

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS

Máster en Física Biomédica



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Estudio de imágenes PET para verificación de protonterapia

PET Imaging Study for Proton therapy verification.

Lucía Meijón Rodríguez

Tutor/es: Joaquín López Herraiz; Juan Diego Azcona Armendariz; Ana
García Sanz.

Curso académico 2024-25



Declaración Responsable sobre Autoría y Uso Ético de Herramientas de Inteligencia Artificial (IA)

Yo, **Lucía Meijón Rodríguez**,

con DNI **44665003S**,

declaro de manera responsable que el/la presente:

- ☐ Trabajo de Fin de Grado (TFG)
- ☒ **Trabajo de Fin de Máster (TFM)**
- ☐ Tesis Doctoral

Titulado:

Estudio de imágenes PET para verificación de protonterapia,

es el resultado de mi trabajo intelectual personal y creativo, y ha sido elaborado de acuerdo con los principios éticos y las normas de integridad vigentes en la comunidad académica y, más específicamente, en la Universidad Complutense de Madrid.

Soy, pues, autor del material aquí incluido y, cuando no ha sido así y he tomado el material de otra fuente, lo he citado o bien he declarado su procedencia de forma clara -incluidas, en su caso, herramientas de inteligencia artificial-. Las ideas y aportaciones principales incluidas en este trabajo, y que acreditan la adquisición de competencias, son mías y no proceden de otras fuentes o han sido reescritas usando material de otras fuentes.

Asimismo, aseguro que los datos y recursos utilizados son legítimos, verificables y han sido obtenidos de fuentes confiables y autorizadas. Además, he tomado medidas para garantizar la confidencialidad y privacidad de los datos utilizados, evitando cualquier tipo de sesgo o discriminación injusta en el tratamiento de la información.

En **Madrid**, a **2 de julio de 2025**.

Resumen:

La protonterapia es un tratamiento contra el cáncer que permite irradiar tumores con mayor precisión que la radioterapia convencional. Gracias a las propiedades de los protones al interactuar con los tejidos, es posible concentrar la dosis de radiación directamente en el tumor. Sin embargo, errores en el posicionamiento del paciente o incertidumbres en los parámetros físicos pueden llevar a irradiar tejido sano en lugar del tumor. Frente a este problema, el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) después del tratamiento permite identificar desviaciones y corregirlas en sesiones posteriores. En este trabajo de Fin de Máster se realizó una adquisición PET de un maniquí de polimetilmetacrilato (PMMA) irradiado con el haz de protones de la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Paralelamente, se desarrolló una simulación Monte Carlo que incluyó la irradiación y la reconstrucción PET. En conjunto, las imágenes adquiridas y la simulación permitieron estudiar y analizar comparativamente la distribución espacial de la actividad inducida, evaluar la precisión del sistema de reconstrucción y estimar la vida media efectiva de los isótopos activados. Los resultados demuestran el potencial de esta técnica para identificar desviaciones en la deposición de dosis durante el tratamiento, así como en el modelado de procesos físicobiológicos.

Abstract:

Proton therapy is a cancer treatment that allows tumours to be irradiated with greater precision than with conventional radiotherapy. Due to the physical properties of protons when interacting with tissue, the radiation dose can be concentrated directly in the tumour. However, patient positioning errors or uncertainties in physical parameters may lead to irradiation of healthy tissue instead of the tumour. To address this issue, post-treatment Positron Emission Tomography (PET) can be used to identify deviations and correct them in subsequent sessions. In this Master's Thesis, a PET acquisition was performed on a polymethylmethacrylate (PMMA) phantom irradiated with the clinical proton beam at the Clínica Universidad de Navarra (CUN). In parallel, a Monte Carlo simulation was developed, including both the irradiation and the PET reconstruction. Together, the acquired images and the simulation allowed for a comparative analysis of the spatial distribution of the induced activity, an evaluation of the reconstruction system's accuracy, and an estimation of the effective half-life of the activated isotopes. The results demonstrate the potential of this technique to identify deviations in dose deposition during treatment, as well as its relevance in modelling underlying physic-biological processes.

Índice

1. Introducción	2
1.1. Radioterapia y protonterapia	2
1.2. Interacciones nucleares de los protones	4
1.3. PET	5
1.3.1. Detección de eventos	5
1.3.2. Almacenamiento de datos	6
1.3.3. Reconstrucción	6
1.3.4. Resolución espacial	6
1.4. Simuladores en protonterapia	7
1.5. Objetivos	7
2. Métodos	8
2.1. Adquisición de datos	8
2.1.1. Irradiación del maniquí	8
2.1.2. Adquisición PET	9
2.2. Simulación y reconstrucción	10
2.2.1. Simulación de la irradiación	10
2.2.2. Simulación escáner PET	11
2.2.3. Reconstrucción de imagen	11
2.3. Análisis de datos experimentales y comparación con las simulaciones	12
3. Resultados	13
3.1. Estimación de la concentración relativa de isótopos mediante decaimiento	13
3.2. Distribución espacial y perfiles de actividad	14
3.3. Reconstrucción PET experimental	16
4. Discusión	16
5. Conclusión	18
Bibliografía	19

1. Introducción

El **cáncer** es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo, lo que puede dar lugar a tumores malignos que pueden interferir en el funcionamiento normal de los órganos y sistemas del organismo. Constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo y en España [1], por lo que son muchos los esfuerzos que se están realizando para desarrollar las mejores estrategias terapéuticas para esta enfermedad. Algunas de ellas son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, siendo esta última una de las más empleadas, realizándose en más del 50 % de los tratamientos contra la enfermedad [2].

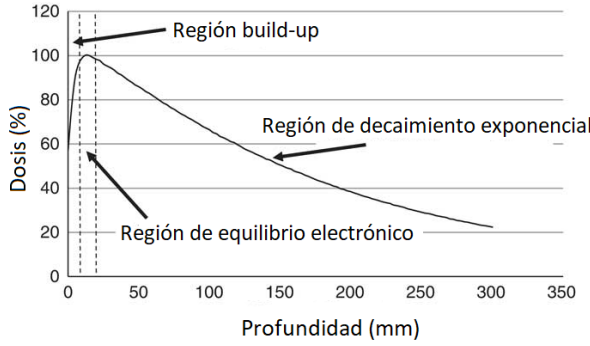
1.1. Radioterapia y protonterapia

La radioterapia se basa en el uso de radiación ionizante de alta energía con el fin de destruir tejido canceroso. Mayoritariamente, esta radiación es suministrada desde el exterior del cuerpo mediante rayos X (fotones) procedentes de un acelerador lineal [3]. Mediante técnicas avanzadas, se procura concentrar la radiación en el tumor, minimizando la dosis y el daño en los órganos sanos.

Sin embargo, este objetivo resulta en muchas ocasiones difícil de alcanzar debido a la forma en que los fotones depositan su energía. Al penetrar en el cuerpo, los haces de fotones atraviesan una pequeña región conocida como *build-up* caracterizada por un aumento progresivo de la dosis que culmina en un máximo de depósito de energía. A partir de ahí, la dosis comienza a disminuir exponencialmente con la profundidad del tejido atravesado (v. fig. 1(a)). Como consecuencia, la radiación continúa depositándose más allá del tumor, afectando inevitablemente a los tejidos sanos circundantes [4].

Como alternativa a la radioterapia convencional, se están extendiendo cada vez más los **tratamientos con protones**, que consiguen un depósito de dosis más localizada. Esto ocurre fundamentalmente por el hecho de que los protones, a diferencia de los fotones, tienen un alcance finito [4]. Este comportamiento se representa en la llamada curva de Bragg (fig. 1(b)), que describe la transferencia de energía de partículas cargadas pesadas a lo largo de su recorrido. En ella, se produce un depósito de energía prácticamente constante al inicio, que culmina en un máximo a una determinada profundidad. Es el conocido como **pico de Bragg**, y marca el punto a partir del cual el depósito de dosis disminuye bruscamente hasta volverse nula. Este fenómeno se debe fundamentalmente a que la tasa de pérdida de energía de los protones es, según la ecuación propuesta por Bethe-Bloch [5], inversamente proporcional a su velocidad al cuadrado, por lo que los protones transmiten la mayoría de su energía a los tejidos circundantes justo cuando están a punto de detenerse.

De esta forma, es posible seleccionar la energía de los protones para que penetren a una profundidad determinada en el cuerpo humano y depositen la mayoría de su energía en la zona donde se encuentra el volumen tumoral a tratar, denominado habitualmente como volumen objetivo (CTV, *Clinical Target Volume*) [6]. Dado que el pico de Bragg de un haz monoenergético es muy estrecho, se suele aplicar la superposición de haces monoenergéticos con diferentes energías. Esta técnica da lugar a lo que se conoce como *Spread-out Bragg peak* (SOBP), que genera una región de dosis altas con el ancho suficiente para cubrir completamente el CTV (fig. 2(a)).



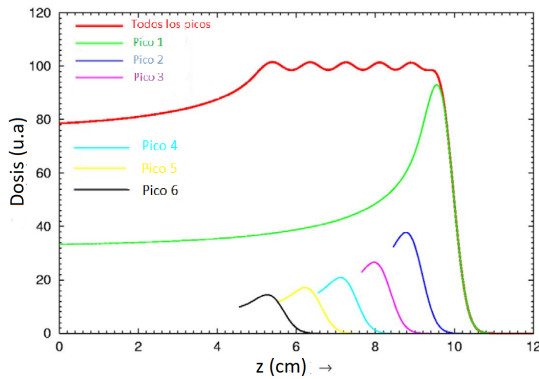
(a) Depósito de dosis con fotones [7].



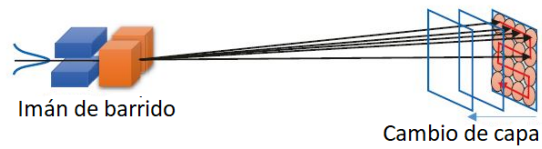
(b) Depósito de dosis con protones. [4].

Figura 1: Comparación de depósito de dosis con fotones (a) y protones (b). Destaca la existencia de un máximo al final (pico de Bragg) en el caso de protones, tras el cual la dosis se hace cero (pudiendo preservar tejidos en esa zona), a diferencia de fotones, que dejan dosis incluso después de la zona a irradiar.

Además de controlar la dosis en profundidad mediante la energía, es posible modular la distribución transversal con técnicas de irradiación dinámicas. Estas emplean haces estrechos monoenergéticos dinámicos, conocidos como *pencil beams*, que se mueven rápidamente en el plano perpendicular al haz mediante imanes de deflexión [8]. La irradiación se repite capa a capa, comenzando por la más profunda y avanzando hacia la superficie con una disminución progresiva de energía. El método más común para este propósito es el de escaneo intermitente punto a punto, mediante *spots* (fig. 2(b)), lo que se conoce como *Pencil Beam Scanning* (PBS).



(a) Dosis absorbida con SOBP. [5].



(b) Esquema pencil beam dinámico. [8].

Figura 2: Modulación espacial de la dosis en protonterapia. (a) Superposición de picos de Bragg prístinos (curvas inferiores) que generan un pico de Bragg extendido (curva roja) que cubre uniformemente toda la profundidad del volumen objetivo. (b) Esquema del escaneo mediante pencil beams dinámicos donde el haz se desplaza lateralmente por deflexión magnética barriendo todos los spots (círculos) capa a capa.

El uso de protones conlleva la reducción de la dosis integral suministrada al paciente, que puede llegar a ser de hasta 7 veces menor que en un tratamiento análogo de radioterapia convencional [4]. Sin embargo, la precisión de este tipo de tratamientos está limitada por las incertidumbres en el alcance del protón, que pueden deberse a la colocación del paciente, conversión de unidades

Hounsfield a poder de frenado, o al movimiento de los órganos durante el tratamiento. Este tipo de errores obligan a establecer márgenes de seguridad alrededor del tumor que eviten su infradosificación. Como consecuencia, existe una pequeña parte de los tejidos sanos que son irradiados, lo que puede resultar aún más peligroso debido al alto depósito de dosis asociado al pico de Bragg [9].

Por esta razón, surge la necesidad de **técnicas de verificación de dosis** que monitoricen el tratamiento e identifiquen las desviaciones en el plan de tratamiento. Como se ha dicho, los protones depositan toda su energía en el interior del paciente y se paran inmediatamente después del pico de Bragg. Por lo tanto, a diferencia de la radioterapia convencional, no es posible utilizar la dosis de salida como método de control. Es por ello que las estrategias propuestas se basan en la detección de emisiones secundarias, como la protoacústica [10], imagen prompt-gamma [11] o la tomografía por emisión de positrones (PET) [12].

Entre ellas, la más usada es la **verificación con imagen PET** [9], debido a la amplia disponibilidad de escáneres PET en los hospitales. En este contexto, esta técnica no invasiva se basa en la detección de fotones procedentes de la aniquilación de positrones emitidos por isótopos producidos en interacciones nucleares durante la irradiación.

1.2. Interacciones nucleares de los protones

La figura 3 muestra los principales mecanismos de interacción de los protones con un átomo o un núcleo: **interacciones de Coulomb** inelásticas con electrones atómicos (a) o elásticas con núcleos atómicos (b), y **reacciones nucleares** (c).

Las interacciones inelásticas de Coulomb constituyen el principal mecanismo de pérdida de energía de los protones que culmina en el pico de Bragg, por lo que son las principales responsables del **depósito de dosis** en el tumor. Las interacciones elásticas, por su parte, apenas contribuyen al depósito de dosis, pero pueden desviar ligeramente la trayectoria del haz. Por el contrario, en las interacciones nucleares inelásticas el protón interactúa con el núcleo atómico transformándolo y emitiendo partículas secundarias como protones, neutrones o fotones [5]. En particular, las reacciones de los protones con los núcleos ligeros que forman el tejido pueden generar radioisótopos que rápidamente se desintegran por emisión β^+ [13]. Este decaimiento produce positrones que pueden colisionar con electrones del entorno y, tras un rápido proceso de aniquilación, emitir dos fotones de 511 keV en direcciones opuestas.

El tejido humano está compuesto principalmente por átomos con núcleos ligeros. Aparte del hidrógeno, sólo tres elementos suponen más del 1% del número total de átomos: el oxígeno, el carbono y el nitrógeno [13]. Es por ello que es

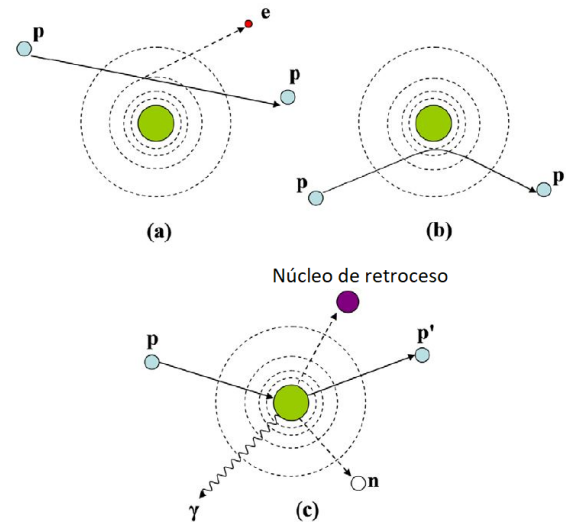


Figura 3: Principales mecanismos de interacción de los protones: (a) pérdida de energía mediante interacciones coulombianas inelásticas, (b) desviación de la trayectoria del protón por dispersión elástica coulombiana repulsiva con el núcleo, (c) eliminación del protón primario y generación de partículas secundarias mediante interacción nuclear no elástica (p: protón, e: electrón, n: neutrón, γ : rayos gamma). [5].

tos son los principales responsables de las reacciones nucleares que conducen a la producción de radioisótopos tras la irradiación del tejido con protones.

Estas reacciones nucleares inelásticas son responsables de la **activación nuclear** detectable para la verificación de los tratamientos. Los principales canales de reacción, así como los radioisótopos activados, se pueden observar en la tabla 1.

Isótopo	$T_{1/2}$ (min)	Canal de reacción	Energía umbral (MeV)
^{11}C	20,364(20)	$^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$	17,9
		$^{14}\text{N}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$	3,1
		$^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$	23,6
^{13}N	9,965(4)	$^{14}\text{N}(\text{p},\text{X})^{13}\text{N}$	8,9
		$^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{13}\text{N}$	5,5
^{15}O	2,037(3)	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$	14,3

Tabla 1: Isótopos relevantes generados por interacción de protones con núcleos presentes en el tejido [14]. Se indican sus vidas medias, canales de reacción y energías umbrales.

Estos radioisótopos, junto con el ^{38}K , suponen más del 99,7 % del total de los isótopos de emisión de positrones generados por los haces de protones dentro del cuerpo del paciente [9].

1.3. PET

La **tomografía por emisión de positrones** (PET) es una técnica de imagen molecular que usa las características del decaimiento de los radionucleidos que emiten positrones. Un escáner PET consiste en una serie de detectores, generalmente dispuestos en forma de anillo, diseñados para convertir los fotones de alta energía procedentes de la aniquilación en una señal eléctrica. Con ella se obtienen, mediante distintos algoritmos matemáticos, imágenes reconstruidas 3D que permiten mapear de manera cuantitativa la distribución espacial de los emisores β^+ generados en el tejido durante la irradiación con protones.

1.3.1. Detección de eventos

A diferencia de otras técnicas de imagen nuclear, el PET no utiliza la colimación por absorción para determinar la dirección y ubicación de los fotones emitidos. En su lugar, se emplea una técnica llamada **detección por coincidencia**. En ella, cada detector transforma la energía depositada sobre él en una señal eléctrica registrada como una cuenta. Cuando se detecta el fotón, el sistema inicia una ventana temporal de coincidencia. Si en ese intervalo de tiempo otro detector registra un fotón, se considera que ambos fueron detectados en coincidencia y que, por lo tanto, proceden de la misma aniquilación. La línea recta que une los centros de la superficie de cada par de detectores en coincidencia se conoce como línea de respuesta (LOR), y sobre ella se localizan las posibles posiciones donde se produjo la aniquilación.

Para que un evento se considere válido (**verdadero**), además de detectarse los fotones dentro de la ventana de coincidencia, debe cumplirse que la energía depositada en el cristal esté dentro de la ventana de energía y que la línea de respuesta formada esté en un ángulo de aceptación válido. Sin embargo, algunos de los eventos que cumplen estos criterios son no deseados, ya sea por dispersión

o por la detección accidental de fotones procedentes de aniquilaciones diferentes. Para reducir su impacto en la calidad de imagen se aplican técnicas de corrección y filtrado.

1.3.2. Almacenamiento de datos

Una vez que los eventos son detectados, la adquisición termina con el almacenamiento de los datos en crudo (*raw data*), que constituyen la base para la posterior reconstrucción de imagen. Este proceso puede llevarse a cabo de dos maneras: en **modo lista** o en **modo histograma** [15].

En el **modo lista**, cada evento es descrito individualmente en un archivo, con información sobre la localización de interacción de los fotones con el par de detectores y el tiempo en el que ocurrió el evento. Además, puede contener información adicional como la energía o el tiempo de vuelo (TOF), esto es, la diferencia de tiempo de llegada entre ambos fotones. Es especialmente ventajoso en estudios dinámicos, ya que permite dividir los eventos en intervalos temporales (*time bins*). Por el contrario, el **modo histograma** agrupa los datos en función de la LOR en la que fueron detectados, definiendo un sistema de coordenadas $s(r, \phi)$ que describe el denominado **sinograma**.

1.3.3. Reconstrucción

El último paso del proceso consiste en la reconstrucción de los datos en una imagen final. Son muchos los algoritmos disponibles para este propósito, pero los más utilizados son los **métodos estadísticos** basados en técnicas de optimización numérica. Entre ellos destacan los métodos de reconstrucción iterativa basados en la maximización de la esperanza (ML-EM) que buscan la imagen cuya proyección sea más compatible con los datos adquiridos. El algoritmo se inicia produciendo una imagen uniforme. A continuación, se calculan los datos proyectados a partir de la distribución de radiactividad de la estimación inicial y se comparan con los datos reales. En función de la diferencia obtenida, la estimación inicial es recalculada mediante una función de actualización. El algoritmo puede expresarse matemáticamente como:

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_i a_{ij}} \sum_{i=1} \frac{p_i a_{ij}}{\sum_m a_{im} f_m^k} \quad (1)$$

donde a_{ij} es el elemento de la matriz de respuesta del sistema, f_j^k es la distribución de actividad estimada en el vóxel j en la iteración k , y p_i es la proyección medida [16].

Este proceso se repite hasta un determinado número de iteraciones necesarias para que la imagen converja a una solución estable. Dado que este número puede ser elevado, existen versiones aceleradas como el **Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)**, en el que para cada actualización del objeto sólo se usa una fracción de los datos (*subset*).

1.3.4. Resolución espacial

La resolución espacial juega un papel fundamental en la calidad de imagen, pues limita la distancia mínima que permite distinguir entre dos fuentes puntuales de radiación adyacentes [17]. Se caracteriza a partir de una función conocida como función de dispersión puntual (PSF), que cuanti-

fica el grado de dispersión de la imagen de una fuente puntual. Esta función se suele aproximar por una Gaussiana, de forma que la resolución viene dada por la anchura a la altura mitad (FWHM).

Existen muchos efectos que limitan la resolución espacial del escáner PET. Entre ellos, las principales contribuciones que definen la resolución intrínseca del detector son factores geométricos y físicos, que conjuntamente contribuyen al ensanchamiento de la PSF a distancias radiales desde el eje central del escáner. Algunos de los más importantes son la **profundidad de interacción** y el **tamaño del cristal detector**.

Cuando un fotón entra en un detector de centelleo recorre una corta distancia (profundidad de interacción, DOI) antes de depositar su energía. La posición registrada se proyecta sobre la superficie del detector, pero puede desviarse si el fotón incide con un ángulo inclinado o si atraviesa primero un detector adyacente [15]. Por otro lado, la resolución espacial está limitada por la discretización del sistema, ya que el PET asigna los eventos al centro de los cristales, lo que introduce errores en la localización.

Otros factores que influyen en la resolución espacial del sistema son el rango del positrón, la no colinealidad de los fotones de aniquilación o la distancia entre los detectores. Muchos de ellos pueden mitigarse mediante técnicas de normalización [17].

1.4. Simuladores en protonterapia

Las simulaciones de Monte Carlo (MC) son técnicas estadísticas que predicen los resultados de modelos mediante el muestreo aleatorio de entradas. Se basan en la generación repetida de diferentes conjuntos de números aleatorios independientes (entradas) que siguen una determinada distribución de densidad de probabilidad. Los resultados de cada muestreo representan posibles escenarios dentro del modelo estudiado.

En protonterapia, las simulaciones de Monte Carlo permiten modelar con mayor precisión las interacciones de los protones en medios heterogéneos, lo que posibilita cálculos de dosis más exactos. De hecho, la aplicación de este tipo de algoritmos reduce notablemente las incertidumbres en el rango de los protones ([18]), lo que permite reducir los márgenes de seguridad del CTV en hasta en un 2% [19]. Es por ello que distintos simuladores como GATE o TOPAS son utilizados en el ámbito de la protonterapia, tanto para propósitos de investigación como para verificación de tratamientos en pacientes.

Sin embargo, aunque estas técnicas son muy precisas, su aplicación clínica está muchas veces limitada por el largo tiempo de simulación, que puede llegar a durar horas. Por esta razón, resulta de especial interés en la radioterapia el uso de unidades de procesamiento gráfico (GPUs) que permiten el desarrollo de códigos de Monte Carlo capaces de reducir significativamente el tiempo de simulación [20].

1.5. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es comprobar el potencial del uso de escáner PET para verificar la distribución espacial de activación inducida por protones, con el fin de identificar posibles desviaciones en el depósito de dosis durante el tratamiento de protonterapia. Para ello, se ha realizado una adquisición PET de un *phantom* de polimetilmetacrilato (PMMA) irradiado con un haz de protones en la Clínica Universidad de Navarra (en su sede en Madrid).

Con los datos obtenidos, se pretende verificar si las imágenes PET de los isótopos coinciden con simulaciones realizadas con un software desarrollado por el grupo de investigación de la Universidad Complutense de Madrid. De esta manera, se analizará la diferencia entre medidas reales de activación de núcleos emisores de positrones por haces de protones y las obtenidas con el PET. Además, se estimará la vida media efectiva de los isótopos generados para comprobar si se corresponden con lo esperado.

2. Métodos

2.1. Adquisición de datos

2.1.1. Irradiación del maniquí

El sistema de protonterapia instalado en la Clínica Universidad de Navarra es el *Hitachi ProBeat-CR*, un sincrotrón compacto que produce haces de protones con 98 energías entre 70,2 MeV y 228,7 MeV mediante PBS. El gantry tiene capacidad de rotación de 0° a 360° y un sistema de imagen Cone Beam CT [21]. La irradiación se realizó sobre un conjunto de 11 planchas cuadradas de PMMA ($\rho = 1,19 \text{ g/cm}^3$; composición química $C_5H_8O_2$), cada una de $30 \times 30 \text{ cm}^2$ y 2 cm de espesor, alcanzando un espesor total de 22 cm. Las planchas se colocaron de forma que el isocentro se situara a una profundidad de 12,9 cm desde la superficie.

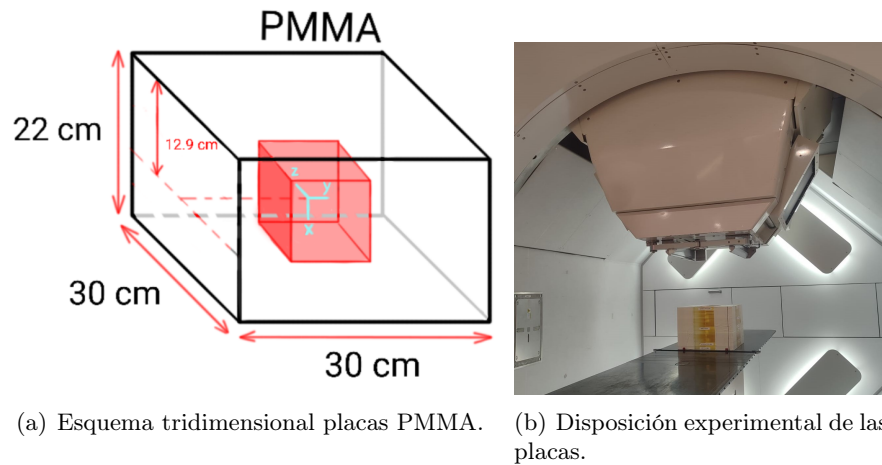


Figura 4: Representación experimental del montaje de las placas de PMMA en el acelerador. El haz de protones viaja en la dirección x , depositando su energía en el cubo rojo, con el centro a 12,9 cm de profundidad.

Para ello se utilizó un campo con *spots* distribuidos en un cubo de dimensiones $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$, formado por 26 capas de energía entre 173,1 MeV y 121,6 MeV. Con las placas situadas sobre la mesa, se inició un tratamiento con el Gantry a 0° , haciendo incidir el haz perpendicularmente.

Inicialmente, se pretendía depositar 200 UM de manera homogénea sobre todo el cubo. Sin embargo, durante el desarrollo del experimento se produjo una interrupción inesperada de la irradiación. Como consecuencia, fue necesaria una segunda irradiación completa, lo que resultó en una distribución de dosis no homogénea del cubo, con las zonas más profundas con más dosis de lo planificado. De esta forma, se realizaron dos irradiaciones: una primera parcial en la que se administraron un

total de 144,5 UM a lo largo de las 7 últimas capas del cubo; y una de 200 UM distribuidas en las 26 capas totales. Entre una y otra transcurrieron un total de 4 minutos.

2.1.2. Adquisición PET

Inmediatamente después de la irradiación se procedió al traslado del maniquí al escáner PET disponible en la Universidad Clínica de Navarra. La duración aproximada entre el momento final de irradiación y el inicio del escaneo fue de un total de **12 minutos** (v. fig. 6). La adquisición se realizó con un escáner clínico *Siemens Biograph mCT Flow* utilizando el modo de adquisición en lista, registrando así cada evento individualmente con información sobre la localización y tiempo de aniquilación. Se seleccionó una modalidad de imagen con adquisición en tres camas consecutivas, cada una de ellas con una duración de 3 minutos. De esta forma, se cubrió el volumen completo del maniquí en un tiempo total de 9 minutos.

Los datos obtenidos se reconstruyeron en la clínica utilizando el algoritmo OSEM con corrección de punto de dispersión y tiempo de vuelo, configurado con 2 iteraciones y 21 subconjuntos. Se aplicó un filtro Gaussiano de 5 mm y la reconstrucción final se realizó en una matriz de $200 \times 200 \times 158$ vóxeles, con un tamaño de vóxel de aproximadamente $4,07 \times 4,07 \times 3 \text{ mm}^3$. Además, durante el proceso de reconstrucción se aplicaron las correcciones estándar de imagen clínica, que incluyen corrección de atenuación, por tiempo muerto, de dispersión, de eventos aleatorios y por decaimiento radiactivo.

Por último, se realizó una medida de fondo sin el maniquí para cuantificar la actividad natural del Lutecio-176 presente en los cristales del detector. La adquisición se llevó a cabo bajo las mismas condiciones experimentales que en el caso anterior.

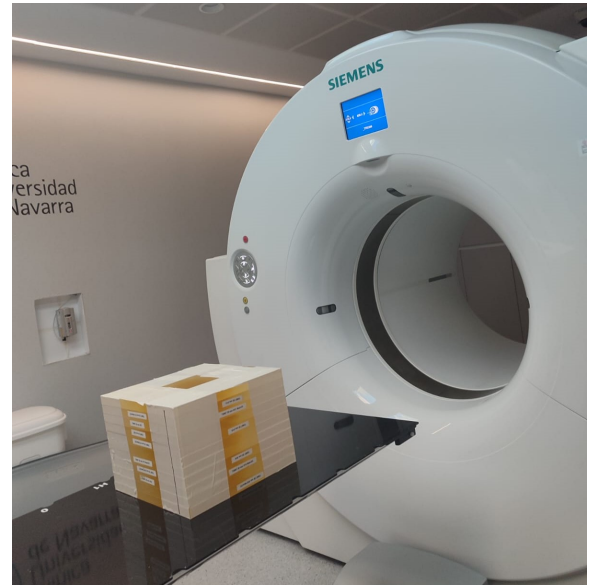


Figura 5: Escáner PET Siemens Biograph mCT Flow con el maniquí posicionado para la adquisición.

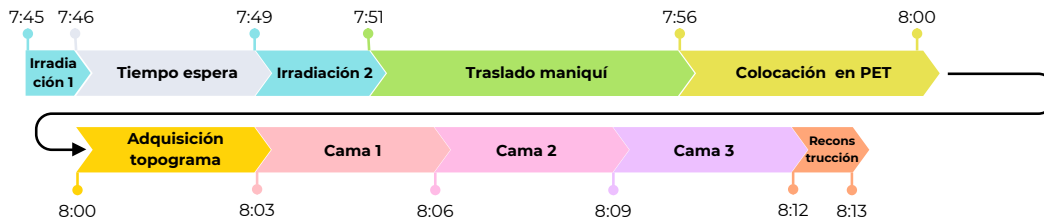


Figura 6: Línea temporal del desarrollo experimental, de derecha a izquierda. Se especifican las horas exactas de inicio y fin de cada etapa.

2.2. Simulación y reconstrucción

2.2.1. Simulación de la irradiación

Para la simulación de la irradiación con protones sobre el maniquí de PMMA, se utilizó el simulador Fast paRtcile thErapy Dose (FRED), un algoritmo de cálculo de dosis basado en GPU diseñado para cálculos rápidos y precisos del depósito de dosis de energía durante un plan de tratamiento. Con él se pudo modelar con precisión la geometría y parámetros físicos del experimento.

El proceso comenzó con la elaboración de un archivo de entrada original de FRED (*original-fred-PMMA.inp*), en el que se definió la región de PMMA irradiada (*region*), con parámetros como la longitud del cubo, número de vóxeles y tipo de material; y el campo de irradiación (*field*), especificando características geométricas como su punto de origen y dirección.

Por otro lado, se desarrolló en python un script llamado *generate_dataset_PMMA.py* que automatiza la configuración de los parámetros de irradiación dentro del archivo de entrada de FRED. En él se especifican variables clave como:

Parámetro	Descripción
irradiation_block_side	Tamaño de la zona irradiada en cm
num_fields	Número de campos de irradiación
isocenter	Array con las coordenadas del isocentro en cm
nprim	Número de partículas primarias ¹
N_spots_per_energy	Número de spots para cada energía
UM	Array con las unidades monitor en cada capa de energía, para cada campo
energy_array	Array con las energías de cada capa, para cada campo
FWHM_array	Array con el ancho total a mitad de altura de cada spot para cada energía
mean_lives	Vidas medias correspondientes a cada isótopo de activación
pos_source_spot	Coordenadas de la posición de cada spot sobre la placa
pb_direction	Vector de dirección de cada pencil beam
Espread	Fracción de dispersión de energía del haz

Tabla 2: Parámetros definidos para la simulación de la irradiación.

Cada uno de estos parámetros se formatea para cumplir con la sintaxis específica de FRED, especialmente en la definición del haz tipo pencil beam. La ejecución sigue una estructura basada en bucles: primero se recorre cada uno de los campos, correspondientes a la primera y segunda irradiación; luego se itera sobre las diferentes energías; y finalmente sobre los distintos spots de cada capa energética. Como resultado de la simulación, FRED genera dos archivos de salida:

- Phantom.Dose.mhd, con la distribución de dosis depositada en el maniquí.
- Phantom.Activation.mhd, con los mapas de activación para cada isótopo de interés, indicando la distribución espacial de la producción de radionucleidos secundarios.

¹Cada partícula primaria representa una historia individual simulada mediante el método de Monte Carlo. Su número determina el nivel de precisión estadística de la simulación.

2.2.2. Simulación escáner PET

Una vez simulada la irradiación y obtenidos los datos correspondientes, se procede a la simulación de la adquisición PET a partir de MCGPU-PET. El archivo de entrada de este simulador es un archivo de texto con formato .in que contiene los principales parámetros de adquisición, geometría del escáner e información del modelo anatómico seleccionado. En este trabajo, dicho archivo se genera a partir de uno inicial en el que se especifican la geometría del sistema detector; parámetros del espacio de fases; resolución y ventana energética del detector; y parámetros de salida del sinograma. Esta plantilla se copia y modifica automáticamente desde el código principal *generate_dataset_PMTA.py* incorporando las vidas medias de los isótopos inducidos, así como un archivo *phantom.vox* que contiene la información de densidad (g/cm^3), composición del material (usando etiquetas numéricas) y actividad (Bq) de cada vóxel. Este último se genera a partir de una función propia, *gen_voxel()*, que transforma la imagen CT junto con la distribución de activación simulada por FRED en un volumen voxelizado con las columnas características del archivo .vox. Estos archivos se utilizan para lanzar la simulación PET con MCGPU-PET, permitiendo evaluar las coincidencias de fotones de 511 keV que se detectarían a partir de la actividad inducida en la simulación de irradiación con protones.

2.2.3. Reconstrucción de imagen

Una vez simulados todos los eventos del PET y almacenados en un archivo modo lista, el último paso consiste en reconstruir la imagen. Con este fin se creó una función llamada *parallel_proj_listmode_reconstruction()* definida en un archivo .py que utiliza la librería *parallelproj*, un paquete de Python que permite hacer proyecciones rápidas para reconstrucción tomográfica y que funciona tanto con arrays en CPU como en GPU, usando librerías como NumPy, CuPy o PyTorch [22].

El primer lugar, se define el tipo de escáner PET que se desea utilizar, en este caso mCT. En él se indican características como el número de anillos, radio del detector, resolución espacial, profundidad y coeficiente de atenuación del cristal, así como información de tiempo de vuelo. Para ello, a cada evento se le asigna un TOF bin, es decir, una discretización del dominio temporal asociada a la diferencia de tiempos de llegada de los dos fotones detectados. Esta división permite incorporar la localización aproximada del evento dentro del LOR, mejorando la resolución espacial. Los parámetros que definen el binning temporal (resolución TOF y número de bins) se ajustan en función del escáner seleccionado.

Por otro lado, se modelaron tres efectos que influyen en la resolución espacial del PET. En primer lugar, se simuló el efecto DOI mediante un desplazamiento aleatorio del punto de detección a lo largo de la dirección de incidencia del fotón. Asimismo, se introdujeron desplazamientos aleatorios para modelar la resolución espacial del detector como una Gaussiana con FWHM de 3,39 mm. Por último, se discretizaron las posiciones de los eventos asignándoles a cada uno de ellos las coordenadas del centro del cristal más cercano, reproduciendo así el agrupamiento espacial de un sistema PET real.

Esto permitió modificar los eventos obtenidos en la simulación, correspondientes a un PET ideal, y convertirlos en eventos más realistas comparables con los datos procedentes del PET de la clínica. Finalmente, se realizó la reconstrucción de imagen mediante el método iterativo OSEM, implementado a partir de una función llamada *lm_em_update()*. En él se seleccionó un único subset y 2 iteraciones, suficientes para una reconstrucción adecuada sin excesivo ruido.

2.3. Análisis de datos experimentales y comparación con las simulaciones

Una vez obtenidos los datos reales y los de la simulación, se procedió al análisis de los resultados experimentales y a su posterior comparación con los obtenidos en el Monte Carlo.

Ajuste de decaimiento y estimación de la fracción de isótopos

En primer lugar, con el fin de estimar la tasa de cuentas y comprobar el decaimiento temporal de los isótopos, se extrajo el número de eventos detectados en cada milisegundo de adquisición del PET. Para evitar posibles solapamientos entre las camillas de adquisición, se seleccionaron únicamente los eventos registrados durante 3 minutos en la segunda camilla, trabajando por tanto con un total de 180000 medidas (una por cada ms). Estos datos fueron agrupados en bloques de 3 s, a partir de los cuales se calculó la tasa de cuentas (n) en cada uno de los intervalos. Análogamente, se obtuvo la tasa media de fondo a partir de un minuto de adquisición, que posteriormente fue extraída punto a punto de los datos registrados con el PMMA.

Con los datos ya corregidos, se realizó sobre los datos experimentales un ajuste a una recta en escala logarítmica natural, suponiendo una evolución exponencial del tipo:

$$n(t) = n_0 e^{-\lambda_{ef} t} \Rightarrow \ln(n(t)) = \ln(n_0) - \lambda_{ef} t = a + bt \quad (2)$$

de donde se extrae la constante de decaimiento efectiva λ_{ef} representativa de una combinación de los isótopos radiactivos ^{11}C y ^{15}O presentes tras la irradiación.

Para hacer una comparación con los resultados de la simulación, la constante de desintegración efectiva se aproximó a un promedio ponderado expresado de la siguiente forma:

$$\lambda_{ef} = (1 - \alpha) \cdot \lambda_C + \alpha \cdot \lambda_O \quad (3)$$

Siendo α la fracción efectiva de actividad de oxígeno. Este valor viene dado por la simulación y puede compararse con el obtenido experimentalmente en función de las constantes de desintegración del carbono (λ_C) y el oxígeno (λ_O) como:

$$\alpha = \frac{\lambda_{ef} - \lambda_C}{\lambda_O - \lambda_C} \quad (4)$$

Perfiles de activación

Con el fin de caracterizar la distribución espacial de la actividad inducida en el bloque de PMMA tras la irradiación, se calcularon perfiles de activación a lo largo de las direcciones x,y,z. Para ello, se sumó la actividad de cada vóxel en dos direcciones concretas (por ejemplo, en el plano yz), y se representó el perfil resultante en función de la posición en la dirección restante (x).

Los datos experimentales se almacenaron en un archivo formato .nii, que fue leído y procesado con herramientas de Python. Por otro lado, los perfiles de la simulación de Monte Carlo fueron representados directamente en el código de la simulación a partir de los datos generados, que incluyen actividad total real y actividad reconstruida.

3. Resultados

3.1. Estimación de la concentración relativa de isótopos mediante decaimiento

En la siguiente gráfica se representa la evolución temporal de la tasa de cuentas registradas por el escáner PET en el cubo de PMMA durante 180 s, correspondiente a la adquisición en la segunda cama. En ella se muestra también la contribución de fondo obtenida en 60 s.

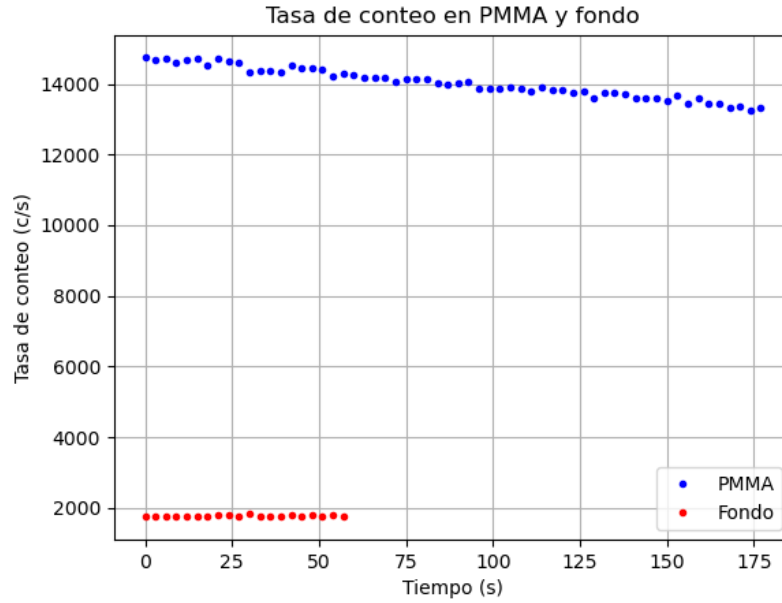


Figura 7: Evolución temporal tasa de cuentas en PMMA (en azul) y fondo (en rojo).

Se observa un leve decaimiento de la tasa con el tiempo y una contribución significativa del fondo, que se sitúa prácticamente constante cerca de las 2000 c/s.

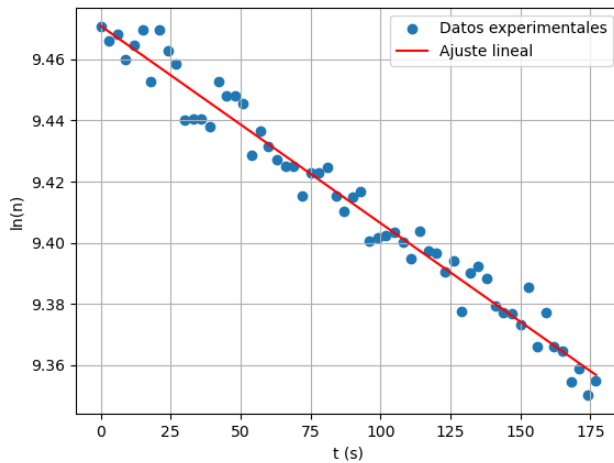


Figura 8: Tasa de cuentas corregida en escala logarítmica (en azul) y ajuste de decaimiento (en rojo).

Parámetro	Valor
a	$9,4710 \pm 0,0015$
$b \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$-0,000645 \pm 0,000015$
r	0,98

Tabla 3: Parámetros de ajuste de decaimiento.

Parámetro	Exp.	Sim.
$\lambda_{\text{ef}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0,00064	0,00071
$\alpha \text{ (\%)}$	1,54	2,73

Tabla 4: Resultados experimentales y simulados.

La figura 8 muestra un ajuste a la función 2, con los datos ya corregidos por el fondo. Los datos experimentales presentan una tendencia lineal decreciente, con un coeficiente de correlación de 0,98. En la tabla 3 se muestran los parámetros de ajuste, que se corresponden con una pendiente $b = -0,000645$ y un término independiente $a = 9,4710$. Estos resultados conllevan a una constante de decaimiento efectiva $\lambda_{ef} = 0,00064 \text{ s}^{-1}$, equivalente a una semivida $T_{1/2} \approx 1075 \text{ s}$, y una fracción efectiva de oxígeno del 1,54 %. Por su parte, la simulación arroja unos valores de $0,00071 \text{ s}^{-1}$ y 2,73 %, respectivamente.

3.2. Distribución espacial y perfiles de actividad

La figura 9 muestra un mapa de calor que permite comparar espacialmente las tres distribuciones generadas en la simulación: la distribución de dosis calculada con FRED, la actividad total inducida y la reconstrucción PET realizada con *Parallelproj*. Todas ellas se corresponden con un corte central del volumen irradiado, y se representan con el haz entrando de izquierda a derecha.

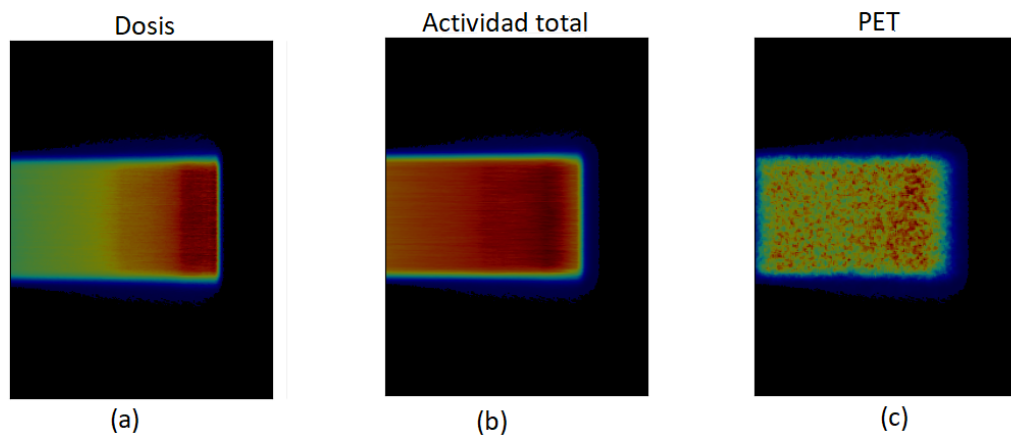


Figura 9: Resultados de la simulación. (a) Distribución de dosis calculada con FRED. (b) distribución espacial de la actividad total inducida, (c) reconstrucción PET realizada con *Parallelproj*.

En la distribución espacial de dosis, a lo largo del eje de profundidad se distinguen tres regiones bien diferenciadas: una primera con bajo depósito de dosis, seguida de una región intermedia que culmina en una última zona en la que se alcanza el máximo depósito de energía. Por el contrario, la actividad total simulada presenta un patrón más homogéneo, con una clara activación en toda la trayectoria del haz. Sin embargo, se continúa distinguiendo una mayor concentración de actividad en la región más profunda, especialmente antes del final del recorrido. Por su parte, la señal de reconstrucción PET pierde información, presentando una menor intensidad, resolución espacial reducida y bordes más difusos. Con todo, se reproduce un patrón similar al de la actividad total, manteniendo una mayor acumulación en la región distal.

Para un análisis más cuantitativo, en las figuras 10 y 11 se muestran los perfiles unidimensionales de la distribución espacial de la actividad, tanto simulada (total y reconstruida) como experimental. Todos ellos están normalizados con respecto al valor máximo de actividad para facilitar la comparación. Además, dado que no se conocen las coordenadas exactas de la posición de las placas de PMMA en el PET, los perfiles experimentales fueron centrados en torno al 0, siendo sólo representativas las distancias relativas.

Las gráficas de la izquierda muestran una comparación entre la actividad total y la reconstruida a partir de la simulación, mientras que las de la derecha representan los perfiles extraídos de

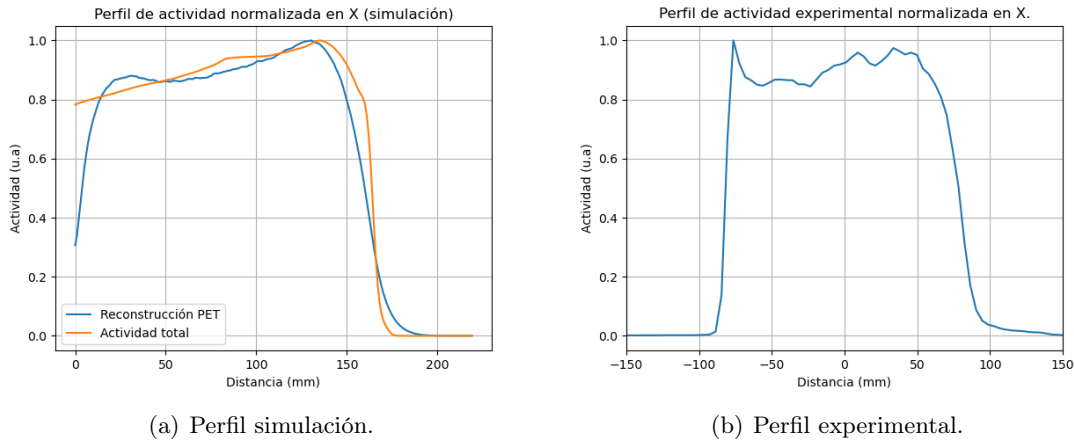


Figura 10: Perfiles de activación simulados (a) y experimentales (b) en función de la profundidad.

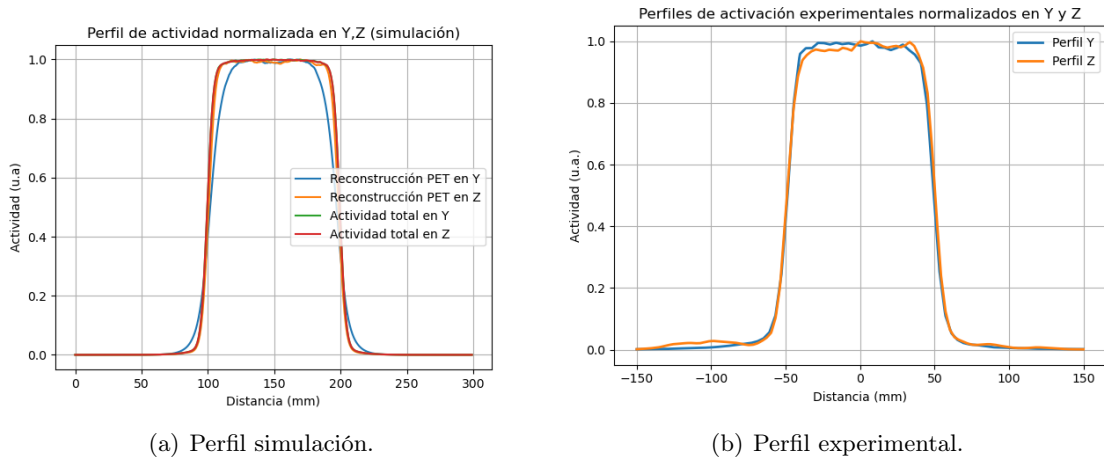


Figura 11: Perfiles de activación simulados (a) y experimentales (b) en las direcciones transversales.

los datos experimentales. Además, se distingue entre los perfiles en la dirección del haz (x) y los perpendiculares a él (y,z), estando estos dos últimos juntos por la simetría del experimento.

Por un lado, en la dirección del haz se observa que la simulación predice un crecimiento progresivo de la actividad total hasta alcanzar un máximo localizado alrededor de los 130 mm, a partir del cual decrece de manera abrupta hasta que la actividad desaparece justo antes de los 175 mm de profundidad. En contraste, aunque la reconstrucción PET reproduce una forma similar, esta muestra inicialmente una actividad mucho menor, pero que aumenta con mayor pendiente hasta alcanzar rápidamente un primer máximo en torno a los 25 mm. A continuación, tras una leve caída, la actividad vuelve a incrementarse de forma casi lineal hasta un segundo máximo coincidente con el de la actividad total, pero que culmina en un descenso ligeramente más gradual. Por su parte, el perfil experimental muestra una forma más irregular caracterizada por oscilaciones a lo largo de la trayectoria y un máximo en la entrada del haz.

Por otro lado, en las direcciones transversales los perfiles de activación total son prácticamente idénticos, con una forma casi rectangular en la que la actividad se mantiene en su valor máximo a lo largo de un ancho de 100 mm y mínima fuera de él. La reconstrucción PET mantiene una forma

similar tanto en z como en y, aunque en esta última el perfil muestra un estrechamiento en el centro. En cuanto a los perfiles experimentales, pese a presentar pequeñas variaciones, sus comportamientos son muy similares entre sí, con un ancho de 100 mm y un nivel de actividad casi constante en la zona central.

3.3. Reconstrucción PET experimental

Por último, se presentan en la figura 12 tres cortes sagitales extraídos de la reconstrucción PET experimental, superpuesta al CT del bloque de PMMA. El primero de ellos se corresponde al corte central, equivalente al mostrado en la simulación. Los otros dos son cortes crecientes en el eje y.

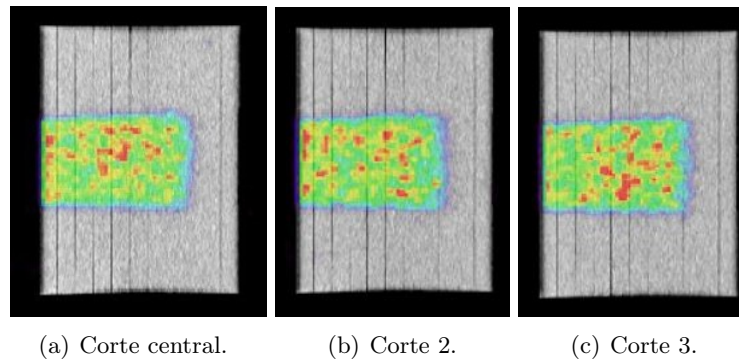


Figura 12: Distintos cortes de imagen PET reconstruida de los datos experimentales (vista sagital) en color, sobre imagen de CT (escala de grises).

En primer lugar, en el corte central (fig. 12a), la señal reconstruida se extiende a lo largo de toda la profundidad, con máximos diferenciados en la entrada y en la mitad de la trayectoria del haz. La zona más distal presenta una disminución de intensidad y una pérdida de resolución, especialmente en los bordes. Por otro lado, los otros dos cortes demuestran que la señal varía en función del eje transversal. Mientras que el primero de ellos (fig. 12b) presenta una actividad más uniforme, el segundo (fig. 12c) muestra una mayor acumulación en la profundidad.

Además, en el CT se observan líneas perpendiculares que revelan pequeños espacios de aire entre las placas de PMMA. Estas discontinuidades, predominantes en la región de entrada, demuestran que las placas no estaban perfectamente unidas durante la irradiación. Por otro lado, la curvatura aparente en los bordes superior e inferior del bloque sugiere la presencia de un artefacto de imagen, aunque no se descarta un posible desalineamiento entre las placas.

4. Discusión

En primer lugar, el análisis de la contribución de fondo demostró que la tasa de conteo en ausencia de maniquí, cerca de 2000 c/s, fue más elevada de lo esperable, situada típicamente en un rango de 3-6 c/s para eventos verdaderos y no más de 1000 c/s para eventos aleatorios [23]. Esta discrepancia puede ser debida a que los datos fueron extraídos directamente del modo lista, sin diferenciar entre los distintos tipos de eventos; o bien a la presencia de radiactividad residual debida a radiaciones externas. En cualquier caso, esta contribución no afecta a la interpretación de los resultados, dado que se aplicó una corrección adecuada mediante la sustracción de esta señal

en las medidas realizadas con maniquí. Este hecho pone en manifiesto la importancia del ruido de fondo en algunos estudios PET, especialmente en configuraciones con baja tasa de coincidencias y sistemas compuestos por elementos emisores de partículas β como el ^{176}Lu .

En cuanto al ajuste, los resultados confirman el decaimiento exponencial de la tasa de eventos medidos con el tiempo. La pendiente obtenida arroja una vida media de 1075s, un valor inferior al correspondiente a ^{11}C , cuya semivida es $T_{1/2} = 1224\text{ s}$. Esta diferencia refuerza la hipótesis de producción y detección de ^{15}O , a pesar de tener una semivida significativamente más corta. Esta rápida desintegración explica la baja fracción efectiva de oxígeno de 1,54% obtenida, ya que la mayor parte de la actividad inicial de ^{15}O se desintegra durante el transcurso de 15 minutos entre el final de la irradiación y el inicio de adquisición de la segunda camilla. En conjunto, estos resultados experimentales muestran una buena concordancia con los obtenidos a partir de la simulación.

Por otro lado, los resultados de la simulación de Monte Carlo concuerdan con la física del experimento. La distribución de dosis obtenida refleja fielmente la doble irradiación, mostrando un bloque cuadrado con una mayor acumulación en las capas más profundas, que fueron doblemente irradiadas, con respecto a las más superficiales, que no fueron alcanzadas por el primer campo debido a su interrupción. La extensión de estas regiones coincide con la geometría experimental. Además, la superficie de entrada del haz presenta un bajo depósito de dosis, que aumenta progresivamente hasta que los protones alcanzan el blanco, donde depositan la mayor parte de su energía. Este es, precisamente, el comportamiento característico de la curva de Bragg, lo que confirma que la simulación reproduce correctamente el perfil energético esperado.

Respecto a la activación, los resultados revelan la presencia de actividad en toda la trayectoria del haz. Esto es así por la naturaleza de las reacciones nucleares responsables de la producción de positrones. En la región de entrada, aunque la dosis es baja, los protones inciden con suficiente energía como para inducir reacciones nucleares. A medida que avanzan en el material y pierden energía, la sección eficaz de estas reacciones aumenta hasta alcanzar un máximo. Este máximo viene marcado por la barrera energética de Coulomb, y está situado entre 25 y 50 MeV para las reacciones C12 (p,n+p) y O16 (p,n+p) desencadenadas por la irradiación [24]. Como consecuencia, el máximo de actividad se localiza antes de que los protones se detengan por completo y, por lo tanto, antes del pico de Bragg. El decaimiento posterior y consecuente desaparición de la señal confirma que los protones se han frenado por completo dentro del volumen planificado.

Este perfil de activación se asemeja al de la reconstrucción PET obtenida mediante *Parallelproj*, aunque en ella aparecen algunas limitaciones. Como se ha dicho, la señal reconstruida muestra una reducción en la intensidad respecto a la actividad total simulada, además de bordes más difusos y una resolución espacial limitada. Estas diferencias se deben principalmente a las limitaciones inherentes al proceso de reconstrucción PET, que no reproduce de forma exacta la distribución de actividad original. Además, la calidad de imagen depende de parámetros como el número de iteraciones o las correcciones por atenuación. No obstante, el volumen reconstruido conserva la mayor acumulación en la región profunda y mantiene la ausencia de señal más allá del alcance del haz.

La discusión anterior es coherente con el perfil en profundidad mostrado en la figura 10a, donde se observan mejor las discrepancias entre actividad total y reconstruida, pero manteniendo un ancho coherente con lo discutido. Sin embargo, es llamativo el primer máximo local en la reconstrucción PET simulada. Este comportamiento no se predice en la actividad total, por lo que se puede atribuir a un artefacto de reconstrucción, posiblemente relacionado con una corrección de atenuación imperfecta. En cuanto al perfil experimental, la anchura concuerda también con lo previsto, y se observa una tendencia general de aumento con la profundidad. Sin embargo, destaca la aparición de un pico anómalo en la región de entrada. Éste podría deberse a un error en la corrección de

atenuación, especialmente importante en los bordes, o a la presencia de un material distinto en la parte frontal del *phantom* que haya sido activado de manera distinta. Este hecho refleja la necesidad de conocer en profundidad el proceso de reconstrucción PET, y motiva a la reconstrucción de los datos experimentales con un reconstructor propio, equivalente al utilizado en la simulación, para entender mejor el origen del problema.

En relación a los perfiles transversales, la reconstrucción simulada apenas pierde actividad y conserva tanto la simetría como el ancho de la actividad total. De igual manera, los perfiles experimentales resultan prácticamente idénticos y muy similares a los predichos por la simulación, lo que confirma la simetría del campo de irradiación y respalda la validez de los resultados simulados.

Finalmente, el estudio de la reconstrucción PET experimental demuestra ciertas discrepancias con la señal simulada, especialmente en relación a las regiones de actividad máxima, que están desplazadas hacia la zona de entrada. Estas diferencias pueden ser debidas al tiempo transcurrido entre la irradiación y la adquisición PET, que impide la detección de isótopos de vida media corta como el oxígeno. Así pues, para comprobar si los resultados son consistentes con la simulación, sería necesario repetir el experimento con un intervalo de tiempo entre irradiación e imagen más corto. Además, la alta actividad al inicio está estrechamente relacionada con el pico observado en el perfil de actividad, reforzando la necesidad de reconstruir con el mismo método que en la simulación y de revisar posibles problemas en la corrección por atenuación. Las discrepancias también pueden explicarse por artefactos relacionados con la resolución espacial limitada, el número de iteraciones empleado o errores en las correcciones del sistema. Adicionalmente, la activación podría estar afectada por la presencia de aire entre las distintas placas de PMMA.

5. Conclusión

La imagen PET constituye una herramienta prometedora en la verificación de tratamientos de protonterapia. Sin embargo, esta técnica presenta ciertas limitaciones relacionadas con la desintegración de los isótopos, la resolución del sistema PET y los tiempos de adquisición clínica. En este contexto, el uso de simulaciones de Monte Carlo es esencial para interpretar correctamente la señal reconstruida, optimizar los resultados y avanzar en la cuantificación de dosis clínica.

En este trabajo se ha llevado a cabo la irradiación con protones de un bloque de PMMA, seguida de una adquisición PET para analizar la actividad inducida. Paralelamente, se ha desarrollado una simulación Monte Carlo del proceso experimental, que abarca desde la irradiación hasta la reconstrucción PET final. Esto permitió analizar los perfiles de activación simulados y experimentales. Además, a partir de un ajuste temporal de decaimiento se estimó la vida media efectiva y la concentración de isótopos producidos.

Los resultados confirman la utilidad de la simulación y recalcan la necesidad de considerar el efecto de desintegración y las limitaciones propias del proceso de reconstrucción. Este trabajo abre también puertas a futuras mejoras experimentales. Se propone optimizar la adquisición PET acelerando el traslado del maniquí y realizando una única cama durante 20 minutos, lo que permitiría un mejor análisis del decaimiento y una mayor detección de isótopos. También se pretende colocar marcas fiduciales para localizar con precisión la posición del maniquí. Además, se plantea optimizar la corrección por atenuación e incluir la normalización del sistema PET a partir de una fuente de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para cuantificar la actividad absoluta. Por último, se está planificando irradiar un maniquí antropomórfico más realista, al que se le añadirá agua pesada como fuente de ^{18}F , con el objetivo de estudiar la generación y localización de otro isótopo.

Bibliografía

- [1] SEOM. Las cifras del cáncer en España en 2025, 2025. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>. Último acceso: 01/04/2025.
- [2] Dirk De Ruyscher, Gabriele Niedermann, Neil G Burnet, Shankar Siva, Anne WM Lee, and Fiona Hegi-Johnson. Radiotherapy toxicity. *Nature reviews Disease primers*, 5(1):13, 2019.
- [3] Pam Cherry and Angela M Duxbury. *Practical radiotherapy: physics and equipment*. John Wiley & Sons, 2019.
- [4] Harald Paganetti. *Proton therapy physics*. CRC press, 2025.
- [5] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(8):R155, 2015.
- [6] Pablo Gracia Tolosana. *Estudio de la activación neutrónica en blindajes de centros de proton-terapia mediante métodos de Monte Carlo*. PhD thesis, Industriales, 2023.
- [7] Mohamed Bencheikh, Abdelmajid Maghnoij, and Jaouad Tajmouati. Percentage depth dose fragmentation for investigating and assessing the photon beam dosimetry quality. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 18(3):280–284, 2019.
- [8] Koji Tsuboi. *Proton Beam Radiotherapy: Physics and Biology*. Springer, 2020.
- [9] Pablo Cabrales, Víctor V Onecha, David Izquierdo-García, Luis Mario Fraile, José Manuel Udías, and Joaquín L Herraiz. Prototwin-pet: A deep learning and gpu-based workflow for dose verification in proton therapy with pet. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2025.
- [10] Clara Freijo, Joaquin L Herraiz, Daniel Sanchez-Parcerisa, and José Manuel Udias. Dictionary-based protoacoustic dose map imaging for proton range verification. *Photoacoustics*, 21:100240, 2021.
- [11] Christian Richter, Guntram Pausch, Steffen Barczyk, Marlen Priegnitz, Isabell Keitz, Julia Thiele, Julien Smeets, Francois Vander Stappen, Luca Bombelli, Carlo Fiorini, et al. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2):232–237, 2016.
- [12] Katia Parodi, Harald Paganetti, Helen A Shih, Susan Michaud, Jay S Loeffler, Thomas F DeLaney, Norbert J Liebsch, John E Munzenrider, Alan J Fischman, Antje Knopf, et al. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(3):920–934, 2007.
- [13] Przemysław Sękowski, A Lisicka, G Saworska, W Szcześniak, T Matulewicz, I Skwira-Chalot, A Spyra, T Chorwacik, J Swakoń, and JW Mietelski. Nuclear reactions that occur in human body during proton therapy. *Acta Phys. Pol. A*, 139:454, 2021.
- [14] VV Onecha, P Galve, P Ibáñez, C Freijo, F Arias-Valcayo, D Sanchez-Parcerisa, S España, LM Fraile, and JM Udías. Dictionary-based software for proton dose reconstruction and sub-millimetric range verification. *Physics in Medicine & Biology*, 67(4):045002, 2022.

- [15] Simon R Cherry, Magnus Dahlbom, Simon R Cherry, and Magnus Dahlbom. *PET: physics, instrumentation, and scanners*. Springer, 2006.
- [16] Adam M. Alessio and Paul Kinahan. *Pet image reconstruction*. 2005.
- [17] Dale L Bailey, Michael N Maisey, David W Townsend, and Peter E Valk. *Positron emission tomography*, volume 2. Springer, 2005.
- [18] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in Medicine & Biology*, 57(11):R99, 2012.
- [19] Jan Gajewski, Magdalena Garbacz, Chih-Wei Chang, Katarzyna Czerska, Marco Durante, Nils Krah, Katarzyna Krzempek, Renata Kopeć, Liyong Lin, Natalia Mojżeszek, et al. Commissioning of gpu-accelerated monte carlo code fred for clinical applications in proton therapy. *Frontiers in Physics*, 8:567300, 2021.
- [20] Angelo Schiavi, M Senzacqua, S Pioli, A Mairani, G Magro, S Molinelli, M Ciocca, G Battistoni, and V Patera. Fred: a gpu-accelerated fast-monte carlo code for rapid treatment plan recalculation in ion beam therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 62(18):7482, 2017.
- [21] Juan-Diego Azcona, Borja Aguilar, Álvaro Perales, Ramón Polo, Daniel Zucca, Leticia Irazola, Alberto Viñals, Pablo Cabello, José-Miguel Delgado, Diego Pedrero, et al. Commissioning of a synchrotron-based proton beam therapy system for use with a monte carlo treatment planning system. *Radiation Physics and Chemistry*, 204:110708, 2023.
- [22] Georg Schramm. Parallelproj: a python array api compatible library for fast tomographic projections, 2023. <https://parallelproj.readthedocs.io/en/stable/index.html> [Último acceso: 25/06/2025].
- [23] Maurizio Conti, Lars Eriksson, Harold Rothfuss, Therese Sjoeholm, David Townsend, Göran Rosenqvist, and Thomas Carlier. Characterization of ^{176}Lu background in lso-based pet scanners. *Physics in Medicine & Biology*, 62(9):3700, 2017.
- [24] N Soppera, E Dupont, and M Bossant. Janis book of proton induced cross sections, comparison of evaluated and experimental data from endf/b-vii. 1. Technical report, JENDL/HE-2007, PADF-2007, TENDL-2011 and EXFOR, 2012.