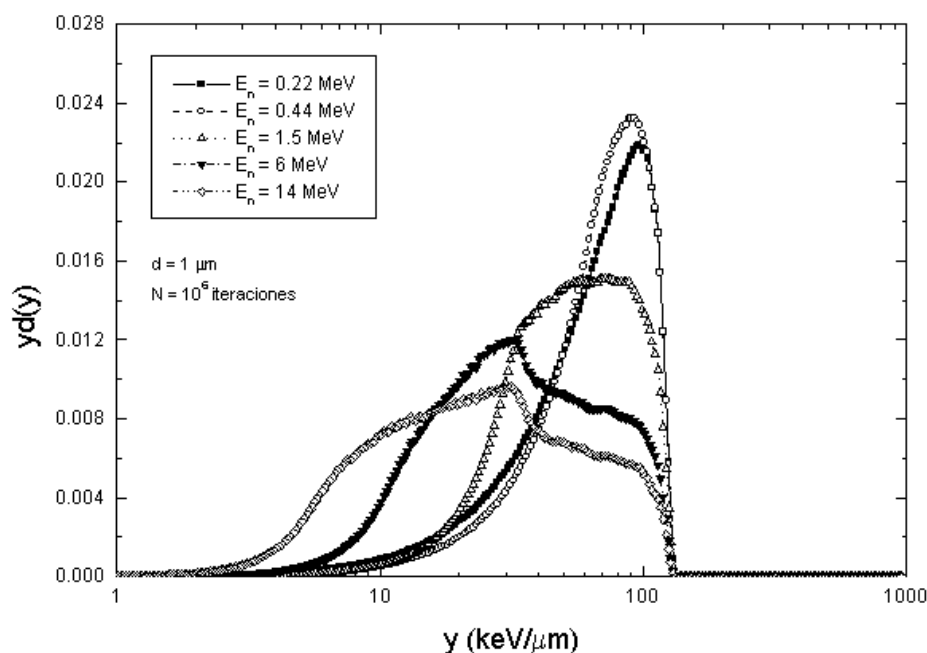


Figura 14.4. Espectros $yd(y)$ vs. y para neutrones monoenergéticos, en un sitio esférico de 1 micrón de diámetro. Se utilizaron 10^6 iteraciones. Se emplearon 100 intervalos por década para la redistribución del histograma (ver Apéndice A).

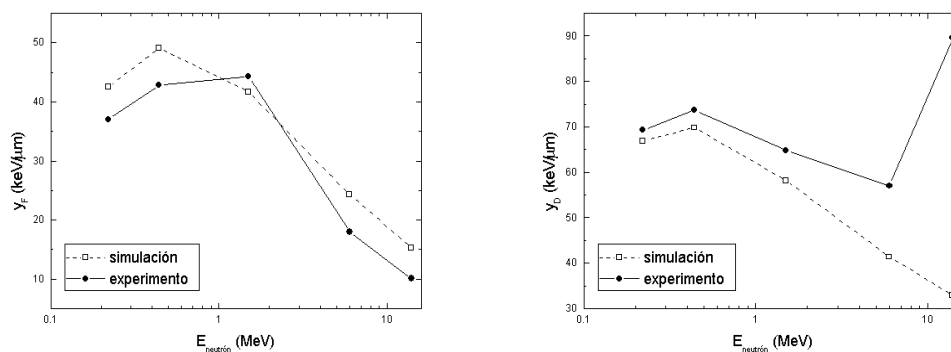


Figura 14.5. Comparaciones entre los valores experimentales (Ref.) de y_F e y_D y los obtenidos por simulación.

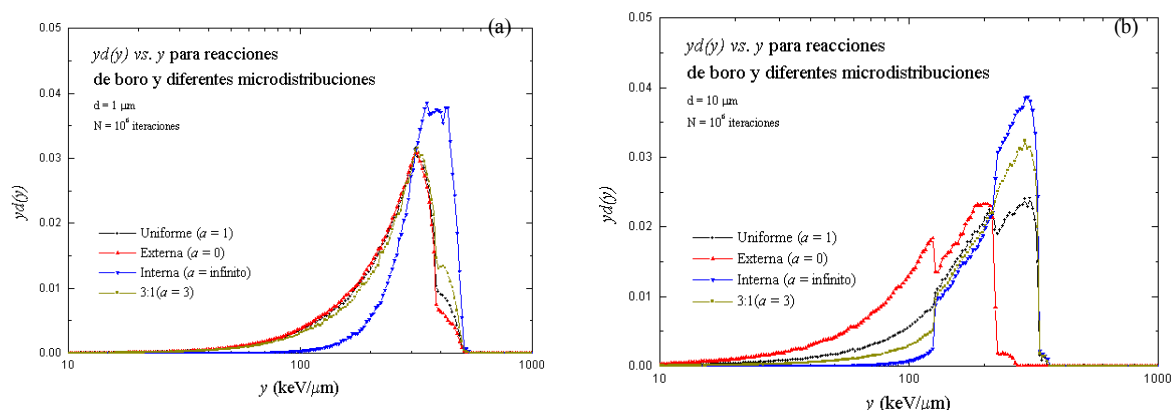
Comparando con la figura 12.6, vemos que se reproducen las características más notables de los espectros, tales como la diferencia de alturas de los espectros correspondientes a las energías de neutrones más bajas, el corte abrupto (proton edge) alrededor de $y = 136$ keV/micrón, el desplazamiento y ensanchamiento hacia valores más bajos con el aumento de la energía del neutrón y la aparición de un abultamiento en la parte izquierda para las energías más altas. El corte abrupto corresponde a protones con máximo dE/dx , es decir, cerca de 90 keV/micrón (Fig. 9.4) y que

recorren un diámetro del detector, depositando 90 keV. Esta energía, dividida por la cuerda media (0.66 micrones) dá el valor de energía lineal de 136 keV/micrón.

En las figs. 14.5 se muestran los valores calculados (simulación) y experimentales () de y_F e y_D . La simulación sigue la tendencia de los valores experimentales de y_F para todas las energías de neutrones (máxima diferencia relativa 51% a 14 MeV) mientras que los valores de y_D son similares hasta 1.5 MeV, donde la diferencia se hace mayor del 10%. Experimentalmente, para energías de neutrones superiores al MeV, se hacen evidentes toda una serie de eventos que no están incluidos en esta simulación, tales como recoils de núcleos más pesados (^{16}O , ^{12}C , ^{14}N) y reacciones de umbral ($^{14}\text{N}(n,\alpha)^{11}\text{B}$, $E_n > 0.16$ MeV). El aumento de y_D experimental a energías superiores a 1.5 MeV se debe básicamente a estas contribuciones.

Resultados para la reacción de captura en boro

Dependiendo del tamaño del sitio, las variaciones en el espectro de energía depositada serán más o menos importantes para distintas microdistribuciones. La figura 14.6 muestra los espectros obtenidos por simulación para dos tamaños de sitios esféricos: 1 micrón de diámetro (a) y 10 micrones de diámetro (b).



Figuras 14.6, a y b. Espectros de $yd(y)$ vs. y para sitios esféricos de 1 micrón (a) y 10 micrones (b), bajo distintas distribuciones de boro.

En el caso de sitios pequeños comparados con el rango de la reacción (Fig. 14.6-a), las variaciones entre distribuciones externas, uniformes e incluso no uniformes (con $\alpha=3$) no son importantes, y sólo cuando se alcanza una distribución netamente interna el cambio es más apreciable. Se observan dos estructuras, correspondientes a las contribuciones de alfa y litio, que se unifican en un único pico amesetado para el caso $\alpha = \infty$. Para sitios mayores (Fig. 14.6-b), las variaciones en el espectro son apreciables siempre. Se distinguen varios picos, siendo los dos más importantes para distribuciones externas, correspondientes a eventos no correlacionados de partículas alfa y litio. Para microdistribuciones internas, nuevamente ambos picos se unifican en

uno solo, como es de esperarse, ya que el evento está compuesto por las contribuciones de ambas partículas. Estos comportamientos son los esperados según la expresión 13.23.

En la figura 14.7 se observa la variación de y_F para ambos casos, calculada con las expresiones (13.44) y (13.45), en función de a . Para sitios de 1 micrón, las mayores variaciones se observan para valores de a desde 1 hasta 100, mientras que para sitios de 10 micrones las variaciones son importantes entre $a = 0.1$ y $a = 10$.

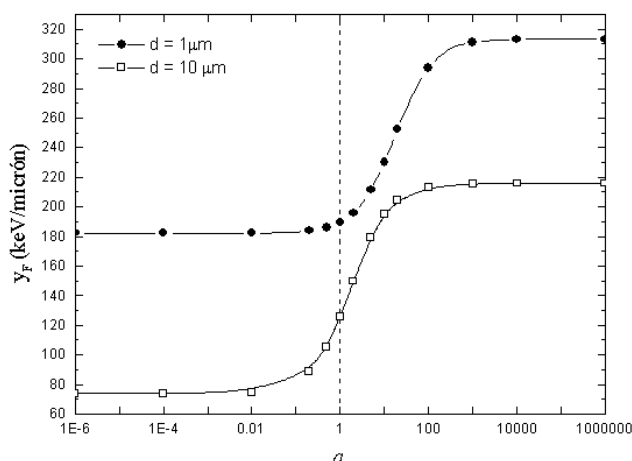


Figura 14.7. Dependencia de y_F con la distribución y el tamaño del sitio.

Si existe una dependencia de la radiosensibilidad con el LET promedio (en este caso, su análogo y_F) es factible que sitios o blancos pequeños sean mucho menos dependientes de las variaciones en la microdistribución si ésta es externa. Para sitios grandes esto mismo ocurriría cuando la microdistribución es netamente externa o netamente interna.

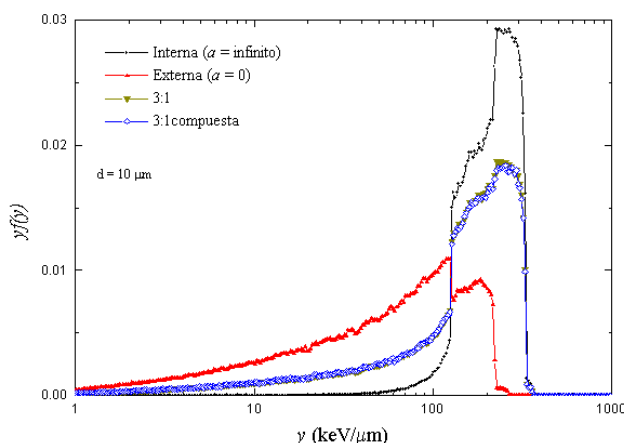


Figura 14.8. Composición de un espectro para una distribución no uniforme ($a=3$), como combinación de espectros con fuentes internas y externas, pesados de acuerdo a las Ecs. 13.45.

En la figura 14.8 se muestra la “composición” de un espectro para un sitio de 10 micrones, con $a=3$, como combinación lineal de los espectros correspondientes a microdistribuciones externas e internas, en la representación $yf(y)$ vs. y (donde los

eventos no están pesados por la energía depositada, como ocurre en la representación $yd(y)$ vs. y). Este es comparado con el obtenido directamente por simulación. Esta composición está de acuerdo con la expresión (13.13), donde los pesos de cada distribución están dados por las expresiones (13.45), corroborando lo predicho por la teoría.

Distribución espacial de energía depositada

Salvo en el caso de distribuciones espacialmente uniformes de reacciones, cualquier otra distribución de fuentes dará como resultado una distribución no uniforme de energía depositada en una cierta región de interés. Supongamos el caso de una distribución interna de fuentes de reacciones de boro en un sitio microscópico. Como se ha mencionado, si las reacciones ocurren sólo en su interior, pero en él las fuentes están distribuidas homogéneamente, parte de la energía será depositada en el exterior, por lo que la distribución de energía cercana a los bordes se verá deprimida respecto de regiones más internas. Esto es debido a la falta de equilibrio de partículas. Si éste existiera, dicha energía sería balanceada por la de las partículas que ingresan al sitio. Para poder visualizar este efecto, se ha diseñado una subrutina que simula la generación estocástica de trazas para distintas geometrías y distribuciones de fuentes. Para calcular la energía depositada en el sitio y sus alrededores, se generó una traza patrón (una tabla de valores que representa la energía depositada, en pasos discretos, de la traza completa de una reacción de captura, ver fig. 14.9).

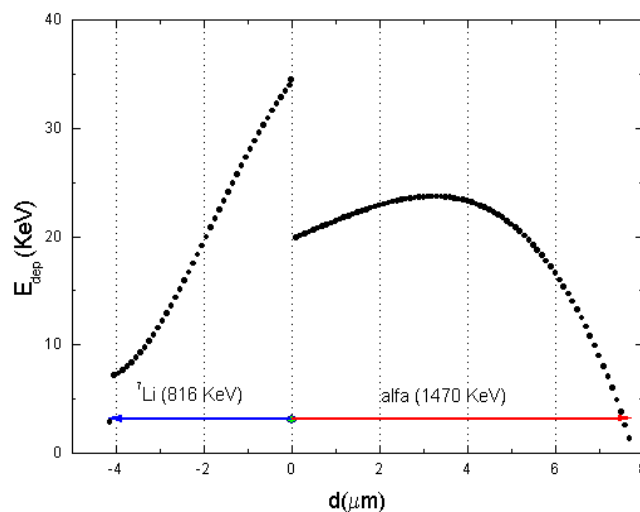


Figura 14.9. Energía depositada por la reacción de boro del 93.7% (Litio en el 1er estado excitado) en pasos de 0.1 micrones.

En la simulación, se generan puntos que representan el origen de la reacción según la distribución de fuentes elegida, y se elige una dirección que represente la emisión isotrópica de las partículas. La energía depositada por la “traza” es acumulada en una matriz de coordenadas espaciales donde en cada elemento se suma la energía del punto de la traza más próximo a esa posición (Fig. 14.10).

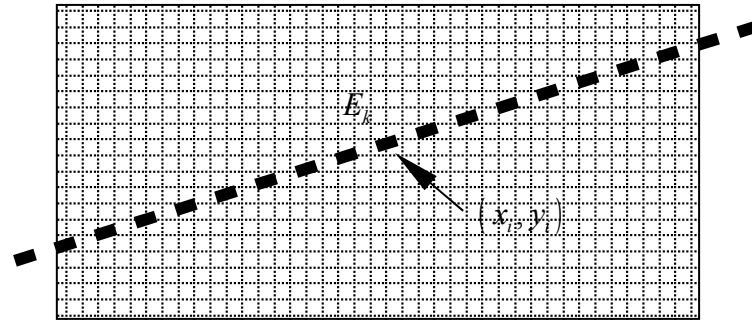
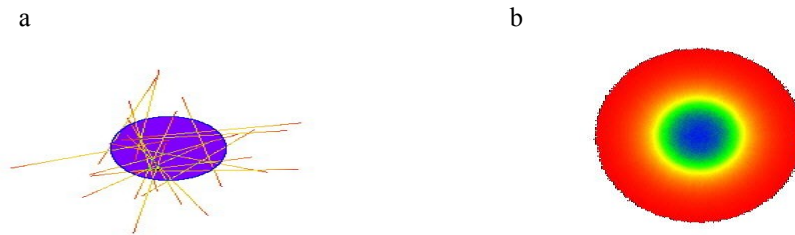
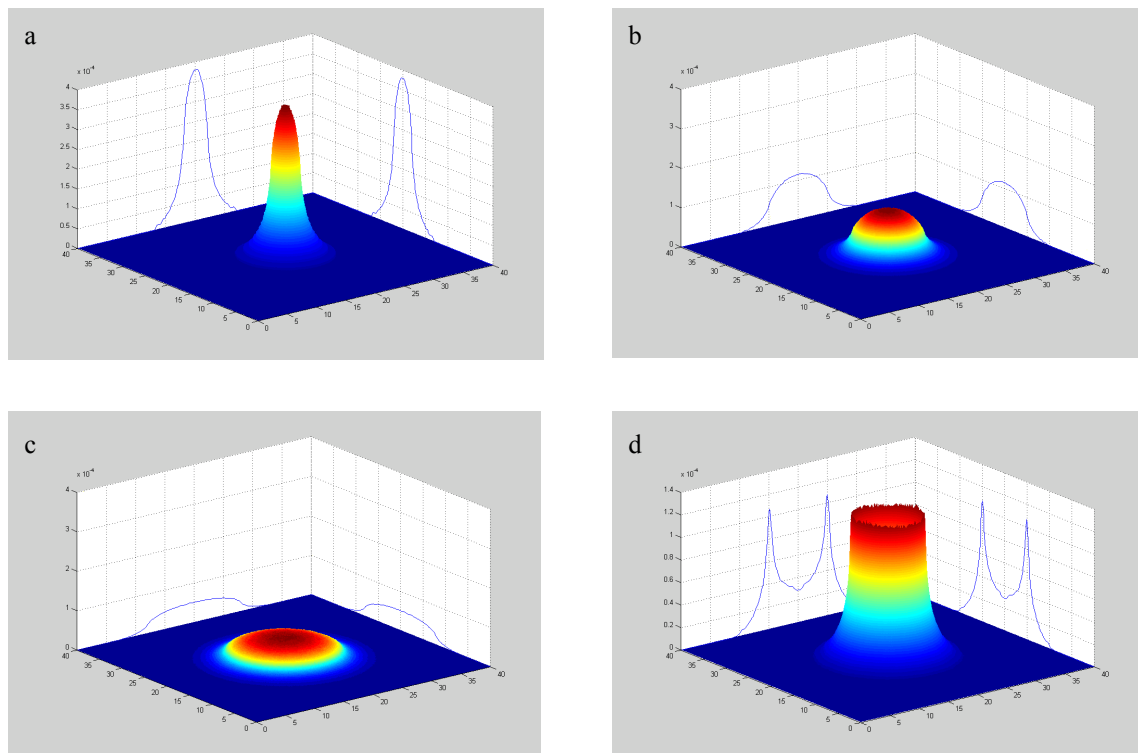


Figura 14.10. Asignación de la energía depositada al píxel (o elemento de matriz más próximo).



Figuras 14.11 a y b. Mapas de dosis bidimensionales: a) pocas trazas, b) 10^7 iteraciones.



Figuras 14.12 a, b, c, y d. Densidades de energía depositada por fuentes internas (a-c) o distribuidas sobre el contorno (d), para distintos tamaños de sitio.

La figura 14.11-a muestra un conjunto pequeño de reacciones generadas por una distribución interna, en un círculo de 8 micrones de diámetro. La escala de colores se corresponde con la energía acumulada en cada píxel de la imagen. Luego de un

número grande de iteraciones (10^7), la distribución de energía luce como en la figura 14.11-b.

Las figuras 14.12 a-d muestran las distribuciones de dosis obtenidas por reacciones ocurridas en el interior de círculos, de diámetros de 4 micrones (14.12-a), de 10 micrones (14.12-b), de 16 micrones (14.12-c) y una distribución de fuentes sobre el contorno de un círculo de 10 micrones (14.12-d). En este caso, el contorno está definido como una región circular de 0.1 micrones de espesor. Todas han sido normalizadas a la misma energía total depositada.

Como es de esperar, reacciones producidas en una región pequeña, comparada con el rango, depositan más energía fuera que dentro (para 4 micrones, el 64% de la energía total es depositada exteriormente, mientras que para 16 micrones la fracción externa es del 21%).

Para el caso tridimensional se ha evaluado la distribución radial, integrada para todo ángulo, de la dosis depositada por reacciones ocurridas en el interior o en la superficie de esferas. El cálculo se ha hecho acumulando la energía depositada en casquetes esféricos de 0.1 micrones de espesor y dividiendo el valor de energía total por el volumen de cada casquete. La figura 14.13 muestra la distribución radial de dosis depositada por reacciones internas, producidas en esferas de distintas dimensiones (4, 8 y 16 micrones de diámetro) y por distribuciones en superficie, sobre esferas de 8, 16 y 20 micrones de diámetro. Todas están normalizadas a la misma dosis total.

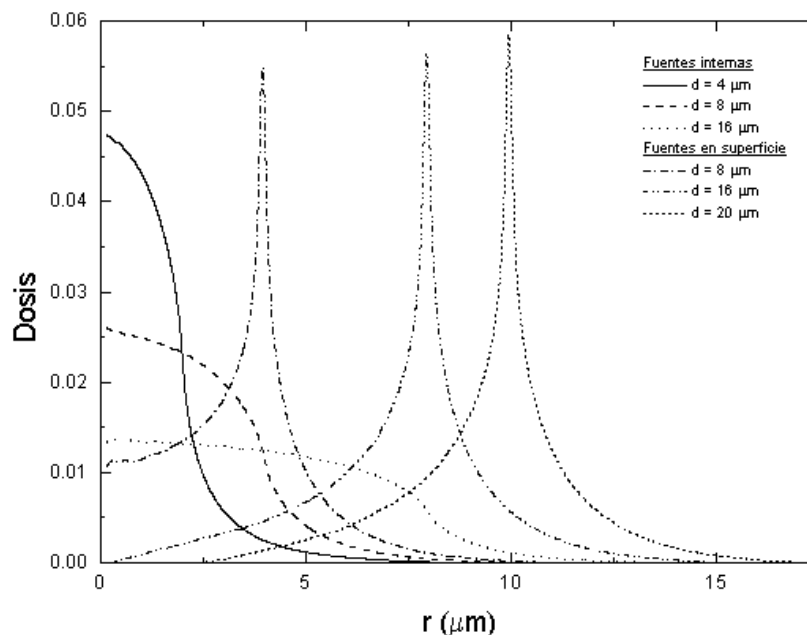
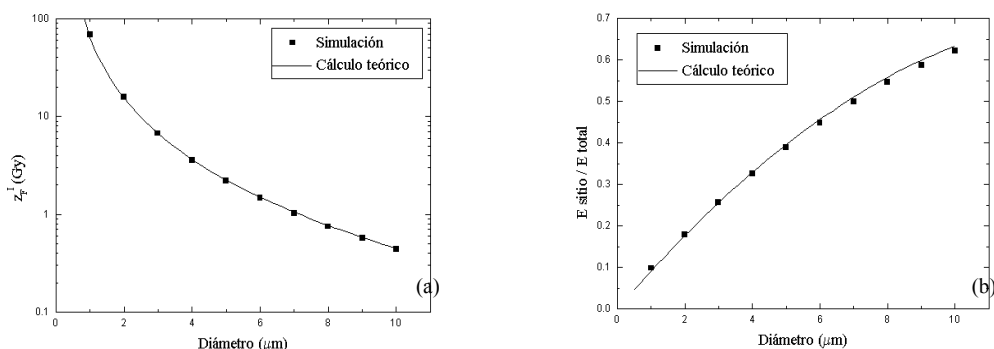


Figura 14.13. Distribuciones radiales de dosis depositada por reacciones producidas en el interior (acampanadas) y en la superficie (picos) de esferas de distinto diámetro.

Se han calculado también por simulación la energía específica media por evento, z_F^I , para una distribución interna de reacciones, y la fracción de la energía promedio que es efectivamente depositada en el sitio, $\bar{\epsilon}_7 / \bar{\epsilon}$ (cantidades que se pueden calcular con el formalismo del capítulo 13), para sitios esféricos de distintos diámetros. Las figuras 14.14 a y b muestran la comparación entre teoría y simulación.



Figuras 14.14, a y b. Energía específica media por evento (a) y fracción de energía efectivamente depositada en el sitio (b), para distribuciones internas en función del diámetro. Los cálculos han sido hechos para la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ (93.7%).

Finalmente podemos comparar la eficiencia de la deposición de energía en términos de la fracción que es depositada en el interior de sitios esféricos, en función de su tamaño y de la localización de las fuentes. En la figura 14.15 vemos la fracción de energía depositada en el sitio cuando las fuentes están distribuidas sobre la superficie (en este caso, una capa de 0.01 micrones de espesor) o en el interior del sitio, en función del diámetro del mismo.

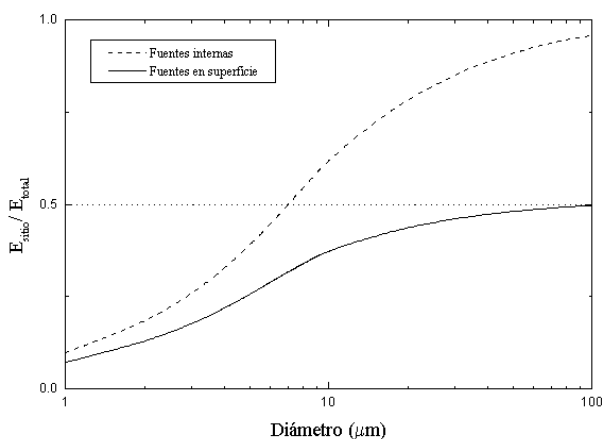


Figura 14.15. Fracción de energía depositada en el sitio para fuentes internas o en superficie, en función de su diámetro.

Podemos ver que la máxima fracción alcanzada por reacciones que ocurren en la superficie es cercana a 0.5, para sitios grandes comparados con el rango de las partículas, mientras que para reacciones ocurridas en el interior, la fracción tiende a 1

para sitios cada vez más grandes. En el caso de reacciones sobre la superficie, por cada reacción solo una de ambas partículas depositará energía en el sitio (^7Li o alfa), mientras que para reacciones en el interior, por cada reacción contribuyen ambas partículas.

En los últimos años ha habido un gran interés en explorar con distintas técnicas (FISH, o Fluorescence In Situ Hybridisation) la arquitectura nuclear, con la idea de vincular la proximidad de los territorios cromosómicos entre sí con la producción de aberraciones, e incluso permitir el desarrollo de métodos de simulación a escalas nanoscópicas y microscópicas de la interacción entre el target y la traza. A modo de ejemplo, en () se describe un código Monte Carlo (PARTRAC), que permite la recreación de los territorios cromosómicos de un núcleo en interfase, con hasta seis niveles de organización estructural. En particular, en lo que a las regiones ocupadas por los 46 cromosomas humanos se refiere, el modelo utilizado ubica a 42 de ellos *cerca* de la superficie nuclear, en el caso de un fibroblasto humano.

Los experimentos de marcado de cromosomas sugieren también una relación entre la densidad de genes y la posición radial del cromosoma, encontrándose por ejemplo que en linfocitos humanos los cromosomas pobres en genes están ubicados cercanos a la periferia, mientras que aquéllos con alta densidad de genes se encuentran más cerca del centro del núcleo ().

Si tenemos entonces en cuenta que existe una subestructura sensitiva, cuya distribución espacial es también *no uniforme*, la distribución de energía dentro del sitio es relevante a la hora de estimar el daño producido a dichas estructuras.

Referencias

1. M. H. Kalos y P. A. Whitlock, Monte Carlo Methods, Volume I: Basics, Wiley & Sons, New York (1986).
2. D. Srdóc and S. A. Marino, "Microdosimetry of Monoenergetic Neutrons", Radiat. Res. **146**, pp. 466-474 (1996).
3. ICRU, Microdosimetry. Report 36, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (1983).
4. F. Ballarini et al., Nuclear Architecture and Radiation Induced Chromosome Aberrations: Models and Simulations, Radiat. Prot. Dosim. **99**(1-4), pp. 175-182 (2002).
5. T. Cremer and C. Cremer, Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. Nat. Rev. Genet. **2**, pp. 292-301, (2001).

CAPÍTULO 15: RESULTADOS Y APLICACIONES

Aspectos estocásticos de las reacciones de captura térmica en boro

La consideración de los efectos estocásticos del proceso de deposición de energía por partículas de alto LET, en volúmenes microscópicos, es esencial para la comprensión de los efectos biológicos de la radiación. Esto es de fundamental importancia cuando dichos efectos se asocian con cantidades macroscópicas promedio tales como la dosis. Consideremos, por ejemplo, un sitio esférico de 10 micrones de diámetro. La energía específica media z_F , depositada en él por una única reacción de captura en boro, cuando éste está distribuido uniformemente, es de aproximadamente 0.27 Gy. Por la relación (4.13), el número de eventos promedio a una dosis D , es $n = D/z_F$. Para una dosis de boro de 5.2 Gy el número promedio de reacciones es aproximadamente 19. Este valor es la contribución del boro a la dosis absorbida (tabla 2.4) cuando la dosis total equivalente es de 24 Gy-eq.

Para calcular la varianza asociada a cada nivel de dosis macroscópica media, cuando el target es un sitio microscópico, podemos utilizar la expresión

$$\text{Var}(z, D) = M_2 - M_1^2 = z_D D$$

la que se deriva de los dos primeros momentos de la densidad de eventos múltiples (ver Ecs. 4.12). Con esta cantidad, podemos analizar las consecuencias del número pequeño de reacciones que ocurren a escala microscópica.

La figura 15.1 muestra el tamaño *mínimo* de un sitio esférico, en función del kerma de boro (considerando uniforme la distribución de boro) tal que la producción de reacciones haga que la desviación estándar relativa (DER) de la energía específica acumulada no supere el 1% ó el 5% ().

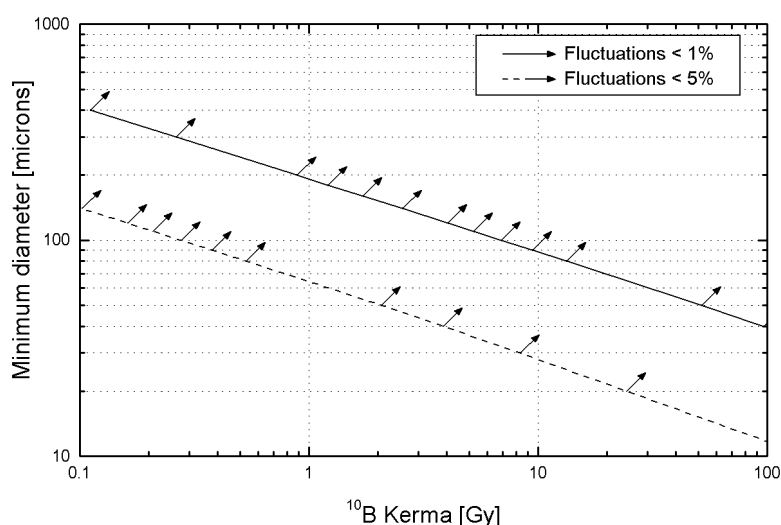


Figura 15.1. Diámetro de sitios esféricos donde las fluctuaciones en la energía específica total acumulada son menores que el 1% (línea llena) ó el 5% (línea punteada), en función del kerma de boro.

Para reducir las fluctuaciones a menos del 1% para 10 Gy, el diámetro de los sitios considerados debe ser mayor a 90 micrones.

Si el diámetro es sin embargo de 10 micrones (el tamaño típico de una célula), la cantidad z_D es igual a 0.41 Gy y la desviación estándar relativa es del 20%, considerando una dosis absorbida debida al boro de 10 Gy (10 Gy de fotones tiene una DER igual a 0.3%). Si quisiéramos que la dosis debida al boro en una célula de 10 micrones estuviera definida con un 1% de DER, ésta debería ser de 3759 Gy. En términos de una concentración de boro y para el mismo flujo y tiempo de irradiación, la concentración debería ser de 24100 ppm. La cantidad mínima de boro por célula, que ha sido históricamente postulada como necesaria para inactivación, es de 10^9 átomos de ^{10}B /cel, equivalente a una concentración de 17 ppm. Para la fluencia típica de 10^{13} n/cm², esta concentración está asociada a una DER del 36%.

La figura 15.2 muestra una serie de curvas correspondientes a la densidad multievento de la energía específica, debida al boro, luego de 30 minutos de irradiación. El flujo de neutrones térmicos es de 10^9 n/cm²s, y se han calculado para un sitio esférico de 10 micrones de diámetro, una distribución uniforme de boro y distintas concentraciones ().

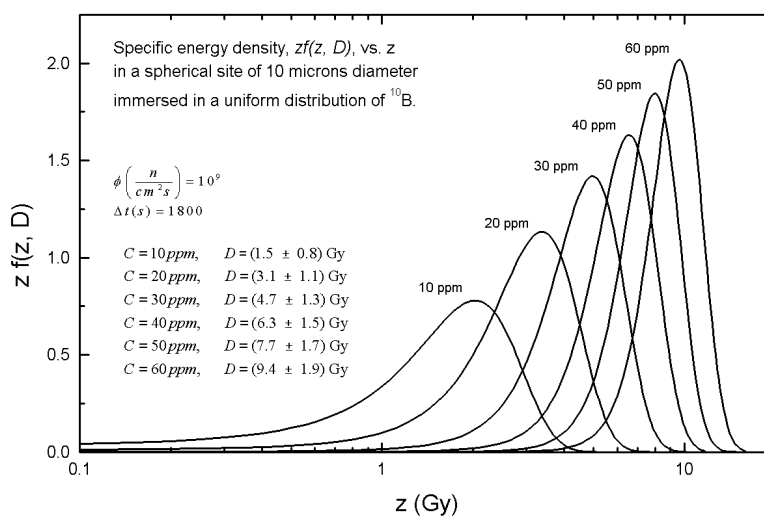


Figura 15.2. Densidad de energía específica acumulada en un sitio esférico de 10 micrones, inmerso en distribuciones uniformes de boro, de distintas concentraciones. El flujo es de 10^9 n/cm²s y el tiempo de irradiación es de 30 minutos.

La cantidad D corresponde al valor medio de la dosis \pm el semi-ancho, a mitad de altura, de la distribución para cada concentración.

Como típicamente la dosis equivalente de boro en tumor representa el 75% de la dosis equivalente total, 10 Gy sería la contribución de dosis absorbida del boro en tumor, cuando la dosis equivalente total es de 50 Gy-eq.

A los niveles de dosis de boro que se pueden alcanzar actualmente, una mirada microscópica revelaría que aún con un compuesto distribuido uniformemente la

distribución de dosis acumulada en sitios idénticos sería apreciablemente no uniforme.

Este procedimiento puede repetirse también para todas las contribuciones a la dosis, si se conoce la cantidad z_D para cada una de ellas. La figura 15.3 resume el cálculo para las distintas componentes de la dosis y permite calcular la desviación estándar relativa de la dosis equivalente total (Ec.), cuando su valor medio es de 24 Gy-eq.

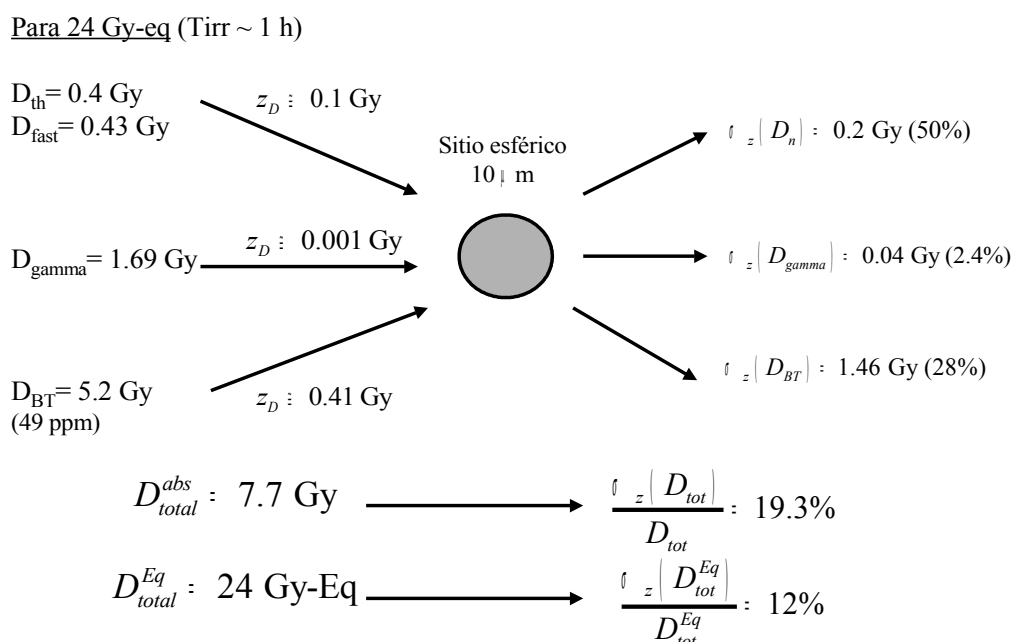


Figura 15.3. Cálculo de las fluctuaciones provenientes de las distintas contribuciones a la dosis. La DER total de la dosis equivalente en el sitio microscópico es del 12% (th: neutrones térmicos, fast: rápidos, BT: Boro en tumor).

La varianza de z asociada a $D_{total}^{Eq} = \sum_i RBE_i D_i$ proviene de calcular las varianzas de cada una de las componentes i . Asumiendo que son contribuciones al efecto independientes entre sí (ignorando efectos sinérgicos), ésta se expresa como:

$$\text{Var}(z, D_{total}^{Eq}) = \sum_i (RBE_i)^2 \text{Var}(z, D_i) = \sum_i (RBE_i)^2 z_D^i D_i$$

Influencia de la forma del sitio microscópico

La varianza de la energía específica depositada por eventos únicos es una cantidad de utilidad como medida de la dispersión de la energía específica depositada por cada evento individual. En el caso de las reacciones de boro, esta cantidad además puede depender de la microdistribución, representada por la relación de concentraciones a .

La varianza se puede escribir en función de z_F y z_D (Cap. 4):

$$\sigma_z^2(a) = [z_D(a) - z_F(a)] z_F(a)$$

donde $\sigma_z(a)$ es la desviación estándar. La figura 15.4 muestra la desviación estándar, en función de la elongación, de un esferoide del mismo volumen que una esfera de 10 micrones de diámetro, para distribuciones internas, externas y uniformes de reacciones de boro. El máximo valor se obtiene para distribuciones uniformes y sitios esféricos. El mínimo valor se alcanza para esferoides oblatos (discos) y reacciones externas.

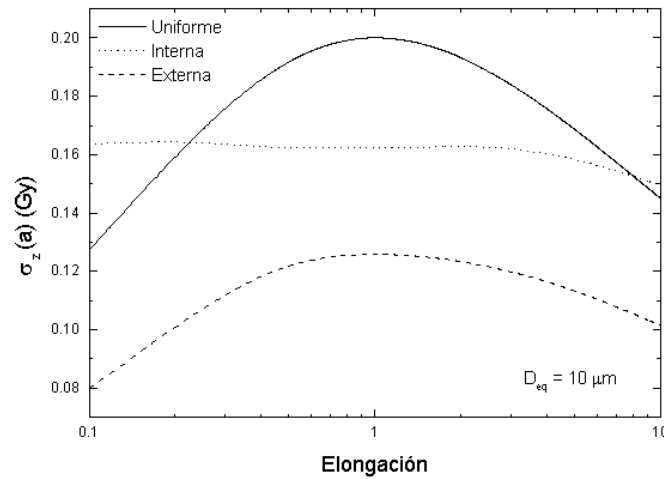


Figura 15.4. Desviación estándar de la energía específica por reacción de boro para esferoides de distinta elongación e igual volumen que una esfera de 10 micrones de diámetro.

Sin embargo, si graficamos la desviación estándar relativa, $\sigma_z(a)/z_F(a)$, observamos que el mínimo es obtenido para distribuciones internas en esferas (Fig. 15.5). Esto es debido a que en esta situación se obtiene el máximo rendimiento por reacción, es decir z_F es máximo. Una distribución externa, para este tamaño de sitio, es menos “eficiente” por reacción en términos de deposición de energía, si bien es menos dependiente de la forma del sitio. Esta tiene un comportamiento opuesto a las otras dos, alcanzando su valor máximo para una esfera.

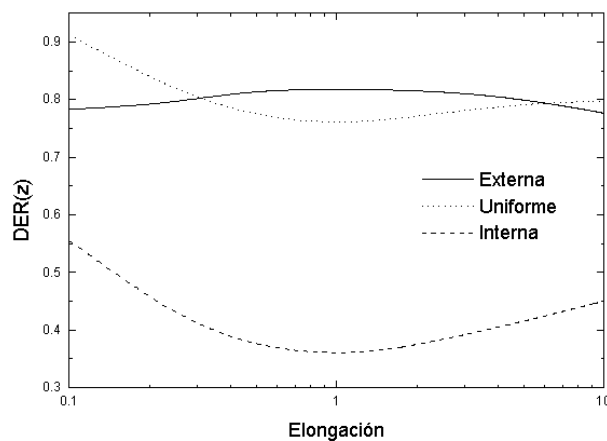


Figura 15.5. Desviación estándar relativa de la energía específica por reacción de boro, para esferoides de distinta elongación e igual volumen que una esfera de 10 micrones de diámetro.

Desviación Estándar de la energía específica acumulada

Podemos graficar, ahora en función del tamaño, forma, microdistribución y dosis media acumulada, la desviación estándar de la energía específica,

$\sigma_z(D, a) = \sqrt{z_D(a) D(a)}$. La dosis media $D(a)$ estará dada por la expresión (13.10),

adoptando la convención de calcular el kerma con la máxima concentración.

La figura 15.6 muestra la evolución de la desviación estándar asociada a la dosis acumulada, en esferoides de 4 y 10 micrones de diámetro equivalente, para distintas distribuciones y deformaciones (e).

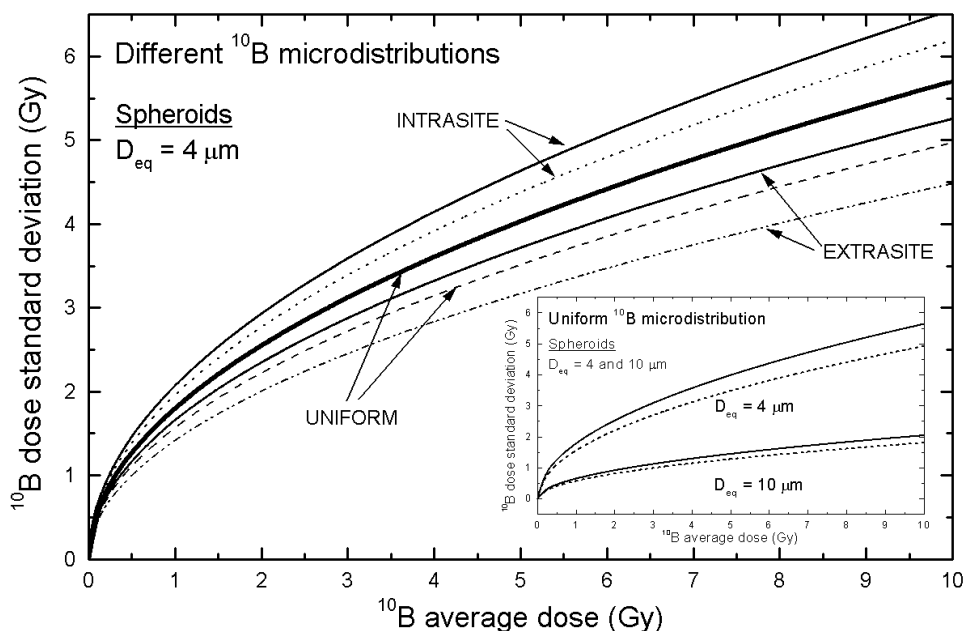


Figura 15.6. Desviación estándar de la dosis acumulada en sitios de 4 micrones de diámetro equivalente, para diferentes microdistribuciones y formas, en función de la dosis media. Las líneas sólidas corresponden a esferas y las punteadas a esferoides oblatos ($e = 0.2$). El sub-gráfico compara la desviación estándar en dos sitios, uno de 4 y otro de 10 micrones, esféricos y deformados ($e = 0.2$), para una distribución uniforme de boro.

Para el esferoide de 10 micrones, y para una dosis media de 10 Gy, la desviación estándar alcanza un valor máximo de 2 Gy para una esfera, y valores ligeramente menores para esferoides oblatos ($e = 0.2$). Para la misma dosis, un esferoide de 4 micrones tiene una desviación estándar de 5.6 Gy para la forma esférica en una distribución uniforme y más de 6 Gy para esferoides con una distribución interna.

Sitios más pequeños tendrán una variabilidad en la dosis recibida aún mayor. Esto es consecuencia de la alta energía depositada por las reacciones con iones pesados, de rango similar a las dimensiones del sitio. La mayor influencia la ejerce en primer lugar el tamaño del sitio y en segundo término la forma del mismo.

Energía específica media restringida

Como hemos visto en el capítulo 4, es posible estudiar la evolución de las cantidades microdosimétricas, restringiéndose sólo a aquellos sitios microscópicos que han recibido al menos un evento. La evolución de la energía específica media y la dispersión de z están descritas por las expresiones (4.20).

En este caso vamos a comparar la evolución de la energía específica media en función de la dosis macroscópica, para dos tipos de targets críticos en BNCT de melanoma: las células basales de la epidermis y los núcleos de melanoma cutáneo. Las cantidades microdosimétricas z_F y z_D son calculadas para una distribución uniforme de boro en ambos casos. La densidad de cuerdas del melanoma es la obtenida por el análisis de imágenes (descrita en el Cap. 8). Para las núcleos de las células basales, se optó por describir su geometría por un esferoide de elongación 2 (A. Schwint y R. Cabrini, com. privada) y volumen equivalente al de una esfera de 5.52 micrones de diámetro. El volumen de los núcleos ($89.46 \mu m^3$) es medido estereológicamente en la referencia . La figura 15.7 muestra la evolución de los valores medios de z y las bandas de ± 1 sigma para ambos sitios, en función de la dosis macroscópica y distribución uniforme de boro. La recta verde corresponde al caso hipotético en que la dosis media microscópica fuera *igual* a la macroscópica.

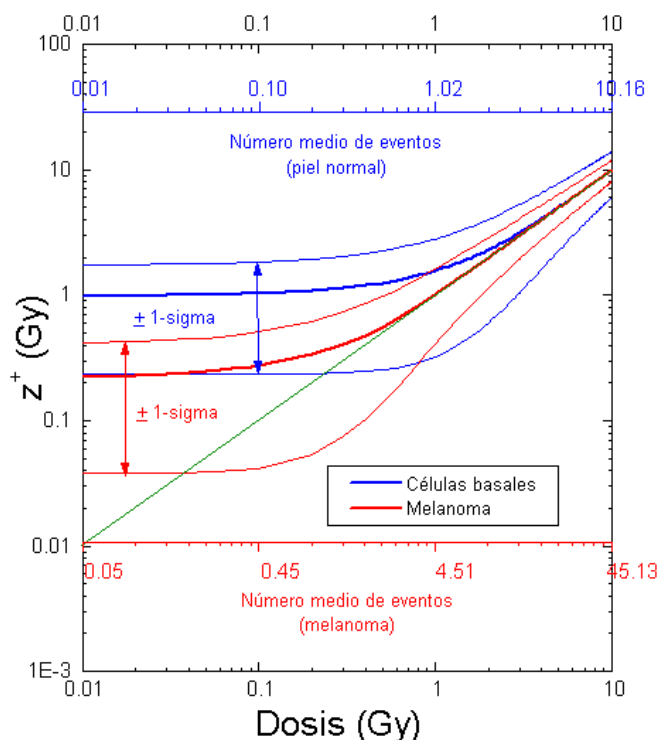


Figura 15.7. Evolución de la dosis media microscópica en núcleos de células basales de la piel y en núcleos de melanoma, restringida a aquellos núcleos que han recibido por lo menos un evento.

Esta recta es alcanzada asintóticamente más rápidamente por los núcleos de melanoma que por los de las células basales, debido al mayor tamaño de los primeros

(10.5 micrones de diámetro equivalente). Se muestra también el número medio de eventos que corresponderían a cada valor de dosis. La pendiente cambia esencialmente cuando este número de eventos se hace mayor que 1 (lo que en términos de la energía específica restringida, significa que se están considerando sitios que contribuyen con más de un evento).

Eficacia Biológica Relativa (RBE) de la reacción de boro

Distintos enfoques han sido propuestos para describir las diferencias observadas experimentalmente en la eficacia biológica de la reacción de boro, para diferentes compuestos transportadores. Desde entonces, los términos *Factor Compuesto (CF)* () y *CBE* () fueron propuestos para distinguir la eficacia particular de la combinación “¹⁰B+transporte” del factor *RBE* convencional.

El factor CBE es determinado en experimentos radiobiológicos de supervivencia (usando muerte clonogénica, por ejemplo, como efecto observado o end-point), con referencia a rayos X o gamma. Este factor ha sido determinado *in vitro* usando como compuesto ácido bórico (que se asume que no presenta selectividad alguna, siendo su transporte meramente difusivo, produciendo a tiempos razonables una distribución uniforme de boro). Algunos valores obtenidos han sido 3.7 para células HeLa, 3.3 para células de melanoma B16, y de 2.3 para células V79 de hámster chino (). Sin embargo, experimentos con células de gliosarcoma en ratas GS9L y el aminoácido ¹⁰B-BPA () han producido valores inesperadamente altos, de entre 6.7 y 9.8. Experimentos posteriores () han demostrado una acumulación preferencial de BPA en las células, del orden de 3 veces la concentración del medio de cultivo, la cual había sido utilizada inicialmente para los cálculos de dosis. En consecuencia, dicho cálculo subestimó la dosis promedio recibida por las células, al contener éstas más boro en su interior. Es evidente de la definición de RBE que subestimar la dosis de la radiación incógnita (el denominador de la expresión del RBE, Ec. (2.1)) sobreestima su valor. Si en realidad existe una distribución no uniforme, la expresión (13.10) permite corregir el valor de kerma de manera de encontrar un valor más cercano a la dosis media recibida por las células. Esta corrección, sin embargo, puede ser aplicada directamente al RBE, como veremos a continuación.

Factor CBE o RBE corregido por la microdistribución

Consideremos un sitio en donde las tasas de reacción dentro y fuera del mismo son diferentes. Asumiendo que cantidades tales como el flujo de neutrones no cambian a escala de micrones (su longitud típica de variación es del orden del cm), el cociente de tasas de reacción, a , es igual al cociente de concentraciones. Si el cálculo de kerma utiliza la mayor (menor) de estas concentraciones, la dosis de boro será sobreestimada (subestimada). En el primer caso, la dosis corregida es

$$D_B = \eta (a) K^{over} (\max\{c_o, c_i\})$$

con $\eta (a)$ dado por la Ec. (13.11). En el segundo caso,

$$D_B = \vartheta (a) K^{under} (\min\{c_o, c_i\})$$

donde *over* y *under* significan sobre y subestimados, y el factor $\vartheta (a)$ es igual a

$$\vartheta (a) = \begin{cases} a\eta (a) & a > 1 \\ a^{-1}\eta (a) & a < 1 \end{cases}$$

Los RBEs sub y sobreestimados pueden escribirse como:

$$RBE^{under} (K^{over}) = \frac{D_R}{K^{over}} = \frac{D_R}{D_B} \frac{D_B}{K^{over}} = \frac{D_R}{D_B} \eta (a)$$

$$RBE^{over} (K^{under}) = \frac{D_R}{K^{under}} = \frac{D_R}{D_B} \frac{D_B}{K^{under}} = \frac{D_R}{D_B} \vartheta (a)$$

donde D_R es la dosis de referencia para un dado efecto, D_B es la dosis de boro para dicho efecto y D_R/D_B es el RBE de las reacciones de boro. Es decir,

$$\frac{D_R}{D_B} = \begin{cases} \frac{1}{\vartheta (a)} RBE^{over} (K^{under}) \\ \frac{1}{\eta (a)} RBE^{under} (K^{over}) \end{cases}$$

RBE del BPA en células GS9L

Experimento

Para ilustrar el modo de aplicación de estos factores de corrección, se han analizado los resultados obtenidos *in vitro* para células GS9L, cultivadas en un medio conteniendo BPA (). Los mismos autores concluyeron que los valores obtenidos fueron inesperadamente altos (11.4 para 10% de supervivencia, 9.4 para 1% y 8.2 para 0.1%). En estos experimentos, la misma concentración de BPA fue mantenida durante todo el proceso (incubación, tripsinización y sembrado) así como durante la irradiación. Dicho valor fue usado en los experimentos para los cálculos de dosis. A posteriori, se descubrió que existía una acumulación selectiva de BPA en las células respecto del medio de cultivo, de entre 3 y 4 veces su concentración ().

Cálculo de los factores de corrección y RBE

Para estimar la geometría representativa de los núcleos de GS9L y su distribución de cuerdas, se ha realizado un análisis de imágenes de dichas células obtenidas de un tumor *in vivo* (ver Cap. 8). Si bien la geometría *in vitro* es diferente (las células suelen tener una geometría distinta por su adhesión al sustrato del medio de cultivo), se supone en este análisis que el volumen de los núcleos es similar¹. Luego de la

¹ El volumen del sitio, como hemos visto, es el factor que más influye en las cantidades microdosimétricas, siendo la forma una corrección a segundo orden.

obtención de la densidad de cuerdas, se calcularon las cantidades microdosimétricas correspondientes a la reacción de boro y se obtuvieron los factores de corrección en función de a . Los valores medidos de RBE *in vitro* para BSSB (dímero sulfidril dodecaborano, la forma oxidada del compuesto BSH) que es el otro compuesto utilizado en este experimento, son tomados como RBEs medidos bajo condiciones de uniformidad, ya que es un compuesto que en cultivo es esencialmente difusivo (). La figura 15.8 muestra los valores de RBE medidos para ambos compuestos (BSSB: círculos vacíos, BPA: triángulos vacíos), un ajuste RBE vs. fracción sobreviviente (línea llena), asumiendo una dependencia exponencial lineal con la dosis para el boro, y los valores de RBE del BPA corregidos (triángulos llenos), ajustando la relación de concentraciones con $a = 4.1$. Los valores medidos y corregidos se muestran en la tabla 15.1. El factor de corrección $\vartheta(a)$ es igual a 2.49.

Tabla 15.1. Valores de RBE medidos para GS9L con BPA y corrección por no uniformidad del compuesto.

	S=10%	S=1%	S=0.1%
RBE (BSSB) <i>in vitro</i>	4.3	3.7	3.3
RBE (BPA) <i>in vivo</i>	4.1	3.6	3.5
RBE (BPA) <i>in vitro</i>	11.4	9.4	8.2
RBE (BPA) <i>in vitro</i> corregido	4.6	3.8	3.3

Los valores de RBE *in vivo* para BPA (segunda fila en la tabla) son muy parecidos a los valores *in vitro* de BSSB (). Esos valores surgen de la irradiación de tumores implantados en cerebro de rata por técnicas descritas en (), utilizando BPA. El punto importante es que la concentración de boro en tumor fue medida y efectivamente usada para los cálculos.

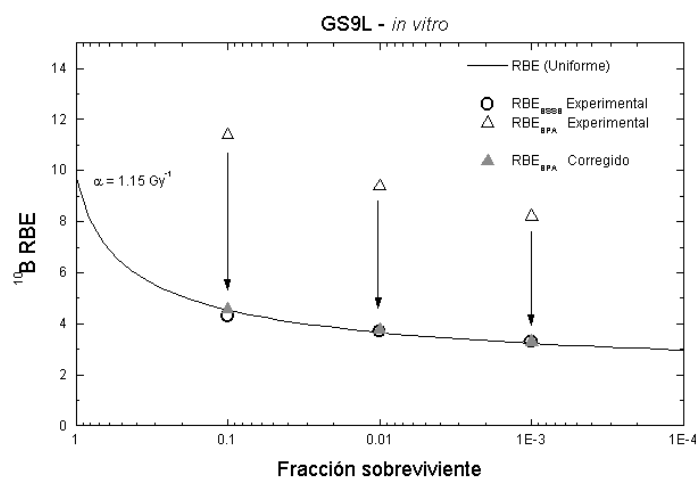


Figura 15.8. RBE del boro vs. fracción sobreviviente. Valores medidos experimentalmente para BSSB y BPA *in vitro*, y valores corregidos por la microdistribución.

La coincidencia de los valores de RBE *in vivo* con los del compuesto difusivo *in vitro* hace pensar que la distribución de BPA en el tumor fue probablemente uniforme.

La figura 15.9 muestra las curvas de supervivencia para GS9L *in vitro* en función de la unidad MW-min, que es proporcional a la fluencia de neutrones entregada. Las

concentraciones de boro para ambos compuestos en cultivo fueron muy parecidas (BPA: $26.8 \pm 1.5 \mu\text{g } ^{10}\text{B/ml}$, BSSB: $25.8 \pm 2.5 \mu\text{g } ^{10}\text{B/ml}$).

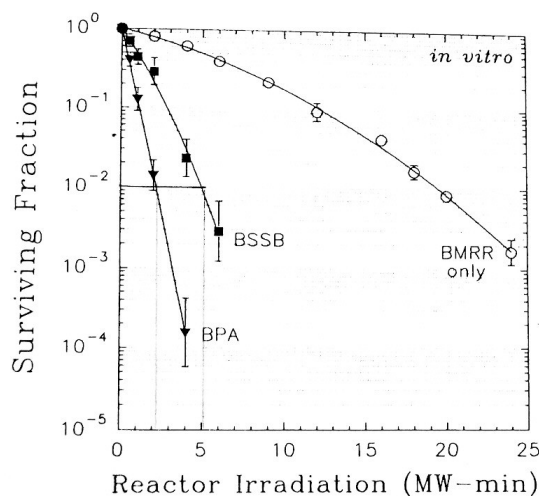


Figura 15.9. Curvas de supervivencia *in vitro* para ambos compuestos, en función de la fluencia de neutrones. (BMRR: Brookhaven Med. Res. Reactor).

Si el BPA se hubiese distribuido uniformemente como el BSSB, no habría razón para que ambas curvas de supervivencia no coincidieran. Más aún, si la dosis media en las células para BPA hubiese sido calculada teniendo en cuenta la microdistribución, las curvas también tendrían que coincidir, si el efecto biológico sólo depende de la dosis media². Puede verse que el cociente de dosis relativo ($D_{\text{BSSB}}/D_{\text{BPA}}$) para una dada supervivencia (por ej. $S = 10^{-2}$), vale aproximadamente 2.3 y es del orden del factor de corrección $\vartheta(a)$ que se aplicó en este trabajo. Este hecho podría usarse a la inversa, es decir, utilizar la información de la supervivencia en función de la fluencia para determinar cual ha sido la microdistribución promedio del compuesto no uniforme.

Dosis efectiva y factores CBE para células en situaciones de no equilibrio de partículas

El cálculo de las dosis biológicamente equivalentes para tejidos normal y tumoral es usualmente llevado a cabo con los sistemas de planificación usados en BNCT. Las dosis equivalentes de boro en tejido son calculadas multiplicando el kerma por el CBE del tejido en cuestión. Normalmente el volumen blanco clínico (Clinical Target Volume o CTV) contiene la región del volumen tumoral observable (Gross Tumor Volume o GTV) y un margen asociado con enfermedad subclínica (no observable), el cual puede contener células tumorales entremezcladas con tejido normal. Dado que las mismas relaciones de acumulación de boro son usualmente asignadas a estas células satélite durante la planificación, la dosis de boro calculada en tumor podría estar siendo sobreestimada, ya que estas células se encontrarían rodeadas por tejido

² Diferentes microdistribuciones pueden tener distintos valores de energía lineal promedio. El RBE en general también depende del LET.

normal con menor contenido de boro y recibirían menos dosis que si se encontraran en medio de la masa tumoral. Inclusive células dentro de la masa tumoral ubicadas en regiones pobremente perfundidas recibirían una menor cantidad de boro y en consecuencia una dosis menor. Una posibilidad es entonces asignar una dosis menor a aquellas regiones del CTV donde es probable que la dosis esté siendo sobreestimada.

Factor CBE

Si el efecto de las reacciones de boro es además dependiente de otros factores, tales como el LET promedio, u otros momentos de orden superior de la distribución multievento, esta dependencia puede ser incluida a través de un factor adicional, al analizar los efectos producidos por diferentes microdistribuciones. Por ejemplo, si se asume una dependencia lineal del efecto con la dosis³, $\varepsilon(D) = \alpha D$, y se comparan las dosis necesarias para producir igualdad de efectos, entre una cierta microdistribución y bajo condiciones de equilibrio (CPE), tenemos que

$$\alpha_B D_B = \alpha_B^{CPE} D_B^{CPE}.$$

Los coeficientes α_B y α_B^{CPE} son, respectivamente, las pendientes iniciales de las curvas de supervivencia que se obtendrían en cada situación. Asumiendo que calculamos el kerma con la mayor concentración, entonces

$$CBE = \eta(a) \frac{D_R}{D_B} = \eta(a) \frac{D_B^{CPE}}{D_B} \frac{D_R}{D_B^{CPE}} = \eta(a) \frac{\alpha_B}{\alpha_B^{CPE}} RBE^{CPE}$$

Vemos entonces que el factor CBE está compuesto por tres contribuciones:

- $\eta(a)$: factor geométrico y físico,
- $\alpha_B / \alpha_B^{CPE}$: factor de radiosensibilidad biológica relativa,
- RBE^{CPE} : el RBE medido en condiciones de equilibrio o uniformidad.

El RBE^{CPE} puede ser adoptado como el RBE de referencia, dado que en estas condiciones se puede asegurar que la dosis de boro calculada, sin tener en cuenta la geometría microscópica, coincide con la dosis media recibida por las células.

Ejemplo

Supongamos que tenemos una célula de GS9L aislada, entremezclada con tejido normal. Consideremos una relación de concentraciones de 4 a 1. Si asumimos que no hay diferencias en las pendientes de las curvas de supervivencia, es decir, $\alpha_B / \alpha_B^{CPE} = 1$, el CBE para esta célula resulta ser 2.3 en lugar de 3.8 (evaluado con la expresión), implicando que la dosis equivalente de boro es el 61% del valor calculado para la masa tumoral neta.

³ Esta expresión describe el número medio de lesiones letales producidas por célula a la dosis D .

Número medio de eventos inactivantes en GS9L

El teorema de Kellerer-Hug (Cap. 4) nos permite determinar una cota inferior para las dimensiones del volumen sensitivo y el número medio de eventos inactivantes m que ocurren en el volumen considerado. Los valores de RBE vs. S (figura 15.8) han sido ajustados asumiendo una dependencia puramente exponencial de S con la dosis, con una pendiente $\alpha = 1.15 \text{ Gy}^{-1}$, resultando en una dosis media de inactivación Δ de 0.869 Gy. Por el teorema, tanto z_F como z_D deben ser menores que este valor (de otra forma, m resultaría menor que 1).

Considerando el volumen de los núcleos de GS9L como el volumen sensitivo, podemos calcular el número m de eventos inactivantes en función de a . La figura 15.10 muestra el número de reacciones de boro necesarias para inactivar una célula de GS9L a la dosis media de inactivación o, equivalentemente, para una probabilidad de supervivencia del 37%. Esta curva se obtuvo calculando z_F en función de a . El número medio de reacciones se calcula como $m(a) = \Delta / z_F(a)$ donde $\Delta = 0.869 \text{ Gy}$.

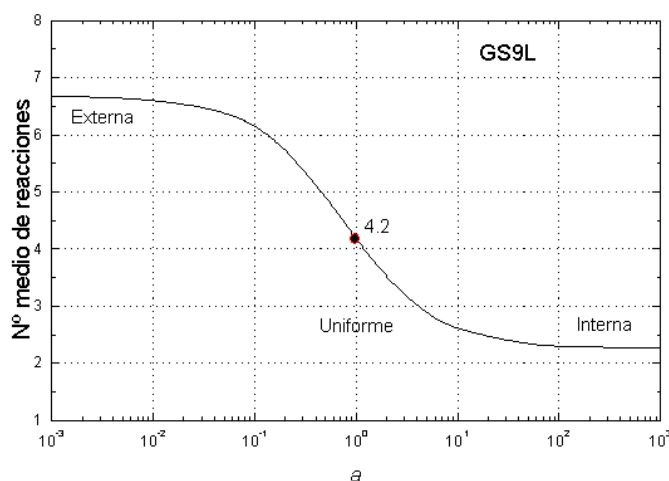


Figura 15.10. Número medio de reacciones necesarias para inactivar una célula de GS9L con una probabilidad del 63%, en función de la relación de concentraciones de boro dentro y fuera del núcleo.

Son necesarias aproximadamente 4 reacciones de boro para inactivar una célula de GS9L con una probabilidad del 63%, si la distribución es uniforme. Si la distribución es interna al núcleo, con aproximadamente 2 reacciones se logra el mismo efecto. Sin embargo, este cálculo no tiene en cuenta la posible variación de Δ con la microdistribución, lo que en efecto puede ocurrir dado que, para una supervivencia puramente exponencial, Δ es la inversa de la pendiente inicial, que en general depende del LET. De todas maneras los valores obtenidos son consistentes con los obtenidos en experimentos realizados con partículas alfa, que muestran que el número medio de partículas necesarias para inactivar una célula animal es de entre 2 y 6 (). En otros experimentos con microhaces se encontró que la dosis media letal corresponde al pasaje de aproximadamente 3.7 partículas alfa ().

Referencias

1. G. A. Santa Cruz, R. G. Zamenhof, The Microdosimetry of the ^{10}B Reaction in Boron Neutron Capture Therapy: A New Generalized Theory, *Radiation Research* **162** (6), pp. 702-710 (2004).
2. De Rey, B.M., Klein-Szanto, A.J.P., Cabrini, R.L., Ultrastructural stereology of X-irradiated epidermis, *Radiation Research* **77** (1), pp. 103-116 (1979).
3. R. Gahbauer, R. G. Fairchild, J. H. Goodman and T. E. Blue, RBE in normal tissue studies. In *Towards Clinical Trials of Glioma Treatment* (D. Gabel and R. L. Moss, Eds.), pp. 123-128. Plenum Press, New York (1992).
4. G. M. Morris, J. A. Coderre, J. Hopewell, P. L. Micca and M. Rezvani, Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine or borocaptate sodium. *Radiother. Oncol.* **32**, pp. 144-153 (1994).
5. J. A. Coderre and G. M. Morris, The Radiation Biology of Boron Neutron Capture Therapy, *Radiation Research* **151**, pp. 1-18 (1999).
6. 14. J. A. Coderre et al., Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **27**, pp. 1121-1129 (1993).
7. J. Capala, M. S. Makar and J. A. Coderre, Accumulation of Boron in Malignant and Normal Cells Incubated In Vitro with Boronophenylalanine, Mercaptoborane or Boric Acid, *Radiation Research* **146**, pp. 554-560 (1996).
8. J. A. Coderre et al., Major compound-dependent variations of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ RBE for the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. In *Topics in Dosimetry and Treatment Planning for Neutron Capture Therapy*, (R.G. Zamenhof, G.R. Solares, and O.K. Harling, Eds.), pp. 37-47, Adv. Med. Publishing, Madison, WI, USA (1994).
9. S. Chandra, D. R. Lorey II, and D. R. Smith, Quantitative Subcellular Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS) Imaging of Boron-10 and Boron-11 Isotopes in the Same Cell Delivered by Two Combined BNCT Drugs: In Vitro Studies on Human Glioblastoma T98G Cells. *Radiation Research* **157** (6), pp. 700-710 (2002).
10. M.R. Raju, Y. Eisen, S. Carpenter, and W. C. Inkret, Radiobiology of alpha particles III, *Radiat. Res.* **128**, pp. 204-209 (1991).
11. T. Hei, L. Wu, S. Liu, D. Vannais, C. A. Waldren and G. Randers-Pehrson, Mutagenic effects of a single and an exact number of a particles in mammalian cells, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **94**, pp. 3765-3770 (1997).

CAPÍTULO 16: CONCLUSIONES

Hemos visto que una información indispensable para todo estudio microdosimétrico es la definición del volumen, sitio o región sensible, donde las cantidades microdosimétricas han de ser calculadas. La extracción de esta información por medio del estudio de secciones de un cuerpo convexo, en la forma de densidades de longitud de cuerdas ha sido, en este trabajo, una de las maneras posibles de introducción de la geometría del sistema microscópico a estudiar.

Con este fin se propuso una expresión integral que relaciona la densidad de cuerdas del conjunto de secciones aleatorias del cuerpo, con la densidad de cuerdas del cuerpo mismo (Ec. 7.1). Para sustentar el método se demostró la equivalencia entre la densidad de cuerdas de una esfera y la obtenida a partir de sus secciones, y se verificó con simulaciones que la metodología puede ser utilizada para cuerpos no esféricos. Asumiendo la validez de dicha expresión, se obtuvo una relación integral para los momentos y medidas de la densidad de cuerdas del cuerpo y los de sus secciones (Ec. 7.10). Se trasladó esta relación a distintos tipos de aleatoriedad, y se propuso utilizar unas relaciones obtenidas (Ecs. 7.27 y 7.28) como indicadores de la bondad del proceso de extracción de densidades de cuerdas, a partir de imágenes de microscopio. Independientemente de este objetivo particular, la teoría y métodos propuestos pueden ser de utilidad en otras aplicaciones, dado que éstos no tienen un vínculo estricto ni con la escala espacial estudiada ni con la microdosimetría.

La teoría de probabilidades geométricas y la geometría integral han sido marcos especialmente útiles para la caracterización estocástica de los aspectos geométricos de la microdosimetría de iones pesados, pudiendo arribarse a expresiones que describen la distribución de energía depositada en sitios microscópicos en función del tamaño, forma y distribución de fuentes de iones pesados.

Esta descripción es de especial utilidad en aquellos casos en donde el rango de la partícula es similar a las dimensiones del sitio, en donde no sólo la geometría ejerce su mayor efecto, sino que además la aproximación de LET constante usualmente no es válida.

Este formalismo ha sido aplicado para describir la microdosimetría de BNCT, si bien puede verse que es de suficiente generalidad como para ser de utilidad en otros casos de relevancia, como por ejemplo el estudio de los efectos del radón ambiental, o la utilización de anticuerpos portadores de emisores alfa para el tratamiento del cáncer, para mencionar algunos casos.

Como hemos visto, tan sólo debido a las fluctuaciones asociadas a la escala microscópica, siempre existe una fracción de células que recibe dosis significativamente distintas a la planeada, aún cuando el boro se encuentre uniformemente distribuido. Esta fracción depende de la densidad de probabilidad de energía

depositada, que con cualquier tipo de microdistribución varía con el tamaño y forma de los núcleos. Sólo la dosis media, evaluada sobre una población infinita de sitios, puede ser correspondida con la cantidad calculada macroscópicamente, el kerma, en el caso de una distribución homogénea del compuesto borado. Cuando la distribución es no uniforme, cualesquiera sean las razones biológicas por las que esto suceda, la situación se complica aún más, ya que hasta el propio valor medio de la dosis comienza a depender de la geometría del blanco biológico. Es necesario en cualquier caso llevar a cabo un análisis microdosimétrico de manera de poder estimar, al menos a primer orden, la influencia de la escala microscópica en los resultados esperados en la práctica.

La densidad de probabilidad de energía específica acumulada hasta una dosis D (Ec. 4.14) describe la estadística de la energía específica para una población infinita de sitios idénticos. Sin embargo, en un caso real, se cuenta con un conjunto finito de sitios (una muestra de la población). La diferencia entre la dosis media poblacional y la dosis promedio muestral \bar{D} (la que no puede ser conocida, a menos que los sitios fueran detectores) puede ser representada por un intervalo de confianza que indique con qué confianza creemos que \bar{D} está dentro de un intervalo de dosis, centrado en D . Esto puede ser crítico, por ejemplo, en el caso de experimentos de supervivencia de células, o en el caso de un tratamiento de BNCT, cuando asociamos una dosis determinada a un nódulo o a la zona irradiada donde pueden existir células dispersas, entremezcladas con tejido sano. Esto sugiere que podría asociarse un intervalo de confianza para la dosis D que dependería finalmente de las cantidades microdosimétricas y del número de células involucradas en cada caso. En el caso de un experimento de supervivencia, este intervalo sería tanto mayor cuanto más pequeño sea el número de células utilizadas para cada punto experimental. En el caso de un nódulo, será tanto mayor cuanto menor sea el número de células con capacidad reproductiva, y en general, cuanto más densamente ionizante sea la radiación y cuanto más pequeño sea el sitio microdosimétrico que es considerado representativo de la respuesta de cada célula.

La eficacia de BNCT está inherentemente ligada a la capacidad inactivante de la reacción de captura en boro, la que por tratarse de una reacción generadora de iones pesados de alto LET, posee una eficiencia cercana a la máxima alcanzable en un tratamiento radiante. Sin embargo, una célula expuesta aún a este tipo de radiación es capaz de sobrevivir y proliferar. En el caso de una célula tumoral, el objetivo de la terapia es maximizar la probabilidad de que esto NO suceda. Si bien un tumor es una estructura biológica altamente compleja y adaptable, nuestras chances de poder controlarlo son en principio proporcionales a la cantidad de iones pesados que efectivamente atraviesan la región sensitiva de cada una de las células tumorales con capacidad clonogénica, o de aquellas otras poblaciones que sirven de apoyo logístico, como la vasculatura.

La situación con las poblaciones de células normales es similar, si bien en este caso el objetivo es siempre minimizar el daño producido.

El análisis microdosimétrico es de utilidad para estimar, tanto en tumor como en el órgano en riesgo, aquella fracción de células que reciben dosis que deteriorarían la ventaja terapéutica (inferiores a la mínima para control tumoral, o superiores a la máxima dosis prescrita, en tejido normal). Esto permitiría ajustar más precisamente la probabilidad de control y en el caso de tejido normal, podría ser de utilidad a la hora de explicar una posible manifestación de un efecto más grave que el esperado, desde el punto de vista radioterapéutico.

Las consecuencias de las fluctuaciones microscópicas disminuyen naturalmente con la acumulación de dosis, debido a la contribución de múltiples eventos. Se ha mostrado en el capítulo 15 que en el caso de la dosis debida al boro, es necesario llegar a valores de dosis o de concentración de boro dos órdenes de magnitud mayores a los típicamente involucrados en BNCT, de manera de alcanzar los mismos niveles de incerteza en la dosis microscópica que con fotones. Esto nos hace pensar en qué otras cosas deberían tenerse en cuenta para afirmar que la dosis “equivalente a fotones” (o análogamente, el RBE), es lo que se pretende que sea.

De todas maneras, por lo que hemos visto, no es esencial el intentar llegar a esos extremos de valores de dosis o de concentración de boro, sino más bien tratar de estimar la fracción de células que recibiría una dosis igual o menor que la considerada para el control tumoral.

Hemos visto también que una razón posible que explicaría la importante dispersión entre valores de CBE para distintos compuestos de boro, es la no inclusión de una corrección a la dosis microscópica debido a la falta de equilibrio de partículas, cuando la microdistribución no es uniforme. Para lograr esto, es necesario contar con la mayor cantidad de información posible respecto de la geometría del sitio microscópico, o al menos un valor estimado de su volumen, y de la localización del boro. Experimentos radiobiológicos utilizando compuestos de boro no selectivos, que se distribuyan uniformemente, podrían ser un primer paso “seguro”, dado que el kerma del boro sería la cantidad apropiada para describir la dosis media. De esta manera se podría determinar la radiosensibilidad de un determinado tipo de célula, libre de las influencias de la localización del boro. Experimentos con microhaces de partículas pesadas son también una opción interesante en cuanto a que constituyen situaciones experimentales más controladas, más puras desde el punto de vista de la radiación utilizada, y pueden proveer la información necesaria para la obtención de valores de RBE extrapolables a BNCT, al ser acoplados a un formalismo microdosimétrico apropiado.

Una de las situaciones aún absolutamente inexploradas en BNCT lo constituye el hecho, claramente demostrado experimentalmente y anticipado en la teoría de la acción dual de la radiación, de que existe una interacción sinérgica entre

componentes diferentes de radiación. Esto implica que un sistema biológico irradiado con fracciones consecutivas, o simultáneas, de radiaciones de distintos tipos, manifiesta un efecto que no es la simple suma de los efectos producidos por cada radiación por separado, sino que existe además un término “cooperativo” entre radiaciones. BNCT es uno de los mejores ejemplos, y la microdosimetría permite evaluar cuantitativamente la magnitud de este efecto. Esto es de suma importancia básicamente en tejido sano, ya que el efecto cooperativo mayor se da entre radiaciones que posean un término no lineal para el efecto con la dosis, como pueden ser fotones y protones dispersados por neutrones rápidos.

El diseño y caracterización de nuevos compuestos, el estudio de compuestos ya existentes para su aplicación en otras patologías, a través de su evaluación biológica en experimentos con cultivos, animales y su posterior aplicación en humanos, o la evaluación de la “calidad” de un haz de radiación, pueden ser acompañados en su desarrollo por estudios microdosimétricos, con el consiguiente beneficio mutuo.

APÉNDICE A: REPRESENTACIÓN SEMILOGARÍTMICA DE ESPECTROS MICRODOSIMÉTRICOS

Como se mencionó en el capítulo 4, los espectros microdosimétricos típicamente involucran valores de energía depositada por partícula incidente (o sus sinónimos, energía lineal o específica por evento) que abarcan varios órdenes de magnitud. Experimentalmente es usual obtener espectros donde la mayor frecuencia de eventos se observan a bajas energías, y a medida que la deposición de energía es mayor, la frecuencia es menor (ver Fig. 4.8). A veces sucede que eventos muy importantes desde el punto de vista radiobiológico se producen muy esporádicamente (por ejemplo, ciertas partículas de la radiación cósmica o reacciones con neutrones de muy baja sección eficaz, que producen iones pesados de alto LET). Por lo tanto, se necesita una representación gráfica de las cantidades $f(y)$ y $d(y)$ que permita visualizar el rango completo de energías. Esto se logra redistribuyendo los valores en intervalos logarítmicos de la energía. La normalización de estas cantidades como densidades de probabilidad de y se define como:

$$\int_0^{\infty} f(y) dy = (\ln 10) \int_0^{\infty} y f(y) d(\log y) = 1$$

$$\int_0^{\infty} d(y) dy = (\ln 10) \int_0^{\infty} y d(y) d(\log y) = 1$$

Consideremos un rango de valores de energía lineal que va desde un mínimo y_{\min} hasta un máximo y_{\max} . Pedimos que cada década quede subdividida en N intervalos logarítmicos. El intervalo i -ésimo quedará limitado por:

$$y_{i,L} = 10^{(i-1)/N}$$

$$y_{i,U} = 10^{i/N}$$

que son los valores inferior (L) y superior (U) de energía lineal para dicho intervalo. Su valor central es

$$y_i = 10^{(i-0.5)/N}$$

$f(y_i)$ será igual al número de cuentas n_i registradas entre $y_{i,L}$ e $y_{i,U}$. Entonces

$$i_{\min} = N \log(y_{\min}) + 1$$

$$i_{\max} = N \log(y_{\max})$$

Por ejemplo, si $y_{\min} = 0.1 \text{ keV}/\mu\text{ m}$, $y_{\max} = 10^3 \text{ keV}/\mu\text{ m}$ y tomamos $N = 50$, resulta que $i_{\min} = 50 \log(0.1) + 1 = -49$ e $i_{\max} = 50 \log(10^3) = 150$.

El incremento logarítmico está dado por:

$$\Delta y_i = y_{i,U} - y_{i,L} = 10^{i/N} - 10^{(i-1)/N} =$$

$$10^{(i-0.5)/N} \left(10^{1/(2N)} - 10^{-1/(2N)} \right) = C \cdot y_i$$

donde $C = 10^{1/(2N)} - 10^{-1/(2N)}$.

Si el número de subdivisiones N por década es suficientemente grande (usualmente 50 o 100), entonces las expresiones se aproximan por:

$$\int_0^{\infty} f(y) dy \approx \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} f(y_i) (y_{i,U} - y_{i,L}) = C \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i f(y_i) = 1$$

$$\int_0^{\infty} d(y) dy \approx \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} d(y_i) (y_{i,U} - y_{i,L}) = C \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i d(y_i) = 1$$

Computacionalmente, hay que calcular la distribución en frecuencia como:

$$f(y_i) = \frac{\sum_{j=j(y_{i,L})}^{j(y_{i,U})} n_j}{\sum_{j=i_{\min}}^{i_{\max}} n_j}$$

y

$$d(y_i) = y_i f(y_i) / y_F$$

Dado que la relación que desde el punto de vista dosimétrico tiene mayor interés es la de $d(y)$ vs. y , ésta es gráficamente representada por

$$y_i d(y_i) \text{ vs. } y_i$$

(el sumando de la segunda expresión de) en escala semilogarítmica (Fig. 4.9). Los valores medios y_F e y_D se calculan como

$$y_F = \int_0^{\infty} y f(y) dy \approx C \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i^2 f(y_i)$$

$$y_D = \frac{1}{y_F} \int_0^{\infty} y^2 f(y) dy \approx \frac{C}{y_F} \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i^3 f(y_i)$$

La dosis absorbida en una cavidad detectora esférica (TEPC) de diámetro d , teniendo en cuenta la conversión de energía lineal en energía específica (Ec. 4.3) es igual al

producto de $z_F [\text{Gy}] = \frac{0.204}{(d [\mu \text{m}])^2} y_F [keV \cdot \mu \text{m}^{-1}]$ por el número total de cuentas

registradas en el detector, $\sum_{j=i_{\min}}^{i_{\max}} n_j$, y expresando $f(y_i)$ según :

$$D [\text{Gy}] = C \frac{0.204 \text{ Gy}}{(d [\mu \text{m}])^2} \sum_{j=i_{\min}}^{i_{\max}} n_j \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i^2 f(y_i) = C \frac{0.204 \text{ Gy}}{(d [\mu \text{m}])^2} \sum_{i=i_{\min}}^{i_{\max}} y_i^2 n(y_i)$$

APÉNDICE B: TÉCNICAS DE REALZADO DE IMÁGENES

Estas técnicas son utilizadas para refinar o mejorar la calidad de una dada imagen (). Uno de los objetivos es lograr que sus detalles relevantes puedan ser distinguidos más fácilmente por el ojo humano o por algún sistema automático de análisis de imágenes. Muchas veces la imagen no ha sido adquirida en las condiciones óptimas de contraste, o bien su rango dinámico (el rango cubierto por los valores de intensidad de gris o de colores) es limitado, la imagen contiene una proporción importante de ruido, o bien las estructuras de interés deben ser “filtradas” del resto de las estructuras, para su mejor análisis.

Fundamentalmente, el realzado o “enhancement” de una imagen es una transformación o mapeo de dicha imagen en otra. En muchos casos, dichas transformaciones no son biyectivas, es decir, la transformación de la imagen es irreversible.

Definimos una imagen digital como una matriz bidimensional que representa, en forma discretizada, la distribución continua y de valores reales de una señal espacial. La intensidad de dicha señal es discretizada y cuantificada a intervalos espaciales regulares en un número finito de niveles.

La imagen es entonces una función $f(m, n)$ donde f es la intensidad del píxel y m y n son las coordenadas ortogonales del mismo. Puede pensarse como una matriz de M filas y N columnas, cuyos elementos adoptan valores desde 0 hasta $P-1$, discretizados en P niveles de intensidad.

Operaciones de píxeles

Escaleo de intensidad (intensity scaling): puede ser usado cuando el rango dinámico de la imagen o de alguna estructura de interés en la misma no cubre el rango total de 0 hasta $P-1$ del display (o lo excede). Básicamente busca cubrir al máximo el rango de intensidades de una región de interés, llevando la menor intensidad a 0 y la mayor a $P-1$. Esto a veces hace que otras regiones se muestren “saturadas” en valores de intensidad iguales a $P-1$ ó 0.

Ecualización del histograma (histogram equalization): el objetivo es maximizar la información contenida en la imagen distribuyendo lo más uniformemente posible la distribución de intensidades de la misma.

Operadores locales

Proveen un nuevo valor para un dado píxel de la imagen utilizando la información de dicho píxel y de los píxeles de su entorno. Muchos operadores son filtros espaciales lineales, implementados a través de una convolución de $f(m, n)$ con un cierto kernel, o máscara. Otros, por ejemplo, lo hacen a través de una ecualización local (*local area histogram equalization*).

Supresión de ruido por filtrado de valor medio: se convoluciona la imagen con un kernel de dimensiones $C = (2K + 1) \times (2L + 1)$, donde cada coeficiente vale $1/C$. Este proceso es esencialmente un promedio espacial del píxel con sus vecinos. Si bien el grado de extracción de ruido es mayor cuanto mayor sea el tamaño del kernel, los bordes de las estructuras se ven significativamente degradados.

Supresión de ruido por filtrado de mediana: este proceso no utiliza un kernel como el anterior, sino que asigna a cada píxel la mediana de los valores encontrados en un entorno de dimensiones $(2K + 1) \times (2L + 1)$. Si bien no es tan hábil para suprimir el ruido como el filtro anterior, tiene la ventaja de que no degrada los bordes de las estructuras.

Realzado de bordes: se puede llevar a cabo por medio de la convolución de f con kernels del tipo

$$w = \begin{Bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & -1 \end{Bmatrix}; w = \begin{Bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & -1 \end{Bmatrix}; w = \begin{Bmatrix} -1/8 & -1/8 & -1/8 \\ -1/8 & 1 & -1/8 \\ -1/8 & -1 & -1/8 \end{Bmatrix}$$

donde el primero realiza bordes horizontales, el segundo verticales y el tercero es omnidireccional (también llamado *unsharp mask*).

Segmentación de imágenes

El objetivo de la segmentación es particionar una imagen en regiones que son homogéneas respecto de una o más características. Es una de las operaciones más importantes en el análisis de imágenes médicas, con aplicación por ejemplo en mediciones de volumen tumoral durante un tratamiento, detección de microcalcificaciones en una mamografía, mapeo funcional, registrado de imágenes o como en el caso de la planificación de tratamientos en BNCT, la definición de materiales (tejido blando, normal o tumoral; hueso y aire) para la simulación computacional del transporte de neutrones (,) en la irradiación de pacientes.

La segmentación puede ser clasificada globalmente en 2 tipos: *segmentación regional*, donde se buscan regiones que satisfagan un dado criterio de homogeneidad, y *segmentación basada en bordes*, donde se buscan bordes entre regiones con diferentes características.

Thresholding

Si la imagen es suficientemente simple como para determinar un fondo y un objeto de interés, sólo por valores de intensidad (los que en un histograma de la imagen lucirían como dos picos bien definidos), una segmentación con un valor *global* de umbral T , que haga 0 la intensidad de aquéllos píxeles por debajo del mismo y 1 aquéllos por encima basta para segmentar la imagen en dos regiones. En el caso en que existan más de dos regiones de características bien definidas, se pueden usar múltiples umbrales T_i (como en el caso de la segmentación llevada a cabo en la planificación de BNCT con

imágenes de tomografía, donde usualmente pueden distinguirse bien hueso de tejidos blandos o aire).

En casos donde esto no es fácil de aplicar, es necesario recurrir primero a técnicas de realzado, de manera de obtener una imagen donde las regiones de interés se hayan homogeneizado lo suficiente o bien tengan bordes bien definidos.

Otras técnicas

Algunas técnicas más sofisticadas se basan en el crecimiento de una región, analizando las diferencias entre píxeles y buscando grupos con intensidades similares. El inicio del proceso es a partir de un píxel “semilla” proporcionado por el operador o buscado automáticamente por un algoritmo. El crecimiento de la región se realiza satisfaciendo algún criterio hasta que no puedan agregarse más píxeles al grupo (*region merging*).

Otro método que también necesita un píxel semilla y una región que engloba al objeto a segmentar es el algoritmo *watershed*, que intuitivamente puede entenderse pensando la imagen como una superficie donde los valores brillantes de píxeles son *elevaciones* y los oscuros son *valles*. En algún punto del valle surge *agua* la cual va inundando al mismo. Además, aguas de distintos valles no tienen posibilidad de mezclarse entre sí, por lo que el proceso para cada valle se detiene al primer contacto entre los extremos de la inundación. De esta manera se forman contornos.

Junto con este algoritmo, existen otras técnicas basadas en el análisis morfológico de una imagen.

En biología, la morfología es el estudio de la forma y estructura de los organismos vivos. El mismo término es usado en geometría y topología para estudiar patrones espaciales. Dentro de este contexto la geometría integral provee el marco teórico para el análisis morfológico de una estructura o patrón (). Operaciones tales como *Dilatación* y *Erosión* () son las más básicas en el análisis morfológico de una imagen. Con éstas, el resultado del valor de intensidad de un dado píxel está determinado por la aplicación de una regla sobre él y sus vecinos. En el caso de la dilatación, el valor del píxel está dado por el máximo encontrado al analizar el píxel y su entorno, y en la erosión está dado por el mínimo. La manera de definir el *entorno* está dada por el llamado *elemento estructurante*, o matriz kernel formada por ceros y unos, de tamaño bastante menor que la imagen y con cierta estructura, de la que dependerá el resultado de la operación.

Referencias

1. Isaac N. Bankman, *Handbook of Medical Imaging, processing and analysis*, Acad. Press, San Diego, CA, USA (2000).
2. S.J. González, D.G. Carando, G.A. Santa Cruz and R.G. Zamenhof, Voxel model in BNCT treatment planning: performance analysis and improvements, *Phys. Med. Biol.*, **50**, pp. 441–458 (2005).
3. J. F. Briesmeister, MCNP – A General Monte Carlo N Particle Transport Code, Los Alamos National Laboratory (1997).
4. K. Michielsen, H. De Raedt, INTEGRAL-GEOMETRY MORPHOLOGICAL IMAGE ANALYSIS, *Physics Reports* 347, pp. 461-538 (2001).
5. ImageJ 1.33u, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA (2004).

APÉNDICE C: NÚMEROS PSEUDO-ALEATORIOS

En este trabajo se han utilizado generadores de secuencias de números pseudo-aleatorios con distribución $U(0,1)$, de los tipos *congruencial mixto* y *congruencial multiplicativo* ().

El algoritmo *congruencial mixto* se basa en la secuencia

$$Z_i = (AZ_{i-1} + C) \pmod{M} \quad i \geq 1$$

donde mod es la función “módulo”. Se dice que a es congruente con b módulo M si M divide a $a - b$. En símbolos, $a \equiv b \pmod{M}$.

Se puede demostrar () que si $C > 0$, la expresión tiene período $P = M$ con un módulo de la forma $M = 2^b$, si y sólo si $A \equiv 1 \pmod{4}$ y que $\text{mcd}(M, C) = 1$, donde mcd es el máximo común divisor. El cociente Z_i/M provee el número pseudoaleatorio con distribución $U(0, 1)$.

El *congruencial multiplicativo* tiene la forma de la Ec. con $C = 0$. La cantidad de elementos que puede tener la secuencia depende de la relación entre A y M .

Función RND de Visual Basic

Dado que el entorno de programación más utilizado en este trabajo ha sido el de *Visual Basic* v. 6.0 (Microsoft), se ha utilizado en algunas oportunidades la función RND de dicho lenguaje. Esta función se basa en el algoritmo *congruencial mixto* con los parámetros: $A = 1140671485$, $C = 12820163$ y $M = 2^{24}$. La longitud de la secuencia es $P = 16777216$.

Función “Rand” de Matlab

Se basa en una secuencia generada por un algoritmo *congruencial multiplicativo*, que está disponible en el entorno de programación de Matlab ().

Sus parámetros son: $A = 7^5$ y $M = 2^{31} - 1$.

Algoritmo RAND

El siguiente algoritmo, que está disponible en ftp.or.unc.edu, tiene una serie de ventajas, descritas en () (compatibilidad entre distintas plataformas, solución a problemas de overflow, etc). Es del tipo *congruencial multiplicativo*.

Sus parámetros son: $A = 950706376$ y $M = 2^{31} - 1$.

```

C      *****
C      *      SUBROUTINE      *
C      *      TO GENERATE UNIFORM      *
C      *      RANDOM NUMBERS      *
C      *****
C      Program by L. R. Moore
C      The Rand Corporation
C      1700 Main St.
C      Santa Monica, California 90406-2138
C      Multiplier 95070637 from
C      Fishman, G. S. and L. R. Moore (1986). An exhaustive analysis
C      of multiplicative congruential random number generators
C      with modulus  $2^{*}31-1$ , SIAM Journal on Scientific and
C      Statistical Computation, 7, 24-45.
C
C      N      =# OF RANDOM NUMBERS TO BE GENERATED, <=NDIM
C      SEED =INITIAL POSITIVE SEED ON ENTERING, FINAL SEED ON EXIT
C      DUNIF=VECTOR OF UNIFORM(0,1) RANDOM NUMBERS ON EXIT
C      NDIM =DIMENSION OF DUNIF
C
C      SUBROUTINE STARTS
C
SUBROUTINE RAND(N,SEED,DUNIF,NDIM)
INTEGER N,NDIM
REAL*8 SEED,DUNIF(NDIM)
REAL*8 DZ,DOVER,DZ1,DZ2,DOVER1,DOVER2
REAL*8 DTWO31,DMDLS,DA1,DA2
C
C      DTWO31=2**31
C      DMDLS=2**31-1
C      DA1=950706376 MOD 2**16
C      DA2=950706376-DA1
C
DATA DTWO31/2147483648D+0/,DMDLS/2147483647D+0/
DATA DA1/41160.0D+0/,DA2/950665216.0D+0/
C
DZ=SEED
IF (N.GT.NDIM)N=NDIM
DO 44 I=1,N
DZ=IDINT(DZ)
DZ1=DZ*DA1
DZ2=DZ*DA2
DOVER1=IDINT(DZ1/DTWO31)
DOVER2=IDINT(DZ2/DTWO31)
DZ1=DZ1-DOVER1*DTWO31
DZ2=DZ2-DOVER2*DTWO31
DZ=DZ1+DZ2+DOVER1+DOVER2
DOVER=IDINT(DZ/DMDLS)
DZ=DZ-DOVER*DMDLS
DUNIF(I)=DZ/DMDLS
SEED=DZ
44 CONTINUE
RETURN
END

```

Referencias

1. G. S. Fishman, *Monte Carlo, Concepts, Algorithms and Applications*, Springer Series in Operation Research, P. Glynn ed., Springer NY (1996).
2. T.T. Hull and A.R. Dobell, Random number generators, *SI AM Rev.*, **4**, pp. 230-254 (1962).
3. Matlab v. 6.5, The Mathworks, Natick, MA, USA (2002).