



HAZ EXTERNO DE PROTONES EN EL ACELERADOR TANDAR

*R.Rey¹, J.A. Schuff¹, A.
Pérez de la Hoz², M. E.
Debray^{1,2}, D. Hojman^{1,2,5},
A. J. Kreiner^{1,2,5},
J. M. Kesque¹, G. Saint-
Martin³, O. Opezzo³, O.A.
Bernaola³, B. L. Molinari^{3,5},
H. A. Durán³, L. Policastro³,
M. Palmieri³, J. Ibañez³, P.
Stoliar^{1,2}, A. Mazal⁶, M. E.
Caraballo¹, A. Burlón^{1,2}, M.
A. Cardona^{1,2}, M. E.
Vazquez¹, M. F. Salfity¹, M.
J. Ozafrán¹, F. Naab^{1,2}, G.
Levinton¹, M. Davidson^{4,5},
J. Davidson^{4,5}, M. Buhler².*

- 1. Departamento de Física, Comisión Nacional de Energía Atómica, Av. Gral.Paz 1499, C. P 1650 San Martín, Buenos Aires, Argentina.*
- 2. Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad de San Martín, Argentina.*
- 3. Departamento de Radiobiología, Comisión Nacional de Energía Atómica.*
- 4. Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.*
- 5. CONICET, Argentina*
- 6. Centre de Protontherapie, Orsay, Francia.*



Resumen

Un haz externo de protones ha sido obtenido en el acelerador TANDAR con fines radiobiológicos y biomédicos. Los protones tienen excelentes propiedades físicas para su uso en ra-

dioterapia permitiendo una muy buena precisión en la distribución espacial de la dosis dentro del tejido tanto en la dirección lateral como en profundidad debido a la presencia del pico de Bragg. La ventaja de la precisión en la localización de la dosis con terapia de protones está bien documentada [M. Wagner, *Med. Phys.* 9, 749 (1982); M. Goitein and F. Chen, *Med. Phys.* 10, 831 (1983); M.R.Raju, *Rad. Res.* 145, 391 (1996)]. Se obtuvieron haces externos de protones con energías entre 15 y 25 MeV, corrientes entre 2 y 10 pA y secciones transversales uniformes de aproximadamente 40 mm^2 . Se realizaron evaluaciones dosimétricas con folias de CR39 y Makrofol. Las irradiaciones sobre material biológico abarcaron experiencias *in vivo* con animales de laboratorio, cultivos celulares y de bacterias. Se fijaron las condiciones óptimas de posicionamiento e inmovilización de crías de ratas Wistar para los estudios *in vivo*. Se seleccionaron diluciones y técnicas de siembra adecuados para la exposición al haz de cultivos celulares y de bacterias.

Introducción

Los protones, como consecuencia de su carga, pueden ser acelerados, deflectados y focalizados, dándole al haz la forma apropiada para una irradiación localizada.

En contraste con otros tipos de radiación, los protones tienen una profundidad de penetración bien definida, conocida como rango, dejando poco antes de detenerse una energía máxima por unidad de camino recorrido, generando un pico conocido como el pico de Bragg, la dosis más allá de este pico es esencialmente cero. Esto significa que los protones depositan la máxima dosis de radiación dentro del cuerpo en una región bien localizada del tumor y por ende generan mucho menos daño al tejido ubicado entre éste y la superficie del cuerpo y muy especialmente al tejido sano ubicado más allá del pico de Bragg.

El haz de protones fue producido en el acelerador TANDAR (de tipo TANDEM). Se implementó un sistema de folias difusoras y colimadores de dimensiones

variables para obtener un haz monoenergético y uniforme en sección sin contaminaciones significativas con partículas de baja energía.

Metodología y resultados

a) Dispositivo experimental

Un esquema del dispositivo experimental es mostrado en la figura 1. Está compuesto principalmente por un sistema de dispersión y homogeneización que consta de: 1 una folia de *prescattering* de oro de $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (i) ubicada en la cámara no 1, mediante la cual también se midieron los rayos X inducidos por el haz de protones con un detector planar de germanio hiperpuro (GLP) a los efectos de tener un control de la corriente inyectada en la línea; 2 un disco giratorio (ii) ubicado en la cámara No 2, controlado exteriormente desde la sala de adquisición de datos con una PC, conteniendo folias de *scattering* de oro de $15 \text{ mg}/\text{cm}^2$ y $7,5 \text{ mg}/\text{cm}^2$, una

pantalla de fósforo para observar el haz con una cámara de video y una posición libre; 3 dos colimadores x-y de tantalio (iii) ubicados a continuación, de dimensiones variables cuyas aperturas se manejan a distancia desde la sala de adquisición de datos.

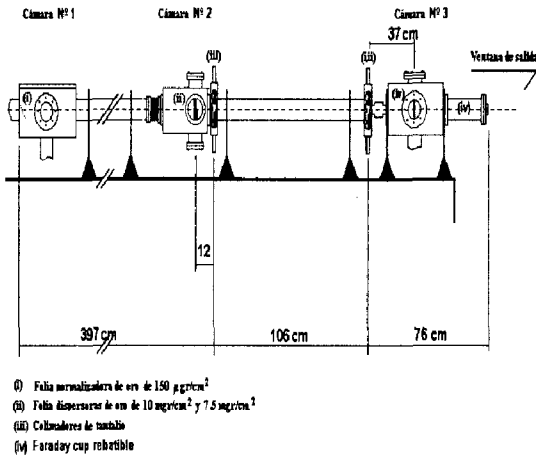


FIGURA No 1: Esquema de la línea.

La ventana de salida (circular y de 1 cm de diámetro) fue construida con una folia de Kapton (espesor 14 μm), con una capa de Au evaporada (aproximadamente 200 Å).

La energía de los protones y su dispersión a la salida de la línea fue medida con un detector de germanio hiperpuro para partículas, con un cristal de 7 mm de espesor y 14 mm de diámetro refrigerado, especialmente montado para este experimento, ubicado a 20° con respecto a la dirección del haz y a 14 cm del centro de la ventana de salida. Se midió la energía de los protones que sufren *scattering* en una folia de Au de 1 mg/cm^2 , colocada inmediatamente después de la ventana de salida. En la figura N° 2 se puede observar un espectro obtenido con protones de 25 MeV no corregido por sección eficaz de Rutherford. Este dispositivo fue usado para garantizar un haz con baja contaminación con protones de baja energía.

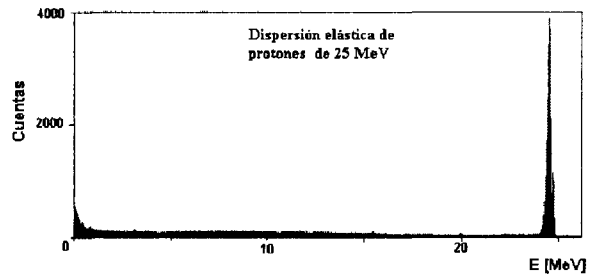


Figura No. 2 : Espectro obtenido con el detector de partículas.

Una medida *on-line* de la corriente y constancia del haz, está dada por la intensidad de los rayos X inducidos por el haz de protones en la folia de Au ubicada en la cámara n° 1. En la figura n° 3 se puede ver un espectro de rayos X medido durante el experimento en donde se pueden observar los picos correspondientes a las transiciones L_{α} , L_{β} , L_{γ} .

La corriente del haz en la ventana de salida fue medida, además, con una copa de Faraday rebatible.

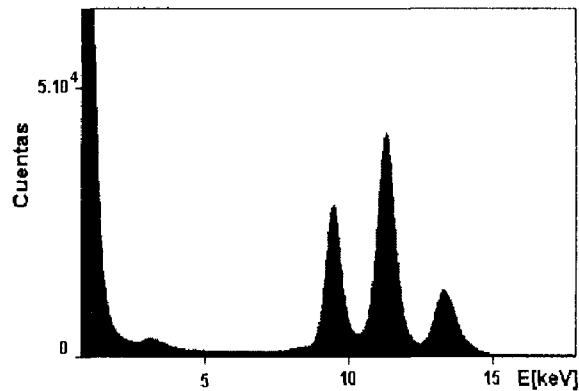
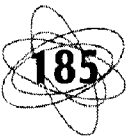


Figura 3: Espectro de rayos X obtenido con el detector GLP.

Para la evaluación dosimétrica del haz y para verificar su extensión y uniformidad en la superficie perpendicular al eje de incidencia, se utilizaron detectores de estado sólido para trazas nucleares (SSNTD). En particular se utilizaron como detectores Makrofol E y CR-39. Si bien el Macrofol E no detecta los protones del haz utilizado, su eficiencia es óptima para los núcleos de retroceso y algunos de los productos de decaimiento de los núcleos compuestos generados con los núcleos de O y C del detector. De esta forma conociendo las secciones eficaces diferenciales de estos

procesos, se establece la correspondencia entre los proyectiles del haz y las trazas observadas, con la finalidad de realizar la dosimetría de las muestras irradiadas. El CR-39 permite la detección de productos de decaimiento de núcleos compuestos y también la de los protones del haz, pero estos últimos sólo son detectables luego de varias horas de ataque químico a 70 °C. De esta forma se puede observar la extensión y uniformidad del haz y realizar la dosimetría individual de cada muestra biológica irradiada.

Se comprobaron buena uniformidad del haz y extensión espacial acorde con las dimensiones de los colimadores x-y.

b) Irradiaciones de material biológico

La extracción al aire del haz de protones de energías de alrededor de 16 MeV generados en el acelerador Tandem, posibilitó la realización de investigaciones radiobiológicas con haces de partículas en animales de experimentación, en cultivos de células y de bacterias. Debido a la particular distribución de la energía a lo largo su trayectoria, los protones ofrecen la posibilidad de irradiar zonas predeterminadas de un tejido o un órgano sin afectar zonas circundantes. A fin de caracterizar este haz de protones desde el punto de vista radiobiológico, se realizaron varios experimentos que incluyeron en su primera etapa:

Irradiaciones *in-vivo*

Se utilizaron crías de ratas Wistar de 5 días de edad. Se utilizó como parámetro de medida de la radiosensibilidad *in vivo*, la alteración en el crecimiento (longitud) de los folículos pilosos de la cola de dichas ratas. La cola de la rata permite, dada su geometría cónica, identificar en un mismo animal las zonas que se irradian con las energías variables entregadas a medida que el haz de protones penetra en el tejido. Así

es posible identificar en la misma muestra, folículos afectados por energías de la zona del *plateau* de la curva de Bragg, así como aquellos irradiados con energías del pico de Bragg y de la zona posterior al mismo que no recibe radiación (Rey *et al.*, *Intern J Radiat Biol* 50:111-118, 1986).

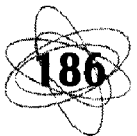
Se realizaron dos series de irradiaciones (26/12/ 97 y 4/6/98). Se aplicaron dosis crecientes entre 20 - 70 Gy. Se observó una clara diferencia en el crecimiento de los folículos pilosos en función de la dosis aplicada y de la zona de la curva de Bragg analizada. Los resultados obtenidos para las dosis mayores, permiten una evaluación cuantitativa del crecimiento en función de su ubicación a lo largo de la curva de Bragg, lo que permitirá la obtención de una curva dosis-respuesta para cada zona de la misma.

Los resultados obtenidos han permitido determinar la eficacia del modelo experimental que es lo suficientemente simple en su instrumentación práctica como en el procesamiento de las muestras. Además es suficientemente sensible como para permitir evaluar con precisión los efectos de diversas dosis y de tasas de dosis crecientes.

Irradiaciones *in-vitro*

a) Líneas celulares tumorales

Se irradiaron células tumorales de origen epidérmico de ratones C57BL. Se sembraron en cápsulas de cultivo y a las 24 horas, a fin de conservar sólo una zona central de células de aproximadamente el tamaño de haz (3mm de diámetro), se eliminó mecánicamente el resto de las células. Se irradió con dosis crecientes de protones entre 0.5 y 7 Gy. Inmediatamente después de la irradiación se levantaron las células y se las sembró en un número adecuado compatible con la evaluación posterior del no de colonias. Los resultados preliminares indican que la sobrevida



celular es proporcional a la dosis de protones suministrada.

b) Cultivo de bacterias

Se obtuvieron cultivos de *Escherichia coli* en medio sólido en condiciones que permiten la formación de colonias pequeñas, próximas entre sí y homogéneamente distribuidas sobre la superficie del medio. Porciones de estos cultivos convenientemente acondicionados, se expusieron a dosis crecientes de protones en la zona del *plateau* de la curva de Bragg.

Inmediatamente luego de la irradiación se evaluó la sobrevida, estimándose que con dosis de 10 Gy no se produjo una reducción significativa en el número de bacterias viables, pero con dosis de 50 Gy y superiores el número de sobrevivientes se redujo apreciablemente.

Resumen y conclusiones

1. Se extrajo por primera vez un haz de protones y se lo caracterizó. Se midió energía, dispersión, corriente de haz y producción de rayos X. Se realizaron evaluaciones dosimétricas y de calidad de haz con folias de CR39 y Makrofol.
2. Se llevaron a cabo las primeras experiencias radiobiológicas consistentes en irradiaciones de animales y cultivos celulares.
3. Se ha conformado un grupo de físicos y radiobiólogos que se espera constituyan el germen para el logro de la introducción de la protonterapia en la Argentina.

