



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE FÍSICA Y MATEMÁTICAS

CARACTERIZACIÓN DE LOS
PICOS DE BRAGG MEDIANTE
EL USO DE REDES
NEURONALES ARTIFICIALES

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Maestra en Ciencias en el Área de Física

PRESENTA:

L.C.F.M. Izamar Gutiérrez Altamirano

DIRECTOR DEL TRABAJO:
Dr. Alfredo Raya Montaña
Instituto de Física y Matemáticas

Morelia, Michoacán, Febrero 2019



Índice general

Resumen	IV
Abstract	V
Introducción	1
1. Hadrones	3
1.1. Partículas Elementales	3
1.2. Radiación	6
1.3. Poder de Frenado	7
2. Hadrón-Terapia: Estado del arte	9
2.1. Cáncer: un problema social	9
2.2. Recuento Histórico de la Terapia por Radiación	10
2.3. Hadrón-Terapia	11
2.3.1. Protón-Terapia	13
2.4. Aceleradores de Partículas	13
2.5. El Linac y el ciclotrón	14
3. Obtención de los picos de Bragg	17
3.1. Regla de Bragg-Kleeman	17
3.2. Ecuación de Bethe-Bloch	20
3.2.1. Integración de la BBE	20
3.2.2. Ajuste exponencial a la BBE	22
4. Redes Neuronales Artificiales	25
4.1. ¿Qué es una Red Neuronal Artificial?	25
4.1.1. Propagación hacia atrás	25
4.1.2. Algoritmo de propagación hacia atrás	26
4.2. Reconocimiento de patrones	29
4.2.1. Clasificación y regresión	29
4.2.2. Ejemplo ilustrativo: clasificador	30
4.3. Aplicación de las ANN en Proton-Terapia	34
4.3.1. Resultados de la ANN asociados a los picos de Bragg	37
Conclusiones	39

ÍNDICE GENERAL III

A. Hospitales 41

B. Ecuación de Bethe-Bloch 45

C. Cantidades importantes 48

D. Integral Exponencial y Gamma Incompleta 49

 D.1. Integral Exponencial 49

 D.2. Gamma Incompleta 49

Bibliografía 52

Resumen

En este trabajo de tesis estudiaremos la terapia con protones como tratamiento alternativo a la radiación convencional en problemas de cáncer. Esta técnica permite que el depósito de radiación sea mejor controlado que en la terapia de radiación convencional, esto debido a las propiedades de dichas partículas, ya que pueden penetrar tejidos con poca difusión y depositar la mayor parte de su energía justo antes de frenar al llegar a su rango límite. Así, la física de la radiación por protones se basa en la noción de pérdida de energía de partículas cargadas al entrar en el tejido. En la *aproximación de continua realentización (CSDA)*, la regla de Bragg-Kleeman (BK) proporciona una relación entre la distancia de penetración R_{CSDA} y la energía inicial del haz incidente E_0 . La CSDA sólo considera la energía transferida de la partícula proyectil al medio homogéneo por un frenado o desaceleración continua del movimiento de la partícula. Sin embargo, la regla de Bragg-Kleeman no considera a la energía residual $E(z)$ o al poder de frenado $dE(z)/dz$ a la profundidad z dentro del tejido. Por lo que, mostraremos que la determinación del rango R_{CSDA} se puede tratar para la integración de la ecuación de Bethe-Bloch (BBE), que toma en cuenta estas correcciones. Dicho análisis considerara un haz monocromático como haz incidente, lo que se traduce en resolver de manera numérica expresiones de la BBE que involucran funciones altamente trascendentales. Haciendo uso de técnicas variacionales, aproximamos dichas funciones mediante otras funciones elementales del tipo rac o exponencial. Una vez obtenidos los picos de Bragg, simularemos numéricamente estas curvas correspondientes a distintas energías iniciales para entrenar una red neuronal artificial. Luego, clasificaremos una señal simulada generada aleatoriamente y predecimos la posición del pico Bragg correspondiente con una precisión del 90% dentro de un error de 1,5%.

PALABRAS CLAVE: protón-terapia, BBE, integración analítica, Pico de Bragg, ANN.

Abstract

We study the strength of proton-therapy as an alternative treatment to conventional radiation in cancer problems. This technique relies in the radiobiological and physical properties of these particles, which can penetrate tissues with limited diffusion and reach the maximum deposit of energy just before stopping. This feature allows the definition of the precise region to be irradiated. Therapy with protons allows a better control of deposit of radiation than conventional radiation therapies. Thus, by using these charged particles, a tumor might be irradiated with less damage to the surrounding tissue, which is the case of conventional radiation with γ -rays. The continuous slow down approximation (CSDA) only considers the energy transferred from the projectile (proton, electron, α particle) to the medium by continuous damping of the particle motion; nevertheless, the Bragg-Kleeman rule does not consider the residual energy $E(z)$ or the stopping power $dE(z)/dz$ at the position z inside the medium. In this thesis, we show that the determination of the range R_{CSDA} can be treated by integrating the Bethe-Bloch equation (BBE) that takes into account these considerations. In our analysis, we consider a monochromatic beam of protons as our incident beam, which translates in numerically solving expressions of BBE that involve highly transcendental functions. Using variational techniques, we approximate these functions by other elemental functions of rational or exponential type. With these functions, we can easily determine relevant values for the shell and density corrections that appear in BBE. With this in mind, we numerically simulate curves corresponding to proton beams of different initial energies to train an artificial neural network. We then classify a randomly generated simulated signal and predict the position of the corresponding Bragg peak with 90% accuracy within a 1,5% error.

Introducción

Entre las diferentes técnicas de radiación para el tratamiento del cáncer, la terapia con hadrones y en particular con protones, que exhibe características notables, han captado el interés de una comunidad multidisciplinaria dedicada a abordar este problema. La fuerza de esta terapia se basa en las propiedades de los hadrones, que pueden penetrar en los tejidos con poca difusión y alcanzar el máximo depósito de energía justo antes de detenerse. Esta característica permite ubicar la región precisa para ser irradiada sin comprometer el tejido circundante como en el caso de la radiación convencional con rayos γ . En los últimos años, la aceleración de los haces de protones para este fin se ha convertido en una modalidad importante en el tratamiento del cáncer.

Cuando una partícula cargada entra en un medio absorbente, experimenta una pérdida continua de energía por los procesos de ionización y excitación. Si la energía inicial E_0 de la partícula de proyectil es mayor que la energía de ionización y excitación promedio de los átomos en el medio, dicha partícula pierde totalmente esta energía después de recorrer una distancia límite. Por lo tanto, la física de la terapia de protones, o proton-terapia, se basa en la noción de pérdida de energía (o poder de frenado) de un protón que entra en un tejido. Dentro de la aproximación de continua realentización (CSDA), la regla de Bragg-Kleenman (BK) proporciona una relación tipo ley de potencia determinada empíricamente entre la distancia de penetración máxima R_{CSDA} y la energía del haz incidente E_0 [1].

Sin embargo, dentro del CSDA solo consideramos la transferencia de energía del proyectil al medio por la amortiguación continua del movimiento de la partícula; el problema de la energía residual $E(z)$ o su gradiente dE/dz en la posición z en el medio no se tienen en cuenta. La ecuación de Bethe-Bloch (*BBE* por sus siglas en inglés) describe la pérdida continua de energía por distancia recorrida de los protones que interactúan con la materia. La integración completa de esta ecuación proporciona de manera determinada de R_{CSDA} , $E(z)$ y el poder de frenado $S(z) = -dE/dz$ en cada posición z . Además, aún en esta etapa, la transferencia de energía de los protones a los electrones atómicos ambientales no tiene en cuenta las fluctuaciones locales. Estas fluctuaciones se introducen normalmente considerando una convolución gaussiana del poder de frenado $S(z)$, el cual está parametrizado por un ancho τ tal que el poder de frenado $S(z, \tau)$ sea función de la distancia en la que aparece un pico alrededor de la distancia máxima de penetración de un protón individual, el llamado pico Bragg [1].

Para calcular la dosis de radiación necesaria en un tratamiento, una estrategia favorita sigue siendo las tablas de búsqueda para la localización y los perfiles de las curvas de Bragg que generalmente se extraen directamente de los datos [2, 8]. Otros métodos incluyen el cálculo de la dosis iterativa de protones que entran en un medio [9, 14] y las estrategias de

Monte Carlo más eficientes pero arduas [3, 15, 16]. En este trabajo, analizamos diferentes curvas de Bragg y ubicamos los picos de Bragg correspondientes para tres anchos gaussianos generalmente considerados: (a) una constante independiente de la energía; (b) un ancho con un comportamiento de ley de potencia en la energía inicial inspirada en la regla de Bragg-Kleenman y (c) un modelo fenomenológico que captura algunas características realistas de dispersión real o protones en un medio [29] mediante el uso de una red neuronal artificial (*ANN* por sus siglas en inglés).

ANN es un método particular de la familia de algoritmos de aprendizaje automático y se utilizan prácticamente en cualquier área de la ciencia, porque pueden aprender de acuerdo con los datos proporcionados. En particular, algunos usos de las *ANN* es la implementación en métodos para estudiar problemas físicos, como las oscilaciones de Bloch en estructuras cristalinas [33, 35], las explosiones de rayos γ [36], la detección de obstrucciones dentro de una tubería [37, 38] y el análisis del ondas gravitacionales [39, 41], solo para mencionar algunos ejemplos. Debido a que los datos procesados por una *ANN* pueden proceder de prácticamente cualquier problema, son adecuados para adaptarse y resolver muchos otros. Por esta razón, hoy en día estos métodos son muy populares y están presentes en nuestra vida diaria: reconocimientos facial, huella digital y de voz en nuestros teléfonos inteligentes, conversión de texto a voz o viceversa en navegadores web en línea, sistemas de sugerencias para las películas o música que utilizamos, son algunas de las aplicaciones donde se implementan las *ANN*'s.

Para los fines de caracterizar los picos de Bragg para la terapia de protones, hemos organizado el resto de este trabajo de la siguiente manera: En el Capítulo 1 haremos un repaso al Modelo Estándar, que dará paso a la radiación de partículas y las ecuaciones que describen su comportamiento. Continuando con el Capítulo 2, hacemos una revisión del estado del arte de esta terapia, realizando un pequeño recorrido por la historia hasta los aceleradores de partículas convencionales en estos tratamientos. Posteriormente, en el Capítulo 3, obtenemos la forma más simple de la poder de frenado para la terapia de protones y simulamos las curvas de Bragg para diferentes energías iniciales E_0 de los haces de protones. Finalmente, en el Capítulo 4 presentamos la estructura de la *ANN* que utilizamos en el presente estudio así, como los resultados para la clasificación de los Picos de Bragg para protones de diferentes energías iniciales. Complementando nuestros desarrollos con 3 Apéndices posteriores a nuestras conclusiones.

Capítulo 1

Hadrones

1.1. Partículas Elementales

El Modelo Estándar de Partículas Elementales es una teoría cuántica de campos que nos brinda un resumen actual de nuestros conocimientos sobre los bloques fundamentales del universo y sus interacciones. Fue propuesto inicialmente por Glashow [4], Weinberg [5] y Salam [6] para describir las interacciones electromagnéticas y nucleares débiles, para después incorporar las interacciones fuertes. Por su formulación, estos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1979. Un buen libro de texto básico sobre la física de las partículas elementales es, por ejemplo, [7]. En este modelo, la materia se clasifica en *Quarks* (partículas del tipo que conforman al núcleo atómico) y *Leptones* (partículas del tipo orbitales de aquellas al núcleo atómico). Éstas son fermiones de espín 1/2 y obedecen la estadística de Fermi-Dirac, así como el principio de exclusión de Pauli. La Tabla. 1.1 muestra a las partículas del Modelo Estándar con sus características más representativas.

	Quarks			Leptones		
	Sabor	Masa MeV/c ²	Carga eléctrica	Sabor	Masa MeV/c ²	Carga eléctrica
Familia I	<i>u</i>	6×10^{-3}	2/3	ν_e	$< 2 \times 10^{-9}$	0
	<i>d</i>	3×10^{-3}	-1/3	<i>e</i>	5×10^{-4}	-1
Familia II	<i>c</i>	1,3	2/3	ν_μ	$< 19 \times 10^{-3}$	0
	<i>s</i>	95×10^{-3}	-1/3	μ	106×10^{-3}	-1
Familia III	<i>t</i>	173	2/3	ν_τ	$< 19 \times 10^{-3}$	0
	<i>b</i>	4,2	-1/3	τ	1,8	-1

Tabla 1.1: Partículas elementales. Sector de Materia.

Dependiendo de las propiedades de las partículas elementales, éstas pueden interactuar mediante distintas fuerzas. Las propiedades de dichas interacciones se pueden observar en la Tabla. 1.2.

Propiedad	Interacción Gravitacional	Interacción Débil (Electrodébil)	Interacción Electromagnética	Interacción Fuerte
Interacciona con:	Masa-Energía	Sabor	Carga Eléctrica	Color
Partículas con las que interactúa	Todas	Quarks y Leptones	Cargadas Eléctricamente	Quarks y Gluones
Partículas mediadoras	Aún no observada	W^+ , W^- y Z^0	γ	Gluones

Tabla 1.2: Partículas mediadoras.

Como podemos observar en la Tabla. 1.2, necesitamos de partículas mediadoras para que nuestra interacción se lleve a cabo. Estas partículas son bosones de espín 1. La Tabla. 1.3 muestra las características principales de los bosones mediadores de las fuerzas.

Electrodébil Unificada espín=1				Fuerte (color) espín=1			
Símbolo	Nombre	Masa GeV/c ²	Carga eléctrica	Símbolo	Nombre	Masa GeV/c ²	Carga eléctrica
γ	Fotón	0	0	g	Gluón	0	0
W^-	Bosón W^-	80.4	-1	Bosón de Higgs espín=0			
W^+	Bosón W^+	80.4	+1				
Z^0	Bosón Z	91.2	0	H	Higgs	125	0

Tabla 1.3: Partículas elementales. Sector de interacciones.

Un componente crucial en el Modelo Estándar es el bosón de Higgs [10, 11], el cual, al interactuar con el resto de las partículas del Modelo Estándar nos proporciona el mecanismo por el cual las partículas fundamentales adquieren su masa mediante el fenómeno de ruptura espontánea de simetría, que en este contexto se conoce como mecanismo de Higgs. Este mecanismo sugiere que un campo (Campo de Higgs) impregna todo el espacio y las partículas elementales que interactúan con éste adquieren masa. En particular, este mecanismo justifica la enorme masa de los Bosones W^+ , W^- y Z^0 , así, como la ausencia de la masa del fotón γ [7]. Lo anterior dio paso a lo que hoy conocemos como la unificación electrodébil. Este bosón fue descubierto en el CERN con el Gran Colisionador de Hadrones (LHC de sus siglas en inglés) el 4 de julio de 2012. La observación del Bosón de Higgs le otorgo el Premio Nobel de Física a Peter Higgs, gracias a quien este boson recibe su nombre, y a Francois Englert, por el descubrimiento de una teoría que permite el entendimiento del origen de la masa de las partículas.

En el Modelo Estándar, así como hay una carga eléctrica, existe otro tipo de carga, *carga fuerte* también llamada *carga de color*, exclusiva de los quarks y los gluones. Cada quark posee tres tipos de carga de color (rojo, verde, azul) y la teoría que describe estas interacciones

se denomina Cromodinámica Cuántica o QCD por sus siglas en inglés. Los colores de estas cargas no tienen relación alguna con el color de la luz visible. Al igual que las partículas con carga eléctrica interactúan mediante fotones, las partículas con carga de color interactúan mediante el intercambio de gluones g , pero a diferencia de los fotones (que son eléctricamente neutros) los gluones sí poseen carga de color. Esta característica otorga a la interacción fuerte un papel destacado entre las interacciones fundamentales.

Los quarks y los gluones se comportan como partículas libres a muy altas energías, debido a la propiedad llamada libertad asintótica [12, 13] de la QCD, que les dio el Premio Nobel de Física a Gross, Wilckez y Politzer en 2004. Sin embargo, a energías bajas (como en nuestro entorno), los quarks y gluones se encuentran confinados en partículas con carga de color neutra llamadas **hadrones**. La ligadura de estas partículas es el resultado del intercambio múltiple de gluones entre partículas cargadas fuertemente. Al interior de estos hadrones, en el momento en que partículas con carga de color se alejan, la energía del campo de color entre ellas crece. Esta energía se transforma en pares de partículas, quark-antiquark. Los pares de quarks (\mathbf{q}) y antiquarks ($\bar{\mathbf{q}}$) se combinan para formar otros hadrones, y así sucesivamente.

Han sido observados dos tipos de hadrones, mesones ($\mathbf{q}\bar{\mathbf{q}}$) y bariones (\mathbf{qqq}). Entre los distintos tipos de bariones observados están el protón (uud) y el neutrón (udd); algunos de los mesones observados en la naturaleza son el pión ($\pi^+(u\bar{d})$). La estructura de estos hadrones tiene una elegante descripción en el lenguaje de la teoría de grupos a través del llamado camino óctuple [17] propuesto por Murray Gell-Mann, quien fue galardonado con el Premio Nobel de Física en 1968. Se han observado recientemente estados de tetraquarks [18] y pentaquarks [19], que son como moléculas de mesones y bariones. La Fig.1.1 muestra algunos de los bariones y mesones que han sido observados, así como sus características principales.

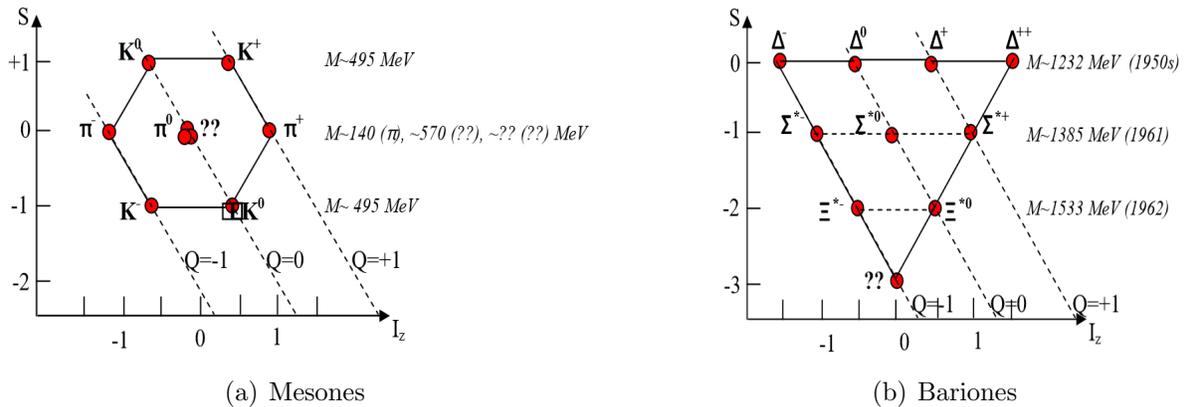


Figura 1.1: Esquema del camino óctuple, muestra las características principales de algunos bariones y mesones representativos. Imagen tomada de [7].

Para los fines de este trabajo, estamos interesados en la interacción de los hadrones, particularmente protones, con un medio. Para ello, en la siguiente sección haremos un recuento de lo que es sabido de radiación e interacción con la materia. Cabe destacar, que la hadrón-terapia es un área multidisciplinaria que toma de distintas áreas (bien definidas), tales como la física de partículas, medicina, biología, física nuclear, entre otras, los elementos necesarios para su creación y uso práctico. Sin embargo, nos enfocamos en las aportaciones que la física de partículas le ha brindado, ya que actualmente parte del equipo de físicos involucrados en

el manejo del LHC son aquellos quienes están realizando estudios fructíferos en esta área interdisciplinaria, buscando crear aceleradores de partículas mucho más reducidos para irradiar al cuerpo humano y así, ayudar en el tratamiento del cáncer.

1.2. Radiación

La interacción de partículas cargadas con materia (radiación en un medio absorbente) produce distintos efectos dependientes del tipo de partícula, la energía de ésta y del medio (material blanco). Cuando una partícula incide sobre un medio absorbente, se pueden producir dos efectos [20]:

1. *Ionización*: Se produce cuando la partícula choca con electrones atómicos y la energía transferida en el sistema es mayor a la energía de enlace del electrón colisionado. Así, dicho electrón abandona el átomo, creando un ion positivo.
2. *Excitación*: Se produce cuando la partícula choca con electrones atómicos, pero la energía no es suficiente para producir ionización, por lo que el electrón no puede ser expulsado, pero sí subir a un nivel orbital de mayor energía.

Se considera que una partícula cargada, al penetrar a un medio, sufre una serie de colisiones con los átomos que lo constituyen. Dichas colisiones proporcionan a la partícula pérdida de energía o inclusive la detención de ésta dentro del medio. Las colisiones pueden ser elásticas (conservación de la energía cinética total del sistema, partícula incidente-átomo) o inelásticas (la energía cinética total del sistema no se conserva, parte de la energía cinética de la partícula incidente es absorbida como energía de excitación o ionización en el medio).

Existen dos tipos de radiación que se producen cuando una partícula cargada atraviesa un medio tal como ocurre dentro de los grandes aceleradores de partículas, la radiación de frenado o radiación Bremsstrahlung, que es una radiación electromagnética producida por la desaceleración de una partícula cargada, como por ejemplo un electrón, cuando es desviada por otra partícula cargada, como por ejemplo un núcleo atómico y la radiación de Cherenkov, la cual es una radiación de tipo electromagnético producida por el paso de partículas cargadas eléctricamente en un determinado medio a velocidades superiores a las de la luz en ese medio. La radiación Cherenkov sólo se produce si la partícula que atraviesa el medio está cargada eléctricamente, como por ejemplo, un protón. Para que se produzca radiación Cherenkov el medio debe ser un dieléctrico.

Dado que las dos radiaciones anteriores producen un efecto subdominante para la hadrón-terapia, serán tratadas como parte de las correcciones generalizadas encontradas en la ecuación de Bethe-Bloch que explicaremos más adelante, las cuales abordaremos con mayor detalle más adelante. Entonces, la interacción de partículas cargadas (protones) utilizadas en esta terapia en un medio está descrita por dos propiedades importantes: la distancia de penetración en la materia y depósito de energía a lo largo de su trayectoria. El origen de la radiación puede ser atómico o nuclear, por lo que sus efectos serán a alguno de estos niveles. Dada la naturaleza de las partículas, podemos separar los distintos tipos de radiación utilizados con fines de diagnóstico o tratamiento terapéutico de la siguiente manera:

1. Partículas alfa (α)

2. Partículas beta (β)
3. Partículas gamma (γ)

Las partículas α (núcleos de helio) y las partículas β (electrones) son partículas cargadas que al interactuar con la materia, sufren pérdida de energía por ionización, pero las partículas γ (fotones) al no tener carga, no pueden ser detenidas por este mecanismo. Así, existen tres mecanismos de interacción de luz con la materia, que al experimentarlos, los fotones van depositando la mayor parte de su energía. Esos mecanismos son:

1. **Efecto Fotoeléctrico:** Es la interacción entre un fotón y un átomo. Dicho fotón tiene la energía necesaria para desprender a uno de los electrones ligados a este átomo. Este electrón absorbe la energía total del fotón (predominante para energías bajas $E_\gamma < 1$ MeV). Este efecto fue explicado por Albert Einstein [21] y le valió el Premio Nobel de Física en 1921.
2. **Efecto Compton:** Es la interacción entre un fotón y un electrón libre. Al chocar, el electrón es desviado y adquiere parte de la energía del fotón y el resto de su energía es adquirida por un fotón secundario desviado (predominante para energías medias $E_\gamma \approx 1$ MeV). Este efecto fue descrito por Compton [22], lo que le hizo acreedor al Premio Nobel de Física en 1927.
3. **Producción de Pares:** Cuando un fotón de alta energía se acerca al campo eléctrico de un núcleo, éste desaparece mediante la creación de un par electrón-positrón. Este par de partículas adquiere la energía repartida del fotón, ionizando así al material. El positrón creado, al llegar al final de su trayectoria, crea otro par positrón-electrón que posteriormente se aniquila y da paso a la producción de un par de fotones de aniquilación (predominante para energías altas $E_\gamma > 1,02$ MeV).

Para nuestro análisis, asumiremos que nuestras partículas cargadas son protones. Entonces, los procesos de interacción de partículas cargadas con la materia involucran los siguientes parámetros de importancia:

1. Energía de excitación del medio E_I
2. Poder de frenado $-\frac{dE}{dz}$
3. Rango o alcance de la partícula R_{CSDA} .

En la siguiente sección presentamos argumentos físicos para relacionar esos parámetros en procesos de protón-terapia.

1.3. Poder de Frenado

Como explicamos previamente, cuando una partícula cargada atraviesa un medio absorbente, típicamente en estas terapias sufre una pérdida continua de energía. Dado que la energía de la partícula cargada es mayor en comparación con la energía media de ionización y

excitación de los átomos del medio, dicha partícula, al recorrer una cierta distancia, perderá el total de su energía. Entonces, la pérdida continua de energía de la partícula incidente que atraviesa un medio (absorbente) se llama **poder de frenado**, que se define como la pérdida de energía que la partícula incidente experimenta a lo largo de su trayectoria

$$S(z) = -\frac{dE}{dz}. \quad (1.1)$$

Cabe mencionar que el poder de frenado dependerá de las características del medio y de la partícula incidente (energía inicial, carga, etc.).

Así, para partículas cargadas tales como protones, el poder de frenado es proporcional a [23]

$$-\frac{dE}{dz} \propto \frac{cKM}{E}, \quad (1.2)$$

de acuerdo a la ecuación de Bethe-Bloch (BBE) [24,25] utilizada en el estudio de la hadrón-terapia, donde c es un factor que depende de cada una de las correcciones a la BBE, K es una constante en la que se engloban las características del medio (consideramos agua como nuestro medio para llevar a cabo el análisis correspondiente), M es la masa de nuestra partícula incidente (para nuestro análisis consideramos al protón como nuestra partícula incidente) y E es la energía que dicha partícula debe de tener para alcanzar la distancia máxima y depositar ahí el total de su energía.

Así, podemos definir el rango (R_{CSDA}) de una partícula cargada como la máxima distancia de penetración que alcanzará en el medio. Este rango coincide con la longitud de la trayectoria de la partícula, que consideramos rectilínea. Además, para nuestro análisis proponemos un haz monocromático de protones, que siendo partículas pesadas, su trayectoria es prácticamente recta en un medio. El rango de esta partícula cargada se puede definir como

$$R_{CSDA} = A \cdot E_0^p, \quad (1.3)$$

relación que es conocida como la regla de Bragg-Kleeman (BK) [26], misma que se determina empíricamente y es válida para un medio homogéneo (agua). La constante A y la potencia p dependen de la naturaleza de la partícula incidente. Sus valores se determinan experimentalmente o mediante simulaciones. Abordaremos esta fórmula con mayor profundidad en el Capítulo 3.

En el Capítulo siguiente, abordaremos cómo la radiación de hadrones es benéfica en el tratamiento del cáncer, así como de la física detrás de la radiación de estas partículas.

Capítulo 2

Hadrón-Terapia: Estado del arte

En este Capítulo hablaremos de los inicios de la radioterapia. Mencionaremos a los personajes claves y sus aportaciones. Motivaremos el concepto de hadrón-terapia y un poco de los eventos fundamentales que precedieron a ella, así como del tema del cáncer como problema social. También abordaremos los mecanismos mediante los cuales podemos realizar la radiación de estas partículas, así como de los aceleradores utilizados para este fin. Partes de este Capítulo están basadas en la Ref. [28], de donde tomamos las ideas principales.

2.1. Cáncer: un problema social

Uno de los principales problemas sociales de los países desarrollados, que causa miles de muertes al año, es el cáncer. Actualmente existen varios tratamientos, pero ninguno de ellos definitivo, para combatir este mal. La detección temprana sigue siendo la opción más exitosa. La hadrón-terapia ha sido una importante modalidad en el tratamiento del cáncer. Este padecimiento puede ser definido como el crecimiento descontrolado de un grupo de células. En 1982, en los países que fueron parte de la Unión Europea, 1.2 millones de nuevos incidentes de cáncer fueron diagnosticados. Tres años después, 750,000 muertes fueron atribuidas a esta enfermedad, lo cual significó la muerte de 1 en 5 pacientes de cáncer. En los países desarrollados, aproximadamente el 30% de la población sufrió de cáncer y cerca de la mitad murió por esta enfermedad. Esto corresponde alrededor de un millón de muertes por año debido a tumores malignos. Este pronóstico para casos individuales varía extremadamente y depende del tipo de tumor, grado, diagnóstico, salud general del paciente y otros factores. En Europa, 45% de los pacientes tienen un periodo > 5 años libres de síntomas. Algunos de los tratamientos más utilizados para combatir esta enfermedad son:

1. **Cirugía:** Se trata de remover directamente el tejido afectado por cáncer. Esto es un método invasivo y no siempre es posible llevarlo a cabo. *La cirugía cuenta con el 22% de éxito del tratamiento.*
2. **Quimioterapia:** Es la administración de medicamento que previene la mitosis y causa la muerte de las células (apoptosis). *La quimioterapia tiene muchos efectos secundarios debido a la acción no específica del medicamento en las células.*

3. **Inmunoterapia:** Es el tratamiento de enfermedades por inducción, intensificación o supresión a una respuesta inmune. *La inmunoterapia utiliza el sistema inmune del cuerpo para ayudar a combatir el cáncer.*
4. **Terapia de radiación:** El tumor celular es eliminado al depositar energía. *La terapia de radiación tiene efectos secundarios debido al daño del tejido sano.* Puede ser administrado externamente usando los siguientes tipos de radiación:

Protones: Es el método de depósito de energía utilizado más extensamente.

Protones y iones: Hadrón-terapia (terapia con protones e iones de carbono), es un tipo de terapia de radiación que envuelve el uso de una alta interacción de estas partículas.

La fuerza de la hadrón-terapia radica en las propiedades físicas y radiobiológicas únicas de estas partículas; que pueden penetrar en los tejidos con poca difusión y depositar el máximo de energía justo antes de detenerse. Esto permite una definición precisa de la región específica a ser irradiada, procurando así el menor daño posible a los tejidos sanos circundantes a ella. Así, las siguientes condiciones que pueden ser tratadas usando protón-terapia son:

- Células contenidas en un tumor sólido, sin metástasis. El tumor de próstata es un ejemplo para el cual se han logrado buenos resultados terapéuticos.
- Tumores cerebrales y de la médula espinal, y metástasis aislada en el cerebro.
- Malformación arteriovenosa sin la afectación tumoral.
- Enfermedad ocular, y tumores inoperables en el cuello y en la base del cerebro.
- Tumores pulmonares.
- Tumores radio-resistentes y tumores de la glándula salival, hígado y páncreas.
- Tumores pediátricos con excelentes resultados terapéuticos.

2.2. Recuento Histórico de la Terapia por Radiación

Aproximadamente 117 años atrás, Wilhelm Konrad Röntgen descubrió los rayos X. Él les dio ese nombre sin tomar en cuenta la consideración de su naturaleza. Meses después, el descubrimiento de Röntgen arrojó resultados que concluyeron que los rayos X podían ser usados para diagnósticos y propósitos terapéuticos. Este descubrimiento cambió profundamente las aplicaciones médicas de la Física. Por sus aportaciones, en 1901, Wilhem Röntgen recibió el Premio Nobel de Física. Poco después de este descubrimiento, Henri Becquerel descubrió la radiactividad natural, lo que le otorgó el Premio Nobel de Física en el año de 1903. Ésta fue estudiada por Madame Marie Curie y su esposo Pierre Curie, quienes fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1903. En 1913, William D. Coolidge llevó a cabo el trabajo en el cual se basan las técnicas actuales de rayos X, desarrollando un tubo vacío que contenía un cátodo de tungsteno caliente. La radiactividad artificial fue descubierta por

Irene Curie y su esposo Frédéric Joliot, y por Enrico Fermi y colaboradores. En 1930, Ernest Lawrence inventó el ciclotrón, un acelerador circular en el cual las partículas son aceleradas en una trayectoria espiral. Esto permitió la creación de isótopos. Los reactores nucleares fueron desarrollados para obtener isótopos destinados para el uso del campo médico. En 1950, la *tomografía por emisión de positrones* (PET) fue creada conceptualmente. Esta modalidad permitió el escaneo de cuerpo completo para localizar tumores, produciendo una imagen tridimensional cuando se combina con la tomografía computarizada (CT). En estos estudios, el tejido del tumor se muestra en color negro en la imagen. Un nuevo campo de conocimiento había sido abierto, permitiéndole la aplicación médica de hadrón-terapia, usando protones y iones de carbono (hadrones). La radioterapia convencional penetra el cuerpo entero del paciente y causa daño a las células sanas, mientras en hadrón-terapia los hadrones alcanzan su máxima energía al final de la trayectoria de penetración. Ciertamente, la hadrón-terapia es muy superior a la radioterapia convencional, causando menor daño para el tejido sano, alcanzando así superiores resultados terapéuticos. Ambos aceleradores, el ciclotrón normal y el ciclotrón superconductor, han sido usados como aceleradores de protones, mientras que los sincrotrones han sido usados para acelerar protones y iones de carbono. Actualmente, asociamos los ciclotrones superconductores con aceleradores lineales de alta frecuencia; éstos aceleran rápidamente bunches de iones de carbono. El ciclotrón requiere que las partículas describan una órbita espiral con aceleración progresiva.

A continuación, abordaremos un poco el tema principal de esta tesis, hadrón-terapia, donde nos enfocaremos en sus inicios y como ha ido evolucionando.

2.3. Hadrón-Terapia

La fuerza de la hadrón-terapia yace en la radiobiología y las propiedades físicas de los hadrones; pueden penetrar tejidos con una difusión límite y alcanzar su energía máxima poco antes de frenar. Estas características permiten la definición precisa de la región para ser más específicos irradiando. La hadrón-terapia permite el depósito de radiación que es mejor controlada que en la terapia de radiación convencional. Así, usando hadrones, el tumor puede ser irradiado con menor daño al tejido sano circundante, que es el caso convencional de los rayos X. En EUA, sólo se utiliza la terapia de protones. La terapia de iones de carbono ha florecido en Japón y también en Europa, pero el concepto original fue americano y fue por primera vez desarrollado en la Universidad Berkeley en California. El primer tratamiento de cáncer para un tumor profundamente arraigado usando radiación (rayos X) fue llevado a cabo por los hermanos Lawrence (Ernest O. Lawrence y John Lawrence) en 1937. El tratamiento parecía haber curado el cáncer uterino (inoperable) de su mamá, pero la enfermedad fue probablemente mal diagnosticada. Posteriormente, JS Stone y John Lawrence, ambos médicos, usaron terapia de neutrones en sus pacientes al inicio de 1938, con un programa que involucraba 250 pacientes. Stone concluyó que la terapia de neutrones fue una modalidad estresante y que no podía continuar. No se llevó a cabo el trabajo adicional con respecto a la terapia de neutrones en los siguientes 25 años. Tiempo después, Siemens y Varian construyeron en EUA los primeros aceleradores lineales de rayos X. Así, muchos pacientes fueron tratados usando rayos X. Existen 10,000 aceleradores lineales en todo el mundo y son usados para tratar a 4,000,000 de pacientes por año. La hadrón-terapia (en el Capítulo siguiente hablaremos en detalle de

esta técnica y el Pico de Bragg como señal fundamental de esta terapia) fue sugerido por primera vez por Robert Wilson Berkerly y la Universidad de Harvard fue pionera en esta área. La combinación del acelerador de partículas Bevatron con el SuperHILAC (acelerador lineal que fue usado como un inyector para iones pesados) fue nombrado Bevalac. Durante los 1970's, el uso de iones pesados fue cuidadosamente desarrollados en el Bevalac (el único acelerador capaz de acelerar cualquier núcleo en la tabla periódica para energías relativistas) desde la biología básica al tratamiento de los pacientes. El gran esfuerzo fue dedicado en la Investigación y Desarrollo para responder muchas preguntas que envolvían los tipos de cáncer que mejor respondían al tratamiento y la dosis de radiación óptima. El Bevalac fue usado dos terceras partes del tiempo en estudios médicos y una tercera parte del tiempo en estudios de física nuclear. El trabajo previo fue presentado por el colisionador de iones pesados relativistas (RHIC) y el LHC. Basados en el trabajo hecho por Berkeley, los aceleradores médicos de iones pesados en Chiba (HIMAC) fue construido en Chiba, Japón. Fue la primera instalación dedicada al tratamiento del cáncer usando iones. Aunque ninguno de esos aceleradores fueron establecidos en EUA, muchos fueron construidos en Japón (aproximadamente 50) y algunos fueron construidos en Europa. La terapia usando piones y neutrones ha sido usada en el pasado, pero no resultó ser de gran interés para la comunidad oncológica, aunque el tratamiento de neutrones rápidos fue usado inicialmente en el Fermilab en EUA.

Solo EUA, Europa, Asia y África tienen recursos para el tratamiento con hadrones. No se tienen facilidades de hadrón-terapia en Sudamérica; se ha puesto en marcha un proyecto en Argentina que implica una relación tecnológica conocida como terapia por captura neutrónica de boro (BNCT) y en México esta en discusión la propuesta en marcha de un centro la construcción de terapia con protones para el tratamiento del cáncer. Así, las localizaciones de instalaciones dedicadas a la hadrón-terapia alrededor del mundo se muestran a continuación:

- En EUA:
 - Loma Linda, CA (1990); Boston, MA (2001); Bloomington, IN (2004); Huston, TX (2006); Jacksonville, FL (2006); (La terapia de iones tomo lugar formalmente en el Laboratorio Berkeley, CA)
- En el resto del mundo:
 - Japón: Chiba (1994); Kashiwa (1998); Tsukuba (2001); Hyogo (2001); Wakasa (2002); Shizuoka (2003), Tsunuga.
 - Alemania: Munich; Essen; Heidelberg (HIT); Marburg; Kiel.
 - Europa: Pavía, Italia; Orsay, Francia; Trento, Italia; Uppsala, Suecia; Viena, Austria; Lyon, Francia; instituto de Paul Scherrer, Suiza (19934); San Petersburgo, Rusia; Moscú, Rusia; Dubna, Rusia.
 - Otros lugares: Seúl, Corea, Zibo, China (2004).

Los tumores son más sensibles al tratamiento usado con hadrón-terapia incluidos condrosarcomas, mal formaciones arteriovenosas y melanoma uveal. Es importante que un equipo multidisciplinario compuesto por médicos, físicos, técnicos y otros estén involucrados en el estudio y tratamiento, lo que permite un eficiente intercambio de ideas.

2.3.1. Protón-Terapia

En el caso de la terapia de protones, la máxima dosis de radiación es depositada justo al alcanzar al tumor, y decrece exponencialmente con el incremento de la profundidad del tejido. Cabe destacar que el ondulamiento del Pico de Bragg será alcanzado dentro del tumor usando el método de exploración de intensidad controlado. Este procedimiento es esencial para la distribución de toda la radiación dañina a través del volumen del tumor y no en otro punto. Los haces de protones con energía de 200 – 250 MeV una baja corriente de 2 nA, son usados en el tratamiento de tumores debido a cuatro propiedades físicas:

1. Estos haces alcanzan su energía máxima hasta el final de su intervalo (el Pico de Bragg).
2. Estos haces penetran al tejido con muy poca energía.
3. Electroimanes pueden ser usados para precisar el enfoque de los haces y el escáner los barre a profundidades variables de penetración, porque las partículas están cargadas; esto permite que todas las partes del tumor sean irradiadas.
4. Esta terapia causa daño insignificante al tejido sano que se encuentra alrededor del tumor, a diferencia de la radioterapia convencional.

Como ya lo mencionamos previamente, alrededor del mundo existen diversos centros y hospitales que tratan el problema del cáncer con terapia de hadrones. El Apéndice A muestra una tabla con las instalaciones para la terapia de protones en funcionamiento junto con las estadísticas de pacientes.

Dado que lo anterior no pudo ser posible sin la ayuda de aceleradores, es de suma importancia abordar este tema, principalmente de aquellos utilizados en la terapia de protones.

2.4. Aceleradores de Partículas

La invención del tubo de rayos catódicos por Karl Ferdinand Braund en el periodo de 1895-1897 fue un importante paso en el desarrollo de los aceleradores de partículas y iones. El tubo de rayos catódicos puede ser considerado como el primer acelerador de partículas que usa una gran diferencia de potencial. Su desarrollo condujo al descubrimiento del electrón por J.J. Thomson en 1897. En 1911, Ernest Rutherford (el padre de la física nuclear) y sus colegas propusieron la idea de que el núcleo atómico estaba rodeado por electrones, lo cual fue un concepto diferente para el modelo propuesto por Thomson.

Existen dos tipos de aceleradores de uso regular, que son:

1. Lineal.
2. Circular.

El acelerador lineal (Linac) fue propuesto en 1924 por el físico Gustav Ising, y fue construido 4 años después por el físico Rolf Wideröe. Es un sistema que permitió la aceleración de partículas en el espacio entre la cavidad consecutiva que fue interconectada por una fuente de oscilación de voltaje. Sin embargo, para alcanzar muy altas energías el acelerador necesitaba ser construido a una distancia > 3 millas.

Los aceleradores circulares fueron llamados betatrones, ciclotrones, sincrociclotrones, sincrotrones, tevatrones y microtrones. Sin embargo, los ciclotrones y sincrotrones han prevalecido como los aceleradores de elección. Estos dos tipos de aceleradores son discutidos con mayor detalle a continuación.

2.5. El Linac y el ciclotrón

Para acelerar partículas cargadas, es necesario usar campos electromagnéticos. La fuerza experimentada por una de estas partículas de carga q que se mueve a una velocidad \mathbf{v} es la Fuerza de Lorentz

$$\mathbf{F} = q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}), \quad (2.1)$$

y nos indica principalmente como la partícula recibe una aceleración que es proporcional a su carga. Los campos eléctricos empujan a la partícula en la dirección del movimiento, mientras que los campos magnéticos curvan la trayectoria de partícula empujándola hacia el centro de una circunferencia cuyo radio dependerá de la magnitud del campo magnético, de la velocidad que posea la partícula en ese momento y de su carga y masa.

El ciclotrón fue inventado en 1932 por Ernest Lawrence. Este acelerador de protones con una frecuencia fija arriba de 1.25 MeV, permitiendo transmutación nuclear. Lawrence recibió el Premio Nobel de Física por sus investigaciones 7 años después. La Universidad de Berkeley reconoció el potencial de esta nueva máquina y construyó un ciclotrón de gran tamaño (5 m de largo) que aceleraba protones a una energía de 20 MeV.

El movimiento de una partícula dentro de un ciclotrón se puede ver como la fuerza actuando en dicha partícula, con una velocidad v en un campo magnético B . Así, se tiene las siguientes características. La dirección es perpendicular al plano (v, B) ; esto puede ser representado por la regla de la mano derecha. La magnitud de la fuerza magnética que actúa sobre la partícula está dada por $f = qvB \sin \phi$, donde f es la fuerza magnética, q es la carga de la partícula en Coulombs, y ϕ es el ángulo entre el vector B y v (este ángulo puede variar de 0 a 180°).

Además, cuando se observa la colisión de partículas protón-protón, por ejemplo, se puede concluir que debido al campo magnético puede curvarse la trayectoria de una partícula, las partículas de altas energías se curvan menos que las partículas con más energía. Debido a que la fuerza magnética depende de la carga de la partícula acelerada, la trayectoria puede curvarse en cada dirección. Si v es perpendicular al B , la igualdad disminuye a $F = qvB$. Sin embargo, la ecuación de Newton da la expresión para la fuerza $F = \text{masa}(m) \times \text{aceleración}(a)$, lo cual significa que para encontrar los remplazos necesarios, las siguientes ecuaciones son usadas para la velocidad y el radio:

$$v = \frac{qBr}{m} \quad \& \quad r = \frac{mv}{qB}. \quad (2.2)$$

Como conocemos v , podemos calcular la aceleración como:

$$a = \frac{v^2}{r}.$$

Sustituyendo el valor de v en la ecuación, la aceleración es obtenida. Debido a que la potencia radiada está dada por $P \propto (q^2 a^2 / c^2)$, donde $P \propto (qB/m)^4 r^2$, puede concluirse que cuanto

menor sea la masa, mayor será la potencia radiada, la cual causa la retracción de las partículas del haz. Así, el electrón irradia más potencia que el protón.

El cálculo de la frecuencia del ciclotrón es directo. Dado que la superficie total es igual a $2\pi r$ en una curva de radio r . Si t se define como el tiempo empleado para recorrer la mitad de la circunferencia, tenemos:

$$v = \frac{\pi r}{t} \Rightarrow t = \frac{\pi r}{v}.$$

Sin embargo, debido a que

$$v = \frac{qBr}{m} \Rightarrow t = \frac{\pi m}{qB}.$$

Así, el tiempo empleado en la trayectoria es el mismo para todas las órbitas, independiente del radio. Debido a que el periodo de una vuelta entera (T) es dos veces lo empleado en la mitad de la curva $T = 2t$, entonces $T = 2\pi m/qB$. Como la frecuencia (ν) es el inverso del periodo, tenemos $\nu = 1/T$, y así $\nu = qB/2\pi m$.

La frecuencia angular se convierte en

$$\omega = 2\pi\nu \Rightarrow \omega = \frac{qB}{m}.$$

Este es el valor obtenido del origen de la *Radio Frecuencia (RF)* para producir la aceleración de una partícula cargada q y masa m , que están sometidos al campo magnético B . Podemos concluir la frecuencia del ciclotrón es directamente proporcional a B e inversamente proporcional a la razón m/q . Así, la partícula con razón más baja a m/q produce un espiral con más vueltas completas (frecuencias altas), siempre que el campo se mantenga constante.

Si un ciclotrón (200 MeV) fuera tan pequeño y económico como un acelerador lineal de 5-20 MeV usado en la radio terapia convencional, entonces más del 90 % de los pacientes podrían ser tratados con un haz de protones. Los aceleradores usados hoy son de gran longitud y costosos, alrededor de 20 M euros para un acelerador de protones y 40 M euros para las instalaciones de un haz de iones de carbono. La instalación de portales agregaría 10-12 M euros al costo. El portal usado en Centro de Terapia de Haz de Iones de Heidelberg (HIT) pesa 670 toneladas y consume 400 kW de potencial. Teniendo en cuenta el gran colisionador de hadrones (LHC) como un todo, el consumo de energía será aproximadamente 120 MW de potencial eléctrico en un pico requerido; la energía almacenada es 11 TJ. En el futuro, es posible que las entradas de los aceleradores sean construidos usando imanes superconductores. Una compañía Belga, IBA, ofrece un ciclotrón superconductor con un diámetro de 6 m, el cual acelera iones de carbono arriba de 400 MeV/u.

Es relevante mencionar que también es posible acelerar protones por medio de una aceleración violenta de electrones en un campo de laser que atrae a los protones detrás de ellos en la superficie posterior del objetivo. Esto crea un espectro continuo de protones. Los cálculos han demostrado que mediante el uso de dos objetivos de forma apropiada, se puede alcanzar una dispersión de energía del 3% puede ser alcanzada. Consideremos un haz con un impulso potente actuando violentamente en un objetivo constituido por una lámina delgada dopada con átomos de hidrógeno. El laser acelera los electrones fuera de la región posterior del blanco, creando un campo eléctrico que favorece la salida de protones del blanco. En un futuro, se espera que las vibraciones del laser con intensidades del rango de $10^{18} - 10^{20}$ W/cm² y vibraciones con duraciones de 30-50 fs sean posibles; esto permitirá una instalación para

tratamiento con protones (instalaciones sencillas) construida basada en la iluminación de un blanco delgado.

En el Capítulo siguiente abordaremos el tema principal de esta tesis, analizaremos la ecuación de Bethe-Bloch, y como ésta, al estar relacionada con la regla de Bragg-Kleeman, nos proporciona un mejor análisis de esta técnica.

Capítulo 3

Obtención de los picos de Bragg

3.1. Regla de Bragg-Kleeman

La física de la radiación por protones se basa en la noción de pérdida de energía de una partícula cargada (haz) al entrar en el tejido. En la *aproximación de continua realentización* (CSDA por sus siglas en inglés), la regla de Bragg-Kleeman [26] proporciona una relación (determinada empíricamente) entre la distancia de penetración R_{CSDA} y la energía del haz incidente E_0 de la forma

$$R_{CSDA} = A \cdot E_0^p, \quad (3.1)$$

donde R_{CSDA} representa al rango en el que la partícula incidente pierde totalmente su energía. Cuando las partículas del haz son cargadas, este rango coincide con la longitud de su trayectoria en el medio. Para protones terapéuticos, se sabe que $p = 1,77$ y $A = 0,0022\text{cm/MeV}^p$ si el medio dispersivo es agua, los cuales son valores aceptables dentro de la literatura especializada en el tema [29].

La CSDA sólo considera la energía transferida de la partícula proyectil (protón, electrón, partícula α) al medio homogéneo (agua) por un frenado o desaceleramiento continuo del movimiento de la partícula. Sin embargo, la ec. (3.1) no considera a la energía residual $E(z)$ o al poder de frenado $dE(z)/dz$ en la posición z . Para encontrar la expresión correspondiente a la energía residual, realizamos en la ec. (3.1) los reemplazos [29]

$$R_{CSDA} \rightarrow z - R_{CSDA}, \quad E_0 \rightarrow E(z), \quad (3.2)$$

y tenemos así la energía residual

$$E(z) = A^{-1/p}(R_{CSDA} - z)^{1/p}. \quad (3.3)$$

Correspondientemente, el poder de frenado es simplemente

$$S(z) = -\frac{dE}{dz} = -p^{-1}A^{-1/p}(R_{CSDA} - z)^{1/p-1}. \quad (3.4)$$

El rango de penetración de la partícula en la posición z es fácil de identificar a partir de la ec. (3.3), en dicha posición la energía residual $E(z)$ se anula, es decir, donde el poder de frenado $S(z)$ diverge, como se muestra en la Fig. 3.1. Por lo tanto, para protones terapéuticos

con rango de energías $150 \ll E_0 \ll 300 \text{ MeV}$, estas partículas depositarán la mayor parte de su energía entre 20 – 90cm, esto, si el medio se considera homogéneo y compuesto es su totalidad por agua.

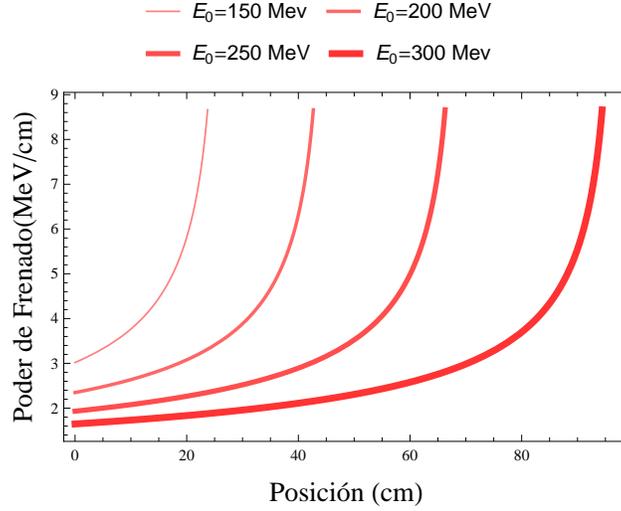


Figura 3.1: Poder de frenado ec. (3.4). Las energías iniciales de las curvas de izquierda (delgada) a derecha (gruesa) son 150, 200, 250 and 300 MeV. En las posiciones z son donde el haz deposita el total de su energía.

La aparición de las divergencias en $S(z)$ surge debido a la suposición de que en un haz de protones, todas las partículas tienen exactamente la misma energía inicial E_0 . En la práctica, un haz siempre consiste en partículas con una apertura finita de las energías iniciales $E_0 \rightarrow E_0 \pm \Delta E_0$ que se propaga aún más debido a las fluctuaciones inducidas por la dispersión, la dispersión inversa y otros procesos estadísticos que tienen lugar en el medio. Todas estas correcciones se pueden tener en cuenta al convolucionar la potencia de frenado en términos de un ancho finito en la forma

$$S(z, \tau) = \int_{-\infty}^{R_{CSDA}} S(u) \frac{1}{\tau \sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{(u-z)^2}{\tau^2}\right) du, \quad (3.5)$$

donde $S(u)$ es, por ejemplo, la expresión dada en la ec. (3.4); bien podría ser cualquier otra expresión conocida para el SP. Aquí, el parámetro de anchura τ en general depende de la energía inicial del haz. En la literatura [29], a menudo se consideran tres casos:

1. $\tau = 0,05 \text{ cm}$ (*Independiente de la energía:* corresponde a un ancho constante, independiente de la energía del haz.)
2. $\tau = 0,01 R_{CSDA}$ (*Inspirado por la Regla de Bragg-Kleman:* el ancho cambia a la misma velocidad en la que la energía se pierde continuamente dentro del tejido a medida que los protones viajan a través de él.)
3. $\tau = \sqrt{\tau_s^2 + \tau_i^2 + \tau_h^2}$ (*Modelo fenomenológico:* donde las contribuciones son tales que τ_s representa la media cuadrática del haz de protones como si fuera monoenergético, mientras que τ_i es la media cuadrática del haz de protones que incide. τ_h , por otro lado,

se refiere al efecto de los protones de retroceso pesados, que participan con energía reducida. Estos parámetros a menudo se ajustan a mediciones experimentales y/o simulaciones numéricas. Una elección favorita, aunque involucrada, de los parámetros está fuera del alcance del presente trabajo y se puede consultar, por ejemplo, en la Ref. [29].)

con

$$\begin{aligned}\tau_i &= \tau_1 R_{CSDA}, \\ \tau_h &= 0,554111 - 0,000585437(E_0 - E_{\text{res}}), \\ \tau_s &= \tau_s(R_{CSDA}) \frac{\exp(zQ_z) - 1}{\exp(Q_z R_{CSDA}) - 1}\end{aligned}\quad (3.6)$$

donde

$$\begin{aligned}\tau_s(R_{CSDA}) &= \sqrt{2} \cdot 0,012703276 \cdot R_{CSDA}^{0,9358} \\ Q_z &= 2,887 \text{ MeV}^{-1} \\ E_{\text{res}} &= 20,12 \text{ MeV}.\end{aligned}\quad (3.7)$$

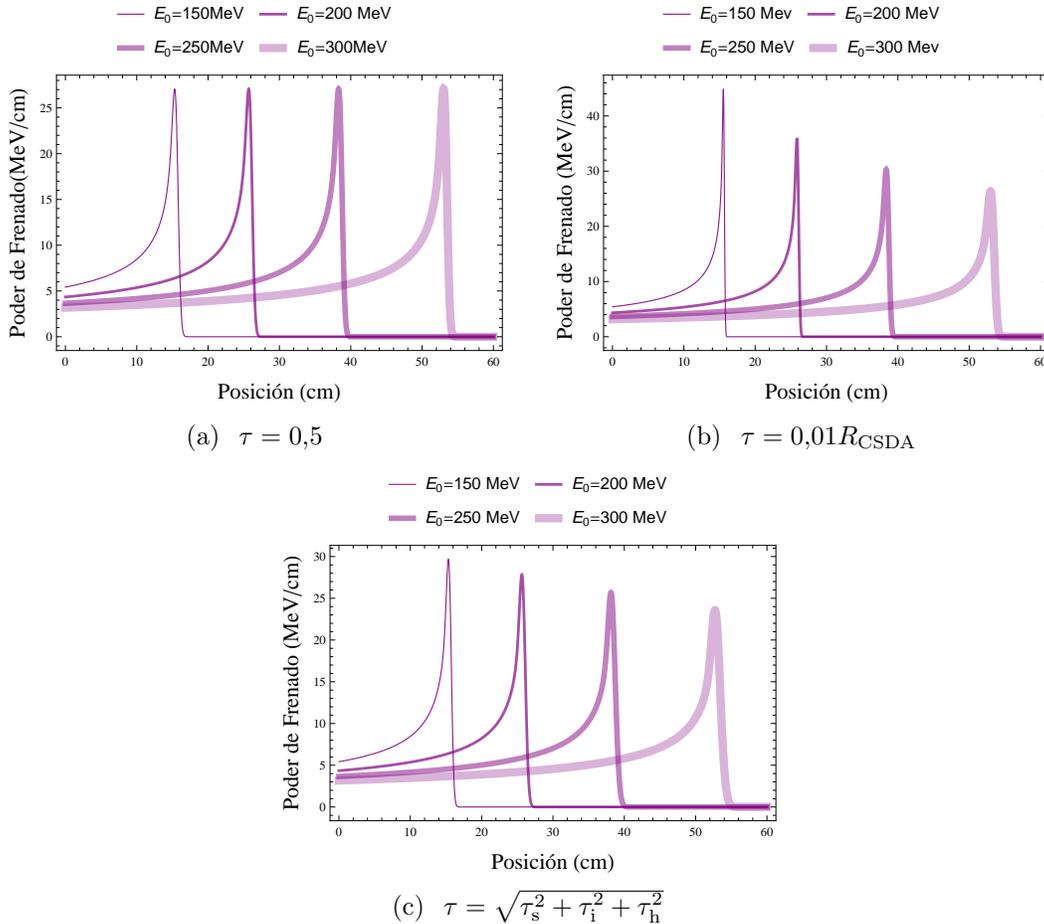


Figura 3.2: Comparación de los picos de Bragg para cada caso de τ , considerando $150 \leq E_0 \leq 300$ MeV para eq. (3.4). (a): Ancho constante; (b): Ancho proporcional a una ley de potencias; (c): Ancho fenomenológico.

Cada uno de los casos anteriores permite observar cuál es el comportamiento de la curva de Bragg variando la τ correspondiente (Fig. 3.2). Estas curvas describen la posición exacta donde el haz depositará la energía total; es decir, dada la energía inicial E_0 , es posible conocer la posición exacta R_{CSDA} donde el haz se encontrará con el tumor.

3.2. Ecuación de Bethe-Bloch

A partir de un tratamiento mecánico-cuántico, Bethe [23, 24] y Bloch [25] desarrollaron la siguiente expresión que cuantifica el poder de frenado (o stopping power [SP de sus siglas en inglés] que indica la pérdida de energía de una partícula cargada con el medio por unidad de longitud del material que atraviesa). Partimos del resultado final del Apéndice A y considerando $N = N_A \rho / A_N$, obtenemos

$$-\left(\frac{dE}{dz}\right) = \frac{K}{v^2} \left[\ln\left(\frac{2mc^2}{E_I}\right) + \ln\left(\frac{\beta^2}{1-\beta^2}\right) - \beta^2 \right], \quad (3.8)$$

con $K = 8\pi Z \rho q^2 e^2 / 2m A_N$ (ver Apéndice B). Tomando en cuenta $v^2 = 2E/M$ y $\beta_I = 4m/ME_I$,

$$-\frac{dE}{dz} = \frac{KM}{2E} \left[\ln(\beta_I E) - \ln\left(1 - \frac{4E}{2Mc^2}\right) - \frac{4E}{2Mc^2} \right]. \quad (3.9)$$

esta ecuación resulta ser la ecuación de Bethe-Bloch (EBB) conocida y con la cual trabajaremos posteriormente.

3.2.1. Integración de la BBE

Previamente mencionamos que la regla de Bragg-Kleeman (BK) no proporciona información sobre la energía residual $E(z)$ y el poder de frenado $-dE/dz$, mientras que la BBE sí hace. Sin embargo, la BBE no proporciona información respecto al rango R_{CSDA} . Para obtener una relación entre estos tres parámetros, es necesario llevar a cabo la integración de la BBE. Partimos de la ec. (3.9), considerando que la energía inicial de protones terapéuticos se satisface $E \ll 2Mc^2$. Esto permite una expansión en serie de Taylor alrededor del punto $x = 0$ del término $\ln(1 - 4x)$, con $x = 4E/2Mc^2$, lo que resulta

$$\ln(1 - 4x) \approx -4x + O(x^2).$$

Lo anterior nos proporciona escribir la ec. (3.9) como

$$-\frac{dE}{dz} = \frac{KM}{2E} \ln(\beta_I E). \quad (3.10)$$

El término logarítmico nos representa un problema al realizar los cálculos, por lo que introducimos la sustitución

$$E(z) = \frac{1}{\beta_I} \exp(-u(z)/2). \quad (3.11)$$

Derivando ec. (3.11) respecto a nuestra variable de posición z , vemos que

$$-\frac{dE}{dz} = \left(\frac{1}{2\beta_I} \right) \exp(-u(z)/2) \frac{du}{dz}, \quad (3.12)$$

de modo que sustituyendo la ec. (3.11) en la ec. (3.10) nos resulta

$$-\frac{dE}{dz} = \frac{kM}{2} \beta_I \left(-\frac{u}{2} \right) \exp(-u(z)/2). \quad (3.13)$$

Ahora, igualamos la ec. (3.12) y la ec. (3.13) e integramos, i.e,

$$\frac{1}{2\beta_I} \exp(-u(z)/2) \frac{du}{dz} = -\frac{KM\beta_I}{4} \frac{u}{\exp(-u(z)/2)} \quad (3.14)$$

$$\frac{e^{-u}}{u} du = -\frac{KM\beta_I^2}{2} dz \quad (3.15)$$

$$\int_{u_i}^{u_f} \frac{e^{-u}}{u} du = -\frac{KM\beta_I^2}{2} \int_{z_i}^{z_f} dz. \quad (3.16)$$

Necesitamos analizar el comportamiento de los límites de (3.16) basados en el comportamiento de hadrón-terapia:

1. Nuestra posición inicial z_i será considerada en $z = 0$, ya que iniciamos a radiar desde el inicio de cuerpo humano, y $z_f = z_{max} \equiv R_{CSDA}$, que es la posición donde el haz se detendrá.
2. Nuestra energía inicial la consideraremos $E_i = E_0$ y como en hadrón-terapia el haz alacanza su energía máxima en el punto exacto donde se localiza el tumor, así $E_f = 0$.

De la ec. (3.11) despejamos u y obtenemos

$$\beta_I E = e^{-u/2}, \quad (3.17)$$

$$\ln(\beta_I E) = -u/2, \quad (3.18)$$

$$u = -2 \ln(\beta_I E). \quad (3.19)$$

Resultando nuestros nuevos límites de integración,

$$\begin{aligned} E_i = E_0 &\Rightarrow u_i = -2 \ln(\beta_I E_0), \\ E_f = 0 &\Rightarrow u_f \rightarrow \infty. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Sustituimos la ec. (3.20) en la ec. (3.16)

$$\int_{-2 \ln(\beta_I E_0)}^{\infty} \frac{e^{-u}}{u} du = -\frac{KM\beta_I^2}{2} \int_0^{R_{CSDA}} dz. \quad (3.21)$$

Analizamos la ec. (3.21) por separado

$$\int_{-2 \ln(\beta_I E_0)}^{\infty} \frac{e^{-u}}{u} du. \quad (3.22)$$

La ec. (3.22) tiene la forma de la función *integral exponencial* $E_i(x)$ (ver Apéndice C), por lo que

$$\int_{-2\ln(\beta_I E_0)}^{\infty} \frac{e^{-u}}{u} du = -E_i(2\ln(\beta_I E_0)). \quad (3.23)$$

Del lado derecho, la integración es directa, por lo que, juntando los resultados, tenemos

$$E_i(2\ln(\beta_I E_0)) = \frac{KM\beta_I^2}{2} R_{CSDA}. \quad (3.24)$$

Podemos simplificar la ec. (3.24) en términos de funciones elementales aproximando $E_i(x)$ como en el Apéndice C. Observando la ec. (3.22), podemos notar que esta integral se puede expresar como una función del tipo *Gamma incompleta* (ver Apéndice C) $\Gamma(0, -x)$ con $x = 2\ln(\beta_I E_0)$. Entonces, el lado izquierdo de la ec. (3.22) se puede escribir como

$$E_i(2\ln(\beta_I E_0)) = -\frac{\exp(2\ln(\beta_I E_0))}{1 - 2\ln(\beta_I E_0)}. \quad (3.25)$$

Así, la ec.(3.24) nos resulta de la forma

$$\frac{\exp(2\ln(\beta_I E_0))}{1 - 2\ln(\beta_I E_0)} = -\frac{KM\beta_I^2}{2} R_{CSDA}, \quad (3.26)$$

expresión que relaciona la energía inicial E_0 del haz con la distancia R_{CSDA} .

La ec. (3.26) resulta la generalización de la ec. (3.1) para una partícula cargada que es gobernada por la dispersión de Rutherford. Notemos que, si la ec. (3.26) se sustituye en la ec. (3.4), las curvas obtenidas mostrarán asíntotas (los ceros de la ecuación) en la posición z donde el haz depositará su energía (Fig. 3.1). Sin embargo, de esta manera no es posible observar un buen comportamiento del haz. Es por ello que es necesaria realizar la convolución en la ec. (3.5) para llevar a cabo nuestro análisis.

3.2.2. Ajuste exponencial a la BBE

Debido a que la ec. (3.9) no depende explícitamente de la posición z , es necesario expresar la energía inicial E_0 como una serie de potencias dependiente del rango R_{CSDA} y remplazar $R_{CSDA} \rightarrow z - R_{CSDA}$, así como $E_0 \rightarrow E(z)$ [29], obteniendo

$$E_0 = R_{CSDA} \sum_{k=1}^N c_k \exp(-\lambda_k R_{CSDA}), \quad (3.27)$$

$$E(z) = (R_{CSDA} - z) \sum_{k=1}^N c_k \exp(-\lambda_k (R_{CSDA} - z)).$$

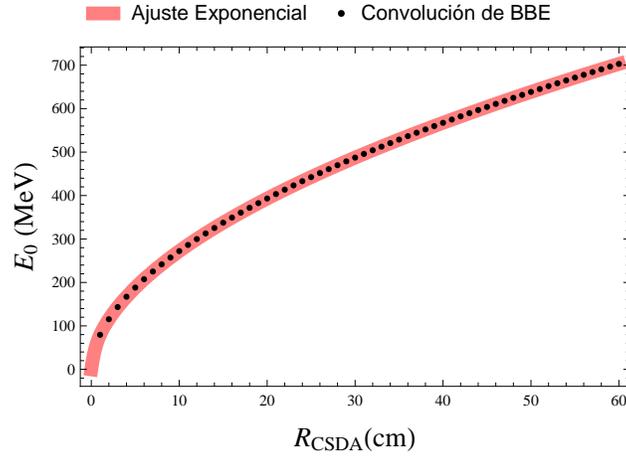


Figura 3.3: Comparación entre la ec. (3.9) y el ajuste exponencial de la ec. (3.28).

El poder de frenado está determinado por $-dE/dz$ y produce la siguiente expresión (para protones terapéuticos, se obtiene una precisión muy alta mediante la restricción a $N = 5$ [consulte el Apéndice C Tabla. (C.1) y la Fig. 3.3]):

$$S(z) = \sum_{k=1}^N c_k [1 + (z - R_{CSDA})\lambda_k] \exp[-\lambda_k(R_{CSDA} - z)]. \quad (3.28)$$

donde R_{CSDA} es la expresión en la ec. (3.26). Así, es posible considerar una representación de la BBE en términos de la energía residual $E(z)$, y obtener los esperados picos de Bragg (Fig. 3.4).

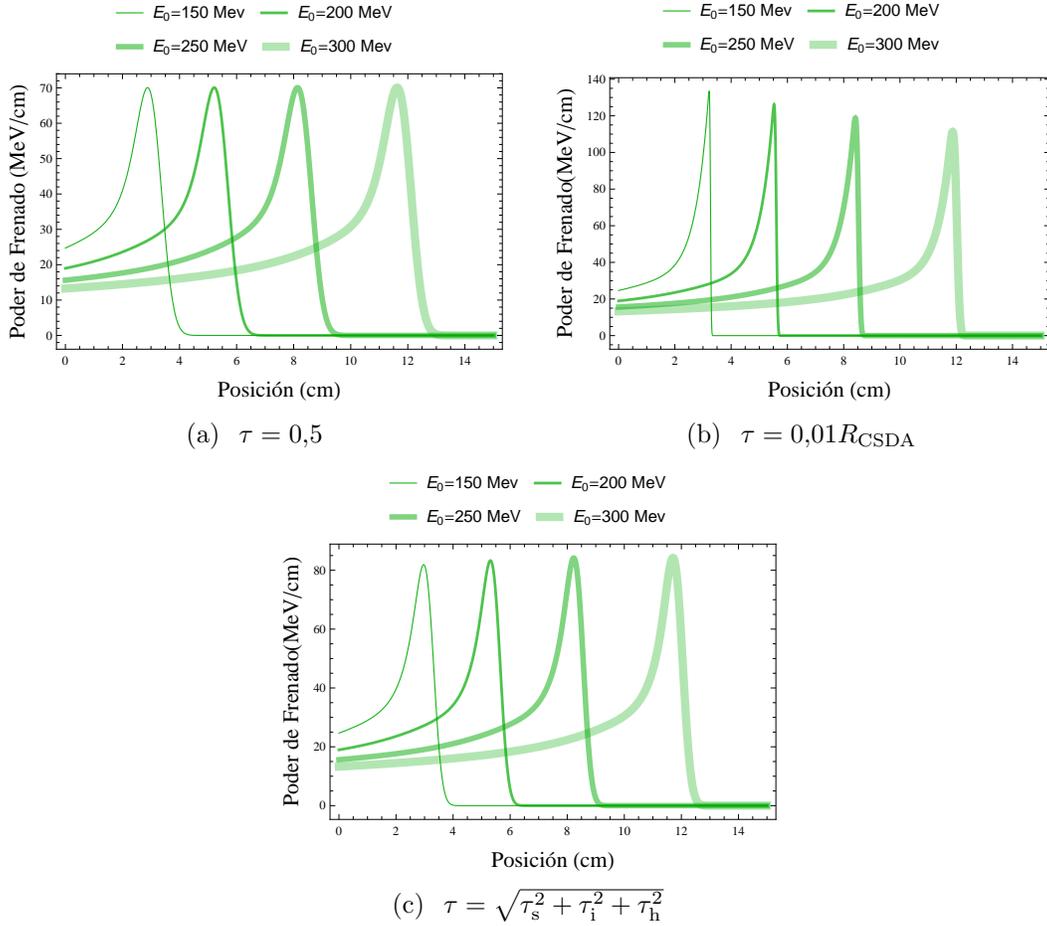


Figura 3.4: Comparación de los picos de Bragg para cada caso de τ , considerando $150 \leq E_0 \leq 300$ MeV para eq. (3.28). (a): Ancho constante; (b): Ancho proporcional a una serie de potencias; (c): Ancho fenomenológico.

En la Fig.3.4, mostramos diferentes curvas de Bragg para cada modelo del parámetro de anchura, τ , considerados previamente. Estas curvas describen la posición a la cual el haz depositará el total de su energía. Así, dada la energía inicial E_0 , es posible conocer la posición exacta en la cual el tumor es localizado, o bien, la máxima distancia de penetración R_{CSDA} . Sin embargo, en casos médicos reales, se conoce dónde se localiza el tumor y el problema, ahora, consiste en determinar la energía inicial necesaria para penetrar al tejido e irradiar al tumor en el punto exacto. Para esto propósitos, recurriremos a métodos de inteligencia artificial, particularmente, algoritmos de red neuronal artificial [ANN (por sus siglas en inglés)] como herramienta para resolver este problema. Para el entrenamiento de la ANN, se generaron mil curvas de Bragg para cada uno de los tres casos del parámetro de anchura y con variaciones de la energía de $\Delta = 0,25$ MeV, para energías iniciales $50 \ll E_0 \ll 300$ MeV. En el siguiente capítulo abordaremos con más detalle la estructura de la ANN implementada para nuestro análisis, previamente haciendo mención del funcionamiento de una ANN y las características necesarias para poder hacer uso de ellas.

Capítulo 4

Redes Neuronales Artificiales

En este capítulo abordaremos la estructura de una ANN. Principalmente explicaremos los pasos elementales para llevar a cabo su construcción. Hablaremos su funcionamiento dentro de varios problemas, así como también, explicaremos la motivación de emparentar inteligencia artificial con un problema físico, tal como la proton-terapia. Haciendo un previo ejemplo, con el que esperamos la idea de una ANN quede más clara.

4.1. ¿Qué es una Red Neuronal Artificial?

Las redes neuronales artificiales (o *ANN*, por sus siglas en inglés) son un modelo computacional basado en un gran conjunto de neuronas artificiales (o neuronas simples), las cuales se comportan de manera análoga a las neuronas biológicas. La información de entrada (inputs) atraviesa la ANN, proceso mediante el cual dicha información es sometida a diversas operaciones, para posteriormente producir valores de salida (outputs). Cada neurona artificial está conectada con otra a través de enlaces, en los cuales, la información de la neurona anterior es multiplicada o modificada por un valor de peso, w . Dichos pesos, permiten incrementar o inhibir el estado de activación de la neurona vecina, mediante una función limitadora o umbral, que impone un límite que se debe sobrepasar antes de la propagación a la siguiente neurona, dicha función se conoce como función de activación.

Los sistemas ANN aprenden y se forman a sí mismos mediante cierto entremamamiento, en lugar de ser programados explícitamente, y cuya implementación ayuda en soluciones a ciertos problemas que para la programación convencional resulta complicado encontrar. Para realizar este aprendizaje automático, normalmente, se intenta minimizar una función de pérdida que evalúa la red en su totalidad. Los valores de los pesos de las neuronas se van actualizando buscando reducir el valor de la función de pérdida. Este proceso se realiza mediante la *propagación hacia atrás* (o BP, por sus siglas en inglés).

4.1.1. Propagación hacia atrás

BP emplea un ciclo de propagación; una vez que se ha aplicado un patrón a los datos de entrada de la red como estímulo, éste se propaga desde la primera capa a través de las capas siguientes de la red, hasta generar un dato de salida. La señal de salida se compara con la salida deseada u objetivo (target) y se calcula una señal de error para cada uno de

los datos de salida. Así, las salidas de error se propagan hacia atrás, partiendo de la capa de salida, hacia todas las neuronas de la capa oculta (hidden) que contribuyen directamente a la salida. Sin embargo, las neuronas de la capa oculta solo reciben una fracción de la señal total del error, basándose aproximadamente en la contribución relativa que haya aportado cada neurona a la salida original. Este proceso se repite, capa por capa, hasta que todas las neuronas de la red hayan recibido una señal de error que describa su contribución relativa al error total. La importancia de este proceso consiste en que, a medida que se entrena la red, las neuronas de las capas intermedias se organizan a sí mismas de tal modo que las distintas neuronas aprenden a reconocer distintas características del espacio total de entrada. Después del entrenamiento, cuando se les presente un patrón arbitrario de entrada que contenga ruido o que esté incompleto, las neuronas de la capa oculta de la red responde con una salida activa si la nueva entrada contiene un patrón que se asemeje a aquella característica que las neuronas individuales hayan aprendido a reconocer durante su entrenamiento.

Los algoritmos en aprendizaje automático pueden ser clasificados en dos categorías: supervisados y no supervisados. Los algoritmos en aprendizaje supervisado, en los cuales nos centraremos, son usados para construir modelos que generalmente predicen ciertos valores deseados. Para ello, los algoritmos supervisados requieren que se especifiquen los valores del output o target que se asocian a ciertos valores del input. El conocer los valores de salida deseados permite determinar la calidad de la aproximación del modelo obtenido por el algoritmo. El algoritmo de propagación hacia atrás se muestra a continuación.

4.1.2. Algoritmo de propagación hacia atrás

Considerando que tenemos una red que está constituida por una capa de entrada, una capa oculta y una capa de salida, como se muestra en la Fig. 4.1:

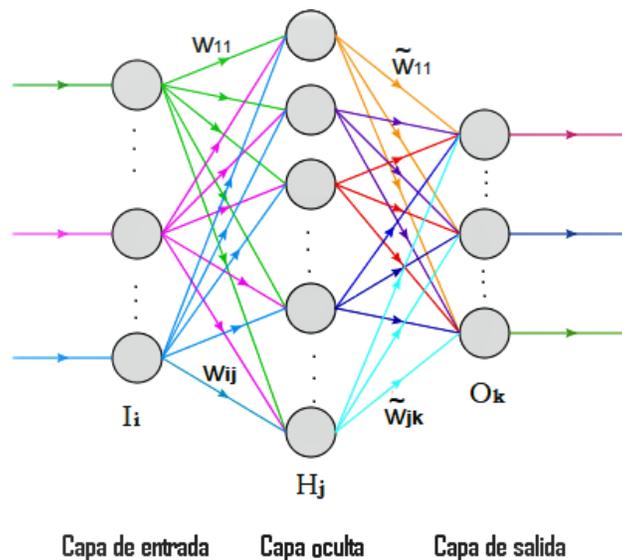


Figura 4.1: Estructura de una ANN.

Para iniciar el entrenamiento de la red, se le presenta un patrón de entrenamiento, compuesto por l – ejemplos, cada ejemplo tiene i – componentes, los cuales pueden expresarse

con el vector $\mathbf{I}_i = (I_{i,1}, I_{i,2}, \dots, I_{i,i})^T$.

Una vez presentado a la red el patrón de entrenamiento, inicia la retroalimentación. Dicho patrón de entrenamiento se propaga a través de las conexiones existentes, o pesos w_{ij} , produciendo una entrada neta α_1 en cada una de las neuronas de la capa oculta. La entrada neta de la j -ésima neurona de la capa oculta, debido a la presencia del patrón de entrenamiento entrante, está dada por

$$\alpha_1 = \sum_i I_i w_{ij}, \quad (4.1)$$

donde, w_{ij} representa el peso de la componente i de la capa de entrada con la componente j de la capa oculta. La información transmitida de la capa de entrada a la capa oculta está dada por una función de activación, o de transferencia $f(x)$,

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp(-x)}, \quad (4.2)$$

en la cual $x = \alpha_1$ o bien la entrada neta de la información transmitida de capa a capa. La característica importante de la función de activación es que proporciona una transición suave como valores de entrada de cambio, es decir, un pequeño cambio en la entrada produce un pequeño cambio en la producción de salida, por lo que, la información que cada neurona de la capa oculta posee, está representada como,

$$H_j = f(\alpha_1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha_1)}. \quad (4.3)$$

La propagación de la información de la capa oculta a la capa de salida se da de igual forma, salvo que las conexiones entre dichas neuronas son dadas por los pesos \tilde{w}_{jk} , produciendo ahora la entrada neta α_2 en cada una de las neuronas de la capa de salida. Así, la entrada neta de la k -ésima neurona de la capa de salida debida a la información propagada por las neuronas ocultas, está dada por

$$\alpha_2 = \sum_j H_j \tilde{w}_{jk}, \quad (4.4)$$

donde, \tilde{w}_{jk} representa el peso de la componente j de la capa oculta con la componente k de la capa de salida. La información transmitida de la capa oculta está entonces dada por

$$O_k = f(\alpha_2) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha_2)}. \quad (4.5)$$

La salida de la red de cada neurona O_k se compara con la salida deseada u objetivo T_k , para posteriormente calcular el error por unidad $e_k = (T_k - O_k)$. Así, el error debido a cada patrón dado por

$$E = \frac{1}{2} \sum_k (T_k - O_k)^2. \quad (4.6)$$

Este proceso se repite para el número total de patrones de entrenamiento l . Para un proceso de aprendizaje exitoso el objetivo del algoritmo es actualizar todos los pesos y ganancias de la red minimizando el error total E . Un método general para minimizar el error es el

actualizar los parámetros de manera iterativa. El valor nuevo de los parámetros se calcula al sumar un incremento Δw al valor actual:

$$\begin{aligned} w^{n+1} &= w^n + \Delta w \\ &= w^n + \eta \frac{\partial E}{\partial w}, \end{aligned} \quad (4.7)$$

donde $0 < \eta < 1$ se denomina *factor de aprendizaje* y n es el número de iteración.

La variación de los pesos \tilde{w}_{jk} está dada por,

$$\frac{\partial E}{\partial \tilde{w}_{jk}} = \frac{\partial}{\partial \tilde{w}_{jk}} \left[\frac{1}{2} \sum_l (T_l - O_l)^2 \right] = - \sum_l (T_l - O_l) \frac{\partial O_l}{\partial \tilde{w}_{jk}}, \quad (4.8)$$

pero,

$$\begin{aligned} \frac{\partial O_l}{\partial \tilde{w}_{jk}} &= \frac{\partial}{\partial \tilde{w}_{jk}} \left[f \left(\sum_m H_m \tilde{w}_{ml} \right) \right] \\ &= O_l(1 - O_l) \sum_m H_m \frac{\partial \tilde{w}_{ml}}{\partial \tilde{w}_{jk}} \\ &= O_l(1 - O_l) \sum_m H_m \delta_{mj} \delta_{lk} \\ &= O_l(1 - O_l) H_j \delta_{lk}, \end{aligned} \quad (4.9)$$

así que,

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial \tilde{w}_{jk}} &= - \sum_l O_l (T_l - O_l) (1 - O_l) H_j \delta_{lk} \\ &= O_k (1 - O_k) (O_k - T_k) H_j. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Por otro lado, la variación de los pesos w_{ij} , que conectan las neuronas de la capa de entrada con las neuronas de la capa oculta está dado por:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}} = \frac{\partial}{\partial w_{ij}} \left[\frac{1}{2} \sum_k (T_k - O_k)^2 \right] = - \sum_k (T_k - O_k) \frac{\partial O_k}{\partial w_{ij}}, \quad (4.11)$$

pero,

$$\begin{aligned} \frac{\partial O_k}{\partial w_{ij}} &= \frac{\partial}{\partial w_{ij}} \left[f \left(\sum_l H_l \tilde{w}_{lk} \right) \right] \\ &= O_k(1 - O_k) \sum_l \tilde{w}_{lk} \frac{\partial H_l}{\partial w_{ij}}, \end{aligned} \quad (4.12)$$

donde,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H_l}{\partial w_{ij}} &= \frac{\partial}{\partial w_{ij}} \left[f \left(\sum_m I_m w_{ml} \right) \right] \\
&= H_l(1 - H_l) \frac{\partial}{\partial w_{ij}} \sum_m I_m w_{ml} \\
&= H_l(1 - H_l) \sum_m I_m \delta_{mi} \delta_{lj} \\
&= H_l(1 - H_l) \delta_{lj} I_i.
\end{aligned} \tag{4.13}$$

Entonces,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial O_k}{\partial w_{ij}} &= O_k(1 - O_k) \sum_l \tilde{w}_{lk} H_l(1 - H_l) \delta_{lj} I_i \\
&= O_k(1 - O_k) I_i \tilde{w}_{jk} H_j(1 - H_j).
\end{aligned} \tag{4.14}$$

Por lo tanto,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial E}{\partial w_{ij}} &= - \sum_k O_k H_j (T_k - O_k) (1 - O_k) (1 - H_j) I_i \tilde{w}_{jk} \\
&= I_i H_j (1 - H_j) \sum_k O_k (O_k - T_k) (1 - O_k) \tilde{w}_{jk}.
\end{aligned} \tag{4.15}$$

Cabe destacar que existen diversos modelos de aprendizaje con los que la ANN puede ser entrenada. A continuacion hablaremos con más detalle sobre algunos de ellos.

4.2. Reconocimiento de patrones

En los últimos años, la computación neural ha emergido como una tecnología práctica, con aplicaciones exitosas en muchos campos. La mayoría de estas aplicaciones están relacionadas con problemas en el reconocimiento de patrones.

El término reconocimiento de patrones [44] abarca una amplia gama de problemas de procesamiento de información de gran importancia práctica, desde el reconocimiento de voz y la clasificación de caracteres escritos a mano, hasta la detección de fallas en maquinaria y el diagnóstico médico. A menudo, estos son problemas que muchos humanos resuelven de una manera aparentemente sin esfuerzo. Sin embargo, su solución con computadoras ha resultado, en muchos casos, extremadamente difícil. Para tener la mejor oportunidad de desarrollar soluciones efectivas, es importante adoptar un enfoque de principios basado en conceptos teóricos sólidos.

4.2.1. Clasificación y regresión

El objetivo principal de una ANN es el análisis de datos para así extraer conocimiento. Este conocimiento puede ser en forma de reglas, relaciones, patrones, o en general, modelos; es

decir, existen diferentes técnicas para la construcción de modelos que permitan clasificar o predecir datos futuros.

Nuestro análisis de datos se centra en un problema de clasificación. Sin embargo existen muchas otras tareas de reconocimientos de patrones, tales como los problemas de regresión.

La meta de los problemas de clasificación es desarrollar un algoritmo que asigne cualquier imagen, representada por un vector x , a alguna de las clases, que indicaremos como C_k , donde k indica el número de clases. Supongamos que se nos proporciona una gran cantidad de ejemplos de imágenes correspondientes a C_k y C_{k-1} , las cuales han sido clasificadas por un humano. Dicha recopilación se denomina un conjunto de datos.

La recopilación de conjuntos de datos de ejemplos permite determinar de manera adecuada de un mapeo requerido. Por lo tanto, el mapeo se modela en términos de alguna función matemática que contiene una serie de parámetros ajustables, cuyos valores se determinan con la ayuda de los datos recopilados. Podemos escribir tales funciones en la forma [44]

$$y_k = y_k(x; w), \quad (4.16)$$

donde w denota el vector de parámetros. Un modelo ANN, del tipo considerado en esta tesis, se puede estimar simplemente como una opción particular para el conjunto de funciones $y_k(x; w)$. En este caso, los parámetros que comprenden a w a menudo se denominan *pesos*.

La importancia de las ANN es que ofrecen un marco muy poderoso y muy general para representar mapeos no lineales de varias variables de entrada a varias variables de salida, donde la forma del mapeo se rige, que como ya mencionamos, por una serie de parámetros ajustables. El proceso de determinación de los valores para estos parámetros sobre la base del conjunto de datos se denomina aprendizaje o entrenamiento, y por esta razón, el conjunto de datos de los ejemplos generalmente se denomina conjunto de entrenamiento. Así, en los problemas de clasificación, la tarea es asignar nuevos inputs a una de varias clases o categorías discretas. En seguida mostramos un ejemplo de un clasificador en ANN, para ilustrar con mayor claridad lo antes mencionado.

4.2.2. Ejemplo ilustrativo: clasificador

Consideremos el siguiente problema, distinguir los números escritos mano de los caracteres **1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 0**. Las imágenes de los dígitos escritos a mano pueden ser capturados por una cámara o escaneados, para posteriormente entrenar a la ANN. Con la ayuda de un algoritmo podemos distinguir lo más posible entre los diez caracteres. Cada dígito lo podemos acomodar un arreglo de pixeles. Cada uno de ellos tiene asociado un valor, el cual denotamos por \mathbf{I} , matriz cuyos componentes son descritos como,

$$\mathbf{I} = \begin{bmatrix} I_{1,1} & I_{1,2} & \cdots & I_{1,d} \\ I_{2,1} & I_{2,2} & \cdots & I_{2,d} \\ I_{3,1} & I_{3,2} & \cdots & I_{3,d} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ I_{l,1} & I_{l,2} & \cdots & I_{l,d} \end{bmatrix}. \quad (4.17)$$

Así, el vector de entrada, para cada input, es descrito como $\mathbf{I}_i = (I_{i,1}, I_{i,2}, \dots, I_{i,d})^T$, con $0 \leq I_{i,d} \leq 1$ y d el número total de inputs, l el ejemplo e i la entrada, con el sueríndice T representando la transpuesta de dicho vector.

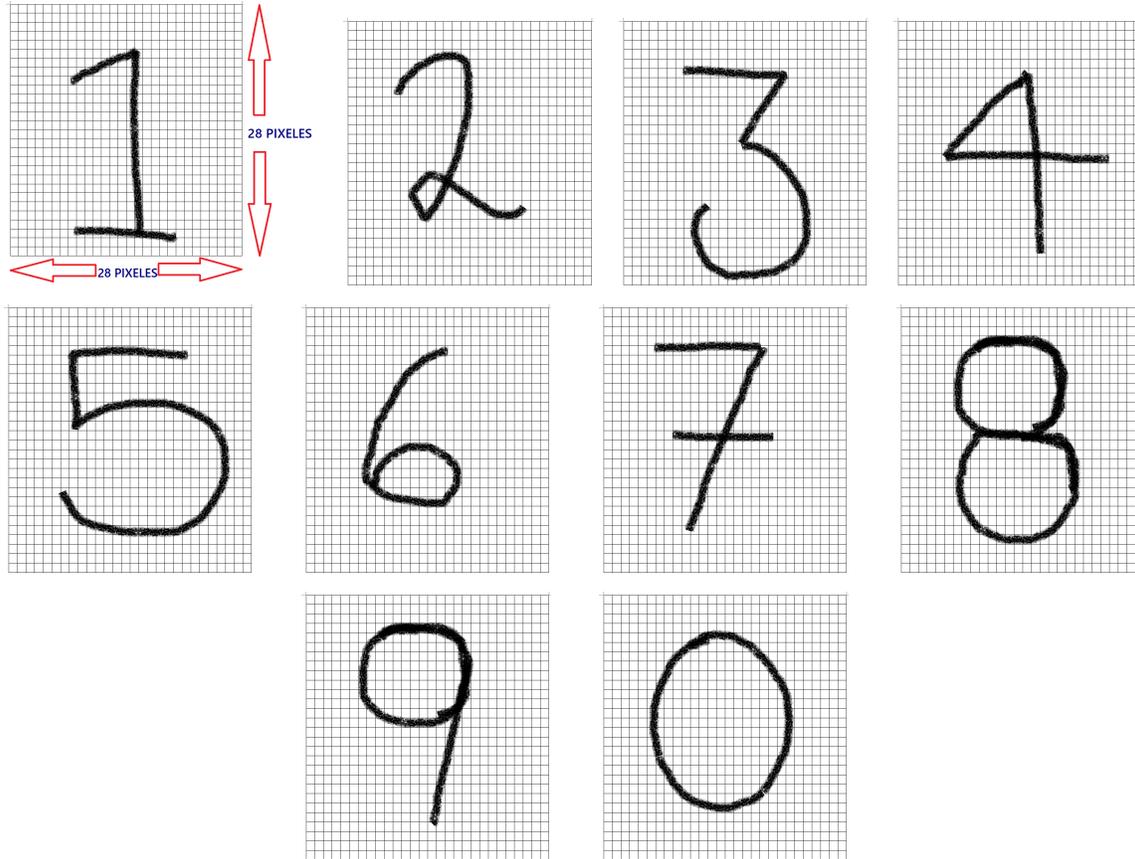


Figura 4.2: Ejemplo de los dígitos escritos a mano que representan con gran fidelidad las imágenes procesadas y utilizadas para el entrenamineto de nuestra ANN. Cada uno de los carecteres se encunetra confinado en un arreglo de 28 pixeles.

La meta de este problema clasificador es desarrollar un algoritmo con cual podamos asignar cualquier imagen, repretada por un vector \mathbf{I}_i , alguna de las diez clases, las cuales denotams como C_k , donde $k = 1, 2, \dots, 10$. Así, la clase C_1 corresponde al caracter **1**, C_2 al caracter **2** y así sucesivamente, hasta llegar a C_{10} correspondinete al caracter **0**. De una base de datos publica, MNIST [40], obtuvimos los ejemplos de dígitos escritos a mano, para posteriormente entrenar nuestra ANN. Dicha base de datos contiene un set de entrenamiento de 6 mil ejemplos y un set de prueba con 10 mil ejemplos. Los dígitos se encuentran en un arreglo de 28×28 pixeles (Fig. 4.2), es decir, contaremos con 784 inputs; las celdas por las que el dígito pase son consideradas como inputs activos y tienen como valor 1. Así, las celdas que permanezcan fuera del alcance de los bordes del dígito son catalogadas como inputs nulos y tienen un valor 0. Por ejemplo, el vector perteneciente al dígito **7** confinado en dicho arreglo, 28×28 tienen las siguientes entradas,

$$\begin{aligned} \mathbf{I}_7 &= (I_{7,1}, I_{7,2}, I_{7,3}, \dots, I_{7,784})^T \\ &= (v_{7,1}, v_{7,2}, v_{7,3}, \dots, v_{7,28})^T, \end{aligned} \quad (4.18)$$

donde los vectores

$$v_{7,1} = v_{7,2} = v_{7,3} = v_{7,25} = v_{7,26} = v_{7,27} = v_{7,28} = \mathbf{0}_{28}, \quad (4.19)$$

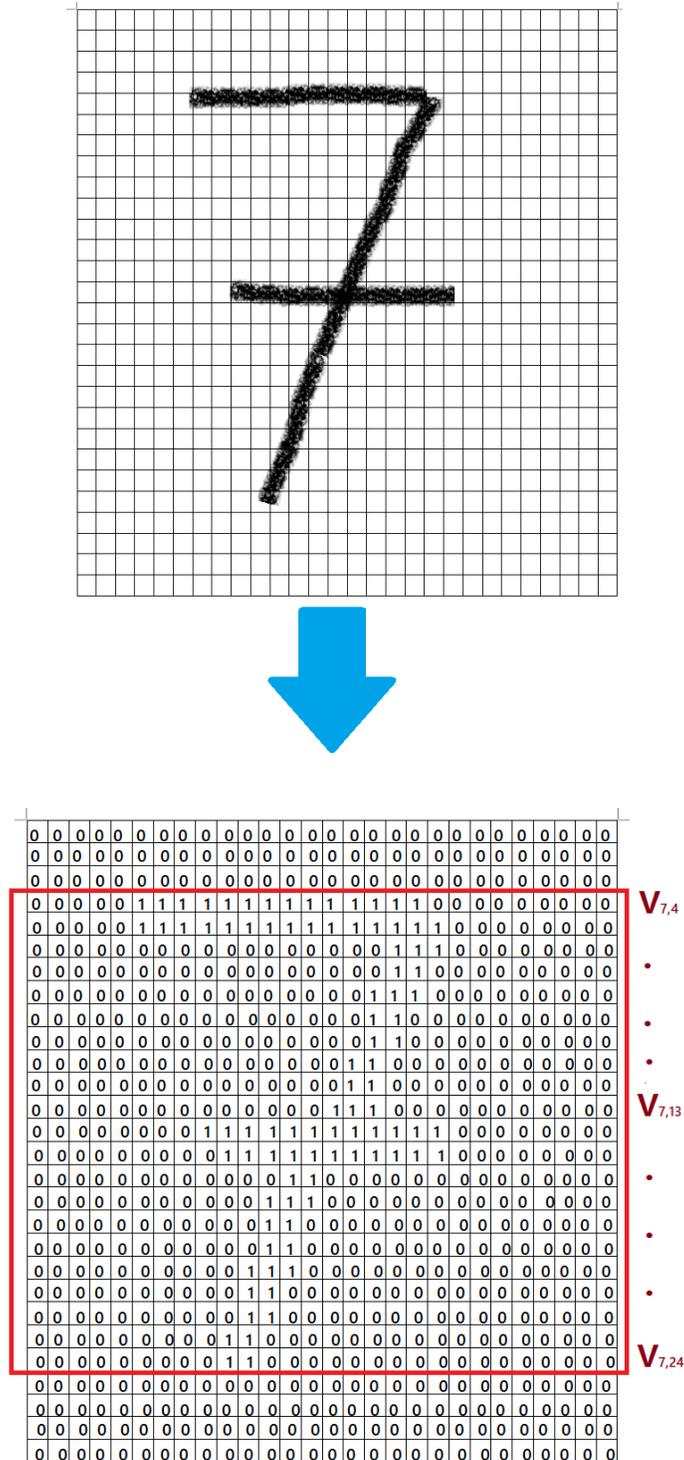


Figura 4.3: Representación del valor de los pixeles, según el lugar ocupado por el dígito, expresados en vectores de 28 entradas cada uno.

es decir, representan vectores nulos de 28 entradas cada uno. Por otro lado, los vectores con entradas distintas de cero son aquellos cuyos bordes del dígito atraviesan los pixeles pertenecientes a cada vector (Fig. 4.3),

$$\begin{aligned}
v_{7,4} &= (0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,5} &= (0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,6} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,7} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,8} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,9} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,10} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,11} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,12} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,13} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,14} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,15} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,16} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,17} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,18} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,19} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,20} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,21} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,22} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,23} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
v_{7,24} &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0).
\end{aligned} \tag{4.20}$$

En general, las información de entrada de los inputs son dada por el vector

$$I_i = (v_{l,1}, v_{l,2}, \dots, v_{l,i})^T, \tag{4.21}$$

donde, para este ejemplo, $0 \leq l \leq 10$, $1 \leq i \leq 28$, y $1 \leq d \leq 784$. Esta información se ingresa a cada una de las neuronas de entrada, y posteriormente procesada para poder pasar información a las neuronas que se encuentran en la capa oculta mediante la ec. (4.3), donde la $w_{i,j} = cte$ que es proporcionada de manera aleatoria dentro del código. Posteriormente se lleva a cabo cada uno de los pasos del *algoritmo de propagación hacia atrás*, considerando $1 \leq j \leq 50$ y $1 \leq k \leq 10$. Para comprobar que nuestro ANN funciona de manera exitosa, vemos el comportamiento del error a través de una gráfica que nos permite intrpretar como dicha función se comporta según el número de iteraciones, como se puede observar en la Fig. 4.4. Conforme vamos avanzando en las iteraciones o bien conforme vamos haciendo que el número de propagaciones incremente, el error que arrojan cada una de ellas disminuye. En resumen, conforme más iteraciones hagamos, tenemos una disminución en el error de entrenamiento de nuestra ANN. Esto nos permite obter una precisión del 93 % para nuestro set de prueba.

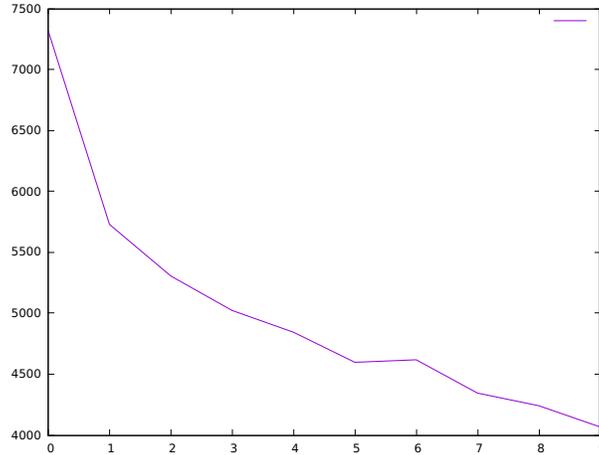


Figura 4.4: Error de ejemplos clasificados vs iteraciones.

Ahora, podemos pasar a nuestro problema de interés, la clasificación de los picos de Bragg para conocer con mayor certeza con cuánta energía debemos radiar un tumor cancerígeno según la posición en la que se encuentre, lo cual abordaremos en la siguiente sección.

4.3. Aplicación de las ANN en Proton-Terapia

Para llevar a cabo el análisis de los datos de simulación, implementamos una prealimentación supervisada a la ANN con un algoritmo de aprendizaje en el que los cambios de peso dependen de la totalidad del conjunto de datos (entrenamiento), definiendo una función de costo global. Los ejemplos se utilizan repetidamente hasta que se logra la minimización de esta función de costo; a esto se le denomina aprendizaje *fuera de línea* y el aprendizaje se realiza con el método de propagación hacia atrás [43, 44].

La red es entrenada para clasificar los patrones de entrada de acuerdo a la energía inicial simulada, E_0 , del haz, a diferencia del clasificador de dígitos, que nos indicaba si acertamos a la clase deseada, es decir, nos proporcionaba que tan cercanos a dicha clase nos encontrábamos. Sin embargo, en este problema, nuestro clasificador nos proporciona la clase a la que pertenece cada pico de Bragg que le preguntemos, es decir, nos brinda una vecindad de energías posibles y válidas con las cuales podemos irradiar al objetivo.

Etiquetamos las simulaciones en un total de C clases, donde cada clase tiene la misma cantidad de simulaciones o patrones. En lugar de utilizar un enfoque de *clasificación ficticia* k , utilizamos un enfoque de salida multiclase [36, 37], que es conveniente para disminuir el costo computacional del aprendizaje, a cambio de una ligera disminución en el número de patrones clasificados correctamente. Es decir, a medida que el número de clases aumenta, la calidad de predicción de la red decrece, pero de igual manera el error clasificación. Por el contrario, si se mantiene un número mínimo de clases, la calidad de predicción aumenta de manera existosa, generando hasta el 100% de los ejemplos correctamente. Esto provocaría que el error de clasificación aumente, ya que podríamos provocar un sobre entrenamiento de la red, ocasionando que los nuevos datos que se presenten se encuentren fuera del alcance de las predicciones de la red.

Nuestra ANN se considera un problema de clasificación utilizando una estructura de una capa de entrada, una capa oculta y una capa de salida; dicha red fue programada en FORTRAN. La capa de entrada consta de mil neuronas y consiste en una versión reducida de las curvas originales (Fig. 4.5), es decir, elegimos unicamente el 10% del total de los puntos de cada curva, para así, reducir el tiempo computacional de entrenamiento. También, se incluyeron para cada simulación, el patrón de entrada $I = E_0(z)$, con $z = 0,6i$ para $1 \leq i \leq 100$. Cada patrón de entrada fue escalado de acuerdo al máximo valor en los datos de entrada como $\hat{I} = I/\max(I)$, para que así, el valor de salida se encuentre dentro del intervalo esperado de la función de activación.

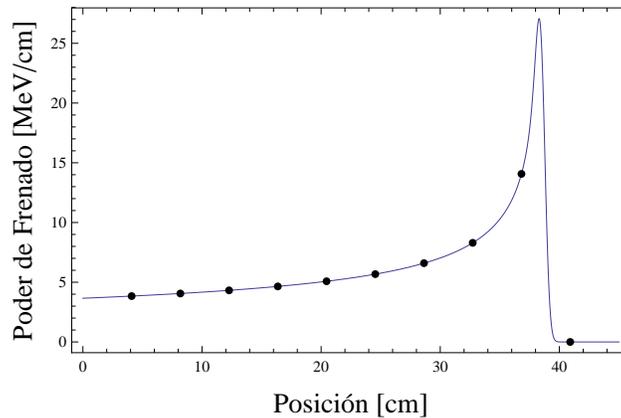


Figura 4.5: Curva de Bragg con el 10% de sus puntos utilizado para el entrenamiento de la ANN.

Consideramos diferentes números de neuronas en la capa oculta, de tal forma que los valores elegidos eran igual a 2^j , con $2 \leq j \leq 6$, dado que esta estructura seleccionada tiene el mejor rendimiento durante el entrenamiento.

Finalmente, la capa de salida tiene unicamente una neurona y el valor obtenido se asocia con la clase a la que pertenece el patrón procesado. Las capas ocultas y de salida cuentan con funciones de activación sigmoide (Fig. 4.6), por lo que las salidas posibles están en el intervalo abierto $(0, 1)$. Así, los objetivos propuestos deben ser C diferentes valores que se encuentran en este intervalo.

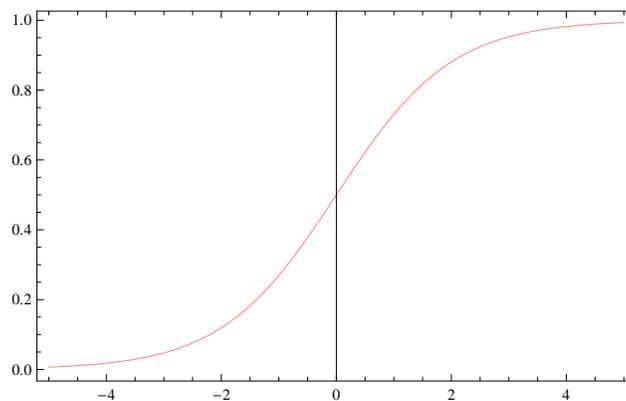


Figura 4.6: Gráfica de función de activación sigmoide, la cual permite obtener outputs entre 0 y 1.

Para nuestro análisis, elegimos cien distintas clases para mil simulaciones, asociando diez

simulaciones a cada clase. Considerando a la energía inicial con valores $50 \leq E_0 \leq 300$ MeV y variaciones de energía de $\Delta E = 0,25$ MeV. Así, asociamos los primeros diez valores $E_0^1 = 50$ MeV, $E_0^2 = 50,25$ MeV, ..., $E_0^{10} = 52,25$ MeV para la primera clase, y los siguientes diez para la segunda clase y así sucesivamente, hasta llegar a los últimos diez valores $E_0^{991} = 297,5$ MeV, $E_0^{992} = 297,75$ MeV, ..., $E_0^{1000} = 299,75$ MeV, asociados a la centésima clase, donde el superíndice denota las curvas o patrones asociadas a cada anergia. Posteriormente, al realizar la clasificación de los patrones pertenecientes a cada clase, es necesario especificar el target con el que comparamos la efectividad del funcionamiento de nuestra red. Para ello, seleccionamos cien valores diferentes en el rango de la función sigmoïdal:

$$T_c = \frac{2c - 1}{2C}, \quad 1 \leq c \leq C = 100, \quad (4.22)$$

donde T_c es el objetivo para la clase c . De esta manera, para seleccionar los objetivos permitidos definimos una clasificación adecuada cuando los outputs generados por el entrenamiento se encunetran cercanos al objetivo de simulación correspondiente. Definimos que se logre la clasificación adecuada por la ANN cuando los outputs O asociados al target T_c satisfacen

$$T_c - \frac{1}{2C} \leq O \leq T_c + \frac{1}{2C}. \quad (4.23)$$

Por ejemplo, si consideramos las diez simulaciones correspondientes a la primera clase, cualquiera de ellas se considera clasificada correctamente si la salida de la red pertenece al intervalo $(0,1/100]$. Del mismo modo, las diez últimas simulaciones se consideran clasificadas correctamente si la salida de la red para estos patrones está en el intervalo $[99/100,1)$.

Dado que estamos considerando conjuntos de diez simulaciones por clase ordenadas desde el valor mínimo hasta el valor máximo de la energía inicial E_0 , cada clase puede asociarse a un valor promedio de E_0 de la siguiente manera:

$$\hat{E}_c = E_{min} + (2c - 1) \frac{E_L}{2C} \pm \frac{E_L}{2C}, \quad 1 \leq c \leq 100, \quad (4.24)$$

donde, $E_L = E_{max} - E_{min}$ es la longitud total del error, que para nuestro análisis, $E_L = E_0^{1000} - E_0^1$. El segundo término del lado derecho de la ecuación representa al error con respecto a E_L y que corresponde a un error físico de $\pm 0,5\%$ o bien, $\pm 1,25$ MeV.

De la ec. (4.24) podemos observar que a medida que el número de clases aumenta, el error asociado al valor promedio de E_0 decrece. Esto implica, naturalmente, una disminución en el rendimiento de precisión de la ANN. Cabe destacar, que si la red clasifica incorrectamente, en general, la clase correcta será vecina cercana a la clase predicha. Teniendo esto en cuenta, es posible considerar errores asociados más grandes, por ejemplo, $\pm 1,0\%$ de E_L ($\pm 2,5$ MeV) en lugar de $\pm 0,5\%$, y el aumento del porcentaje de clasificaciones correctas por la red.

Después de haber especificado el objetivo para cada patrón de entrada, el conjunto de simulaciones se separa en tres conjuntos: entrenamiento, validación y conjunto de prueba. Estos conjuntos se construyen eligiendo aleatoriamente los patrones: el conjunto de entrenamiento tiene el 70% de los patrones y se utiliza para entrenar la red, el conjunto de validación tiene el 15% de los patrones y se utiliza para determinar los parámetros óptimos de la estructura de la red y para detener el entrenamiento cuando la red está sobre entrenada. Finalmente, el conjunto de pruebas tiene los patrones restantes y se utiliza para probar el rendimiento de la red en patrones nunca mostrados durante el entrenamiento. A continuación mostraremos los resultados obtenidos para los distintos picos de Bragg.

4.3.1. Resultados de la ANN asociados a los picos de Bragg

El entrenamiento de la red se realizó en un total de 2×10^4 iteraciones en cada uno de los casos de τ , previamente mencionados [ec. (3.5)], bajo la condición de que a mayor error en el conjunto de validación, el aprendizaje de la red se detiene para evitar así, el sobreentrenamiento de dicha red. Hemos explorado veinticinco combinaciones de los parámetros para la red, seleccionando una tasa de aprendizaje igual a 3^{-l} para $3 \leq l \leq 7$, considerando diferente número de neuronas ocultas.

Una vez finalizado el entrenamiento, se selecciona la ANN con el costo más bajo, siendo la estructura con 64 neuronas ocultas para el caso uno ($\tau = 0,05$ cm), y 32 para los casos dos ($\tau = 0,01R_{\text{csda}}$) y tres ($\tau = \sqrt{\tau_s^2 + \tau_i^2 + \tau_h^2}$) con una tasa de aprendizaje de 3^{-3} las mejores.

En cada caso, hemos probado el rendimiento de la red evaluando el porcentaje de patrones clasificados correctamente (PPCC), mostrando los resultados en la Tabla 4.1. La tabla muestra el PPCC con un error de $\pm 0,5\%$ y luego aumenta el error en pasos de $\pm 0,5\%$ hasta que al menos el 90% del conjunto de prueba es clasificado correctamente.

PPCC (%)			
Error	Conjunto de entrenamiento clasificado correctamente	Conjunto de validación clasificado correctamente	Conjunto de prueba clasificado correctamente
Caso 1			
$\pm 0,5$	88,3	85,3	80,6
$\pm 1,0$	99,5	96,6	96,6
Caso 2			
$\pm 1,0$	79,5	74,0	71,3
$\pm 1,5$	93,0	86,6	90,0
Caso 3			
$\pm 0,5$	87,2	79,3	80,6
$\pm 1,0$	99,5	98,0	98,6

Tabla 4.1: Porcentaje de los patrones clasificados correctamente por la ANN para cada uno de los tres casos de τ .

En la Tabla 4.1, podemos observar que cuando el error asociado al valor predicho de E_0 es pequeño, el PPCC también lo es, comportamiento presente en los tres casos asociados a τ . Los casos 1 y 3 tienen un desempeño similar y el caso 2 tiene el peor desempeño con un error asociado de $\pm 1,5\%$ necesario para alcanzar el 90% de PPCC en el conjunto de pruebas.

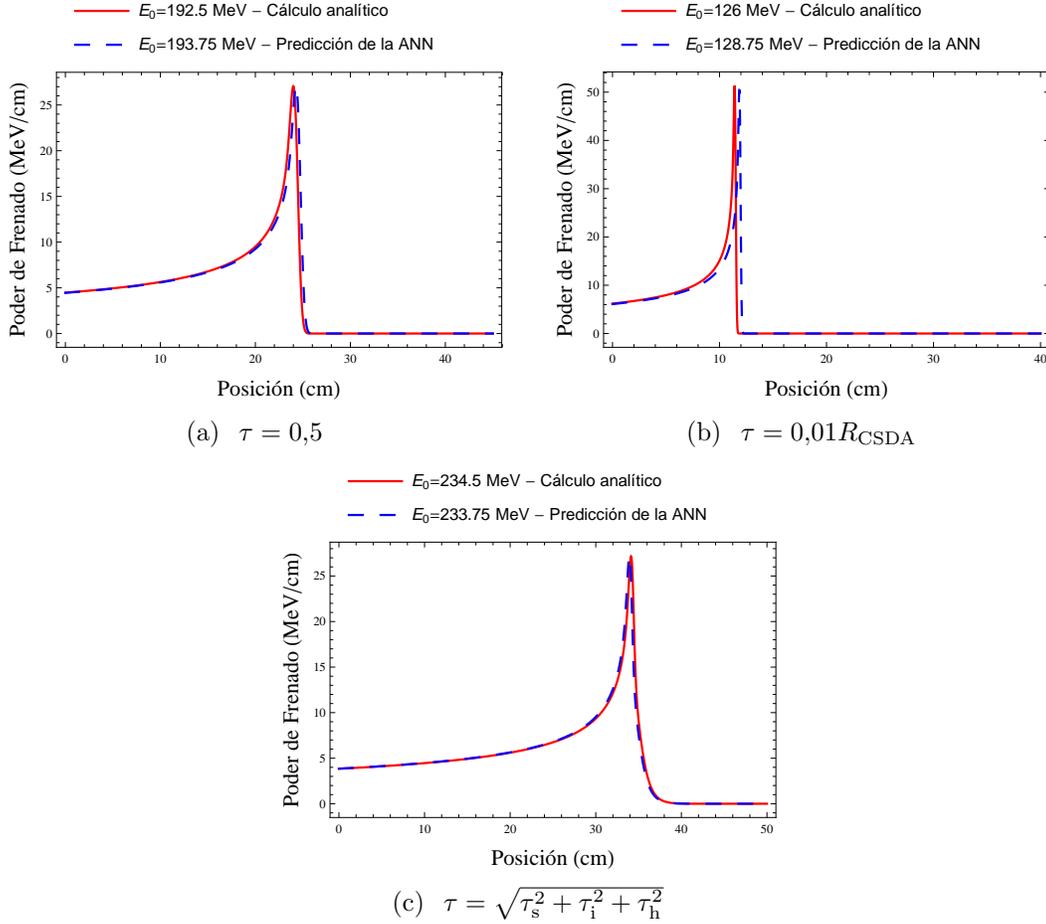


Figura 4.7: Comparación de los picos de Bragg entre la predicción de la ANN y los resultados obtenidos en nuestro análisis. (a): Ancho constante; (b): Ancho proporcional a una ley de potencias; (c): Ancho fenomenológico.

Finalmente, comparamos en cada caso, tomando al azar una de las simulaciones del conjunto de prueba, la energía asociada a la curva de Bragg simulada y la curva de Bragg generada por la energía predicha por la ANN. En la Fig. 4.7 presentamos el comportamiento de estas comparaciones, en las cuales las curvas predichas son muy similares a las simulaciones reales, siendo el caso 2 donde la curva predicha tiene el pico más desplazado en comparación con la simulación, de acuerdo con los resultados de la Tabla 4.1. En las conclusiones de nuestro trabajo abordaremos más sobre esto, mencionando la importancia de tal resultado.

Conclusiones

En este trabajo de tesis, abordamos el estudio de la pérdida de energía de un haz de protones en un medio absorbente, que consideramos compuesto por agua, como base para un estudio de protón-terapia como alternativa al tratamiento de cáncer. Realizando una revisión del estado del arte en el área, partimos de la ecuación que describe el comportamiento de los hadrones en un medio absorbente, la Ecuación de Bethe-Bloch.

Planteamos una estrategia para integrar analíticamente esta ecuación que al relacionarla con la relación de Bragg-Kleeman, que describe la distancia de penetración en un medio de un proyectil cargado con una energía E_0 inicial. Esta relación señala la fuerza de la hadrón-terapia, que dichas partículas pueden penetrar tejidos con una difusión límite y alcanzar su energía máxima poco antes de frenar, lo que permite la definición precisa de la región para ser más específicos irradiando. La hadrón-terapia permite el depósito de radiación que es mejor controlada que en la terapia de radiación convencional con fotones, de modo que una lesión puede ser irradiada con menor daño al tejido sano por el que atraviesa el haz de protones.

La estrategia que empleamos para la integración de la BBE parte de la aproximación de continua realentización (CSDA), en la que la regla de Bragg-Kleeman proporciona una relación empírica entre la distancia de penetración R_{CSDA} y la energía del haz incidente E_0 . Luego, a partir de un tratamiento mecánico-cúantico, Bethe y Bloch desarrollaron una expresión que cuantifica el poder de frenado $S(z)$ (SP) que indica la pérdida de energía con el medio por unidad de longitud del material que atraviesa. Entonces, para la integración de la BBE, partimos de la idea que un haz monocromático de protones incide en agua y se comporta de la forma dictada por la relación de Bragg-Kleeman.

Así, llegamos a expresiones que involucran funciones altamente trascendentales (integral exponencial). Usando técnicas variacionales, estas funciones se pueden aproximar por funciones exponenciales y racionales más simples, con lo cual calculamos variantes de la BBE incluyendo algunas correcciones de capas y densidad. Generalizamos nuestros resultados para conocer la energía residual $E(z)$ en una distancia z de un proyectil que incide sobre el medio con energía inicial E_0 . La derivada de esta cantidad respecto a la posición nos da el poder de frenado del medio, y de los puntos singulares de esta cantidad. Encontramos algebraicamente la posición de los picos de Bragg para protones en agua con energías en el rango terapéutico de 50 – 300 MeV mediante la convolución de del poder de frenado con una función gaussiana.

También, hemos establecido una estrategia numérica para clasificar las curvas de Bragg con un enfoque de inteligencia artificial, mediante el uso de ANN. Simulando las convoluciones del poder de frenado para los tres modelos del ancho gaussiano, τ , obtenidos dentro de la aproximación CSDA más simple, entrenamos la ANN y clasificamos curvas generadas aleatoriamente, obteniendo un porcentaje de patrones clasificados correctamente

de al menos el 90% y un error del 1,5% correspondiente a una energía de $\pm 3,75$ MeV en el valor predicho de la energía inicial, E_0 . En el mejor de los casos, la ANN clasifica correctamente los patrones un 98,6% de las veces con un error de $\pm 2,5$ MeV en el valor predicho. Estos resultados alentadores pueden mejorarse aún más considerando un análisis más refinado del poder de frenado e incluso extendiéndolos al caso de un medio no homogéneo como en aplicaciones realistas [29].

Cabe destacar que nuestra investigación aún no aporta una dosis exacta para irradiar los tumores dentro de un paciente tratado con cáncer. Sólo podemos proporcionar una vecindad de energías según la distancia a la que dicho tumor se encuentre dentro del cuerpo, al igual que tampoco se muestra un análisis para la diferenciación de los tumores según sus características: tamaño, espesor, y localización dentro del cuerpo). Esto último indica que no se especifica si el tumor se encuentra dentro del cerebro o en algún otra parte del cuerpo. Por todo esto, para trabajo futuro pretendemos hacer un análisis más especializado y personalizado según el tipo y localización del tumor.

Nuestra contribución realizada dentro del análisis de la proton-terapia se encuentra en revisión para ser publicada en una revista de ciencias especializadas en dichos temas, tal artículo se puede encontrar bajo el título *Characterizing Bragg peaks an artificial neural network study* [45].

Apéndice A

Hospitales

Tabla A.1: *Instalaciones de Hadrón-Terapia en todo el mundo.* Última actualización: 10-Abril-2013. Tabla tomada de [28].

Lugar	País	Partícula	S/C ¹ , energía max (MeV)	Dirección del Haz	Inicio del Trata- miento	Número Total de Pacientes Tratados	Fecha final
ITEM, Moscú	Rusia	p	S 250	1 horiz.	1969	4,246	Dic-10
San Peters- burgo	Rusia	p	S 1000	1 horiz.	1975	1,386	Dic-12
PSI, Villi- gen	Suiza	p	C 250	1 portal ² , 1 ho- riz.	1996	1,409	Dic-12
Dubna	Rusia	p	C 200 ³	1 horiz.	1999	922	Dic-12
Uppsala	Suiza	p	C 200	1 horiz.	1989	1,267	Dic-12
Clatterbridge	Inglaterra	p	C 62	1 horiz.	1989	2,297	Dic-12
Loma Linda	CA,EUA	p	S 250	3 por- tales, 1 horiz	1990	16, 884	Dic-12
Nice	Francia	p	C 65	1 horiz.	1991	4,692	Dic-12
Orsay	Francia	p	C 230	1 por- tal, 2 horiz.	1991	5,949	Dic-12
Laborios NRF- iThemba	Sudáfri- ca	p	C 200	1 horiz.	1993	521	Dec-11

²Con haz dispersado.

³Haz degradado.

Lugar	País	Partícula	S/C, energía max (MeV)	Dirección del Haz	Inicio del Trata- miento	Número Total de Pacientes Tratados	Fecha final
IU Health PTC, Bloo- mington	IN,EUA	p	C 200	2 porta- les ⁴ , 1 horiz.	2004	1,688	Dic-12
UCSF	CA,EUA	p	C 60	1 horiz.	1994	1,515	Dic-12
HIMAC, Chiba	Japon	C-Ion	S 800/u	horiz. ⁴ , vertical ⁴	1994	7,331	Junio- 13
TRIUMF, Vancouver	Canadá	p	C 72	1 horiz.	1995	170	Dic-12
HZB (HMI), Berlín	Alemania	p	C 72	1 horiz.	1998	2,084	Dic-12
NCC, Kas- hiwa	Japón	p	C 235	2 porta- les ⁴	1998	1,226	Marzo- 13
HIBMC, Hyogo	Japón	p	S 230	1 portal	2001	3,198	Dic-11
HIBMC, Hyogo	Japón	C-Ion	S 320/u	horiz. ⁴ , vertical ⁴	2002	788	Dic-11
PMRC(2), Tsukuba	Japón	p	S 250	2 porta- les	2001	2,516	Dic-12
NPTC, MGH Bos- ton	MA,EUA	p	C 235	2 porta- les ⁴ , 1 horiz.	2001	6,550	Oct-12
INFN-LNS, Catania	Italia	p	C 60	1 horiz.	2002	293	Nov-12
SCC, Cen- tro de Cáncer Shizuoka	Japón	p	S 235	3 por- tales, 1 horiz.	2003	1,365	Dic-12
STPTC, Koriyama	Japón	p	S 235	2 por- tales, 1 horiz.	2008	1,812	Dic-12
WPTC, Zi- bo	China	p	C 230	2 por- tales, 1 horiz.	2004	1,078	Dic-12
Centro de Cáncer MD Anderson, Houston	TX,EUA	p	S 250	3 porta- les ⁴ , 1 horiz.	2006	3,909	Dic-12

⁴Con la dispersión del haz y escaneo por haz.

Lugar	País	Partícula	S/C, energía max (MeV)	Dirección del Haz	Inicio del Trata- miento	Número Total de Pacientes Tratados	Fecha final
UFPTI, Jacksonville	FL,EUA	p	C 230	3 por- tales, 1 horiz.	2006	4,272	Dic-12
NCC, Ilsan	Corea del Sur	p	C 230	2 por- tales, 1 horiz.	2007	1,041	Dic-12
RPTC, Mu- nich	Alemania	p	C 250	4 por- tate ² , 1 horiz.	2009	1,377	Dic-12
ProCure PTC, Oklahoma City	OK,EUA	p	C 230	1 por- tal, 1 horiz., 2 ho- riz/60 deg.	2009	1,045	Dic-12
HIT, Hei- delberg	Alemania	p	S 250	2 horiz. ²	2009	252	Dic-12
HIT, Hei- delberg	Alemania	C-Ion	S 430/u	2 horiz. ²	2009	980	Dic-12
UPenn, Fi- ladelfia	PA,EUA	p	C 230	4 por- tales, 1 horiz.	2010	1,100	Dic-12
GHMC, Gunma	Japón	C-Ion	S 400/u	3 horiz., vertical	2010	537	Dic-12
IMP-CAS, Lanzhou	China	C-Ion	S-400/u	1 horiz.	2006	194	Dic-12
Centro de Pro- tron CDH, Warrenville	IL,EUA	p	C 230	1 por- tal, 1 horiz., 2 horiz/60°	2010	840	Dic-12
HUPTI, Hampton	VA,EUA	p	C 230	4 por- tales, 1 horiz.	2010	489	Dic-12
IFJ PAN, Krakow	Polonia	p	C 60	1 horiz.	2011	15	Dic-12

Lugar	País	Partícula	S/C, energía max (MeV)	Dirección del Haz	Inicio del Trata- miento	Número Total de Pacientes Tratados	Fecha final
Instituto de Inves- tigaciones Médicas Medipolish, Ibusuki	Japón	p	S 250	3 porta- les	2011	490	Dic-12
CNAO, Pa- via	Italia	p	S 250	3 ho- riz./1 vertical	2011	58	Marzo- 13
CNAO, Pa- via	Italia	C-Ion	S 400/u	3 ho- riz./1 vertical	2012	22	Marzo- 13
Centro Te- rapeutico con Proto- nes ProCure , Somerset	NJ,EUA	p	C 230	4 porta- les	2012	137	Dic-12
PTC Czerch r.s.o, Praga	Republica Checa	p	C 230	3 por- tales, 1 horiz.	2012	1	Dic-12
SCCA, Pro- ton Terapia, Centro ProCure, Seattle	WA,EUA	p	C 230	4 porta- les	2013	1	Marzo- 13

Apéndice B

Ecuación de Bethe-Bloch

La colisión de dos partículas en la cual un proyectil (protón) con masa M y un objetivo (electron) con masa m , y $M \gg m$, es mejor visto como una colisión elástica de Coulomb (Fig. B.1) que es gobernada por la fórmula de dispersión de Rutherford,

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left(\frac{qe^2}{2pv} \right)^2 \frac{1}{\sin^4 \theta/2}, \quad (\text{B.1})$$

donde q es la carga de la partícula incidente, e es la carga del electrón en reposo y $p = \gamma\beta mc$ y $v = \beta c$ son el momento del electrón en reposo respecto al marco de referencia de la partícula incidente, c es la velocidad de la luz, $\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$ y θ es el ángulo de dispersión. Para colisiones elásticas, podemos relacionar el ángulo de dispersión con el momento transferido, $Q^2 = 4p \sin^2(\theta/2)$. Entonces, $dQ^2 = 4p^2 \sin(\theta/2) \cos(\theta/2) d\theta$. El ángulo sólido con simetría axial es $d\Omega = 2\pi \sin \theta d\theta = 4\pi \sin(\theta/2) \cos(\theta/2) d\theta$. Así, $dQ^2 = p^2 d\Omega/\pi$, por lo que, el resultado de la sección eficaz es

$$\frac{d\sigma}{dQ^2} = 4\pi \left(\frac{qe^2}{\beta c Q^2} \right)^2. \quad (\text{B.2})$$

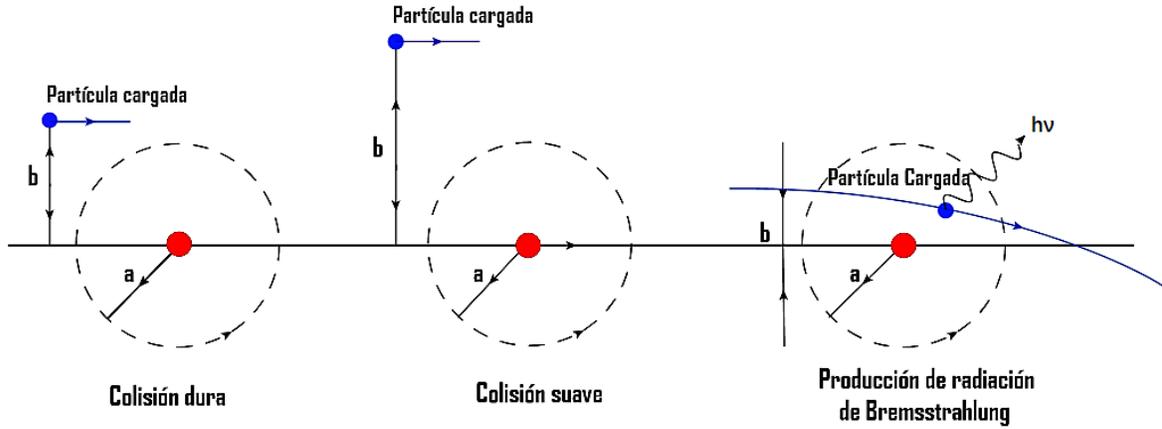


Figura B.1: Interacciones tipo Coulomb, una partícula cargada interactúa con el núcleo y los electrones orbitales durante la colisión. *Colisión dura:* interacción con los electrones orbitales para $b \approx a$ ($b \equiv$ parámetro de impacto y $a \equiv$ radio atómico). *Colisión suave:* interacción con los electrones orbitales para $b \gg a$. *Colisión radioactiva:* interacción con el campo externo del núcleo (producción de radiación de Bemsstrahlung) $b \ll a$.

La sección eficaz está dada por la pérdida de energía T de la partícula incidente, que es, la energía cinética cedida al electrón estacionario inicial, que es proporcional a la ec. (B.2). Para la pérdida de energía T , el valor mínimo de esta es T_{min} , la cual tiene una relación con la energía de enlace atómica, y la pérdida de energía máxima T_{max} , está gobernada por la cinemática. Es decir, después de la colisión, el electrón tendrá energía $E' = \gamma mc^2$ y momento $p' = \gamma \beta mc$. Respectivamente, $T_{max} = E - mc^2 = \gamma(E' + \beta cp') - mc^2 = 2\gamma^2 \beta^2 mc^2$. La energía es transferida al núcleo del material, entonces $Q^2 = 2mT$,

$$\frac{d\sigma}{dT} = \frac{2\pi q^2 e^4}{mc^2 \beta^2 T^2}. \quad (\text{B.3})$$

Consecuentemente, cuando el espín del electrón se toma en cuenta, hay una corrección mecánica cuántica de la pérdida de energía de la sección eficaz, de un factor de

$$\begin{aligned} 1 - \beta^2 \sin^2(\theta/2) &= 1 - \beta^2 \left(\frac{Q^2}{4p^2} \right) \\ &= 1 - \beta^2 \left(\frac{2mT}{4p^2} \right) \\ &= 1 - \beta^2 \frac{T}{T_{max}}. \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Así,

$$\frac{d\sigma}{dT} = \frac{2\pi q^2 e^4}{mv^2 T^2} \left(1 - \beta^2 \frac{T}{T_{max}} \right). \quad (\text{B.5})$$

La pérdida de energía por unidad de longitud en colisiones con mayor transferencia de energía que E_I para partículas pesadas que atraviesan materia con N átomos por unidad de volumen, cada uno con Z electrones, esta dada por la integral,

$$\begin{aligned}
 -\left(\frac{dE}{dz}\right) &= NZ \int_{E_I}^{T_{max}} T \frac{d\sigma}{dT} dT \\
 &= \frac{2\pi NZq^2 e^4}{mv^2} \left[\ln\left(\frac{2mc^2}{E_I}\right) + \ln\left(\frac{\beta^2}{1-\beta^2}\right) - \beta^2 \right],
 \end{aligned}
 \tag{B.6}$$

que es la expresión de la ecuación de Bethe-Bloch (BBE) y que usamos previamente.

Apéndice C

Cantidades importantes

Para nuestro trabajo, consideremos nuestro medio absorbente compuesto por agua y al protón como nuestra partícula proyectil. Las cantidades relevantes para el análisis de la ecuación de Bethe-Bloch son:

- Z : número atómico del medio absorbente ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow 10$)
- ρ : densidad de masa (1 g/cm^3)
- A_N : masa atómica del absorbedor (18 g/mol)
- q : carga eléctrica del proyectil (1 C)
- e : carga eléctrica del protón ($\sqrt{4\pi\alpha}$)
- α : constante de estructura fina ($1/137,036$)
- m : masa en reposo del electrón ($0,511 \text{ MeV}/c^2$)
- M : masa en reposo del protón ($1836,15655 \cdot m = 938,276 \text{ MeV}/c^2$)
- E_I : energía de excitación del medio ($75,0 \text{ eV}$)
- β : razón v/c de la velocidad de la partícula v y la velocidad de la luz en el vacío $c = 3 \times 10^8 \text{ m/s}$.

Los coeficientes c_k y λ_k en la ec. (3.28) se muestran en la Tabla. (C.1).

c_k				
c_1	c_2	c_3	c_4	c_5
32,068349	15,939375	15,246139	63,389258	20,376033
λ_k				
λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
0,515387	0,053977	0,005304	1,571312	0,182667

Tabla C.1: Parámetros de la ec. (3.3) with $N = 5$.

Apéndice D

Integral Exponencial y Gamma Incompleta

D.1. Integral Exponencial

En el ámbito de las funciones especiales, la *integral exponencial* $E_i(z)$ es una función definida en el plano complejo. Su representación integral es

$$E_i(z) = - \int_{-z}^{\infty} \frac{e^{-t}}{t} dt. \quad (\text{D.1})$$

$E_i(z)$ está estrechamente relacionada con la función *gamma incompleta* $\Gamma(0, z)$ mediante

$$\Gamma(0, z) = -E_i(-z) + \frac{1}{2} \left[\ln(-z) - \ln\left(-\frac{1}{z}\right) \right] - \ln(z). \quad (\text{D.2})$$

Por lo tanto, para x real,

$$\Gamma(0, x) = \begin{cases} -E_i(-x) - i\pi & \text{si } x < 0, \\ -E_i(-x) & \text{si } x > 0. \end{cases} \quad (\text{D.3})$$

Para nuestro estudio asumimos $x > 0$, por lo que sólo nos quedamos con la siguiente expresión relevante

$$\Gamma(0, x) = -E_i(-x). \quad (\text{D.4})$$

En la siguiente sección mostraremos como expresar a la ec. (D.4) en términos de funciones elementales que además facilita nuestros cálculos.

D.2. Gamma Incompleta

La función *gamma incompleta* está definida por la integral

$$\Gamma(a, x) = \int_x^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt. \quad (\text{D.5})$$

Para aproximar esta función mediante funciones elementales, seguimos el trabajo de P. Amore [31] basado en la expansión lineal en delta. El término t^{a-1} que aparece en la ec. (D.5), lo podemos representar como

$$t^{a-1} = \sum_{r=0}^{\infty} \sum_{u=0}^r \frac{\Gamma(a)}{\Gamma(a-r)u!(r-u)!} (-1)^{r-u} \lambda^{a-u-1} t^u, \quad (\text{D.6})$$

donde se introduce el parámetro arbitrario λ tal que, al elegirlo apropiadamente, acelera la convergencia de la serie. Esta es la idea básica de la expansión lineal delta.

Remplazando la ec. (D.6) en la ec. (D.5) obtenemos

$$\Gamma(a, x) \approx \sum_{r=0}^R \sum_{u=0}^r \frac{\Gamma(a)}{\Gamma(a-r)u!(r-u)!} (-1)^{r-u} \lambda^{a-u-1} \int_x^{\infty} t^u e^{-t} dt. \quad (\text{D.7})$$

Esta expresión es una representación aproximada a una función gamma incompleta debido a que la ec. (D.6) está expresada fuera de su rango de convergencia. Por ello, podemos tomar el límite superior de la suma sobre r (al no ser convergente) por un valor R (entero) finito. A pesar de que las integrales en la ec. (D.7) aún representan funciones gamma incompletas, el exponente u es ahora entero, por lo que tales integrales pueden calcularse exactamente mediante la identidad

$$\int_x^{\infty} t^u e^{-t} dt = e^{-x} \sum_{p=0}^u \frac{u!}{p!} x^p. \quad (\text{D.8})$$

Finalmente, podemos reescribir la ec. (D.7) como

$$\Gamma(a, x) \approx e^{-x} \sum_{r=0}^R \sum_{u=0}^r \sum_{p=0}^u \frac{\Gamma(a)}{\Gamma(a-r)p!(r-u)!} (-1)^{r-u} \lambda^{a-u-1} x^p. \quad (\text{D.9})$$

Debido a la naturaleza asintótica de la serie que aparece en la ec. (D.9), se puede minimizar la dependencia de dicha serie con el parámetro arbitrario λ , realizando una expansión a primer orden. Un simple ejercicio algebraico nos da como resultado $\lambda = 1 + x$; así, podemos representar a la serie como

$$\Gamma(a, x) \approx e^{-x} \sum_{r=0}^R \sum_{u=0}^r \sum_{p=0}^u \frac{\Gamma(a)}{\Gamma(a-r)p!(r-u)!} (-1)^{r-u} (1+x)^{a-1-u} x^p. \quad (\text{D.10})$$

A primer orden, es decir $R = 1$, la ec. (D.10) da la siguiente fórmula aproximada

$$\Gamma(a, x) \approx e^{-x} (1+x)^{a-1}. \quad (\text{D.11})$$

Para llegar a los resultados previamente mostrados en nuestro trabajo, tomamos $a = 0$ tal que

$$\Gamma(0, -x) = \int_{-x}^{\infty} \frac{e^{-t}}{t} dt. \quad (\text{D.12})$$

Podemos observar que la ec. (D.12) difiere de la ec. (D.1) por un signo negativo frente a la variable x , por lo que

$$E_i(x) = -\Gamma(0, -x) \tag{D.13}$$

$$\simeq -\frac{e^x}{1-x}.$$

Podemos advertir que existe una singularidad en la función expresada en la ec. (D.13) para $x = 1$. Así, la restringimos a $x > 1$ para una mejor observación de nuestra aproximación. En la siguiente Fig. D.1 observamos que la aproximación realizada para en nuestro trabajo es bastante buena en el rango de nuestro interés.

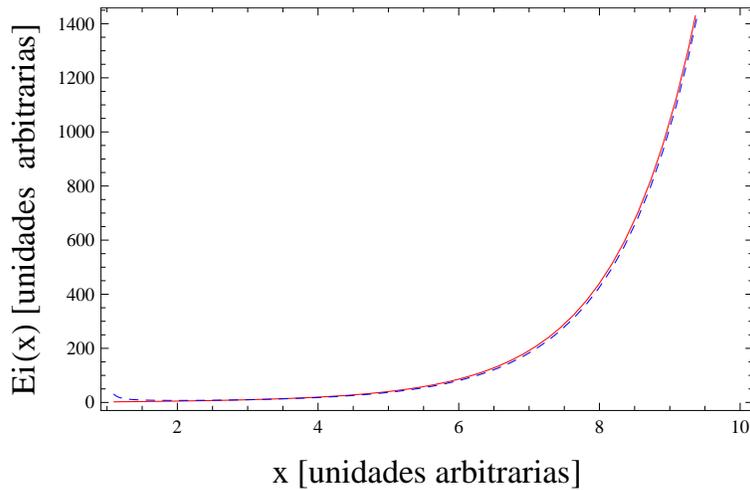


Figura D.1: Aproximación de la integral exponencial $E_i(x)$ y de la gamma incompleta $-\Gamma(0, -x)$. La línea roja continua representa a la función $E_i(x)$ y la línea azul punteada representa la aproximación analítica.

Bibliografía

- [1] E.B. PODGORSK, *Radiation physics for medical physicist*, Springer Second Edition (2010) 259-266.
- [2] L. HONG ET. AL., *Phys. Med. Biol.* 41 (1996) 1305.
- [3] P. PETI, *Rad. Oncol. Biol. Phys.* 35 (1996) 1049.
- [4] S.L. GLASHOW (1961). *Nuclear Physics.* 22 (4): 579-588.
- [5] S. WEINBERG (1967). *Physical Review Letters.* 19 (21): 1264-1266.
- [6] A. SALAM (1968). N. Svartholm, ed. *Elementary Particle Physics: Relativistic Groups and Analyticity.* Eighth Nobel Symposium. Stockholm: Almqvist and Wiksell. p. 367.
- [7] D. GRIFFITHS, *Introduction to Elementary Particles.* Alemania: Wiley, 1987. VCH 2004.
- [8] G. CIANGARU ET. AL., *Med. Phys.* 32 (2005) 3511.
- [9] G. SANDISON ET. AL., *Med. Phys.* 24 (1997) 841.
- [10] F. ENGLERT; R. BROUT (1964). *Physical Review Letters.* 13 (9): 321-323.
- [11] PETER W. HIGGS (1964). *Physical Review Letters.* 13 (16): 508-509.
- [12] D.J. GROSS; F. WILCZEK (1973). *Physical Review Letters.* 30 (26): 1343-1346.
- [13] H.D. POLITZER (1973). *Physical Review Letters.* 30 (26): 1346-1349.
- [14] M. HOLLMARK ET. AL., *Phys. Med. Biol.* 49 (2004) 3247.
- [15] A. TOUROVSKY ET. AL., *Phys. Med. Biol.* 50 (2005) 1767.
- [16] H. JIANG & H. PAGANETTI, *Med. Phys.* 31 (2004) 2811.
- [17] M. GELL-MANN (1964). *Physics Letters.* 8 (3): 214-215.
- [18] LHCb Collaboration, preprint arXiv:1606.07895 y arxiv:1606.07898.
- [19] LHCb Collaboration, *Phys. Rev. Lett.* 115 072001 (2015).
- [20] A DAS Y T. FERBEL, *Introduction to Nuclear and Particle Physics*, 2a edición, World Scientific, 2003.

- [21] A. EISNTEIN, ANN. Physik 17, 132 (1905).
- [22] A. H. COMPTON. Phys. Rev. 21, 483 (1923).
- [23] H. BETHE, Z. Phys. 1932, 76, 293.
- [24] H. BETHE, Ann. Phys. (Leipzig) 1930, 5, 325.
- [25] F. BLOCH, Ann. Phys. (Leipzig) 1933, 16, 285.
- [26] W.H. BRAGG Y R. KLEEMAN, Philos. Mag. 1905, 10, 318.
- [27] E. PODGORSK, *Radiation Physics for Medical Physicists*, Heidelberg: Springer, 2010.
- [28] M. D'ÁVILA NUNES, *Hadron Therapy Physics and Simulations*. Nueva York: Springer. 2014, pág. 1-62.
- [29] W. ULMER & E. MATSINOS, *Theoretical methods for the calculation of Bragg curves and 3D distributions of proton beams*. The European Physical Journal Special Topics, 2011.
- [30] A. M. QUIROGA FAGUA, *Aspectos Físicos de la Hadronterapia*. Universidad de Colombia. 2014, pág. 6-9.
- [31] P. AMORE, *Asymptotic and exact series representations for the incomplete Gamma function*. Universidad de Colima. 2005.
- [32] WOLFRAM. COMPUTATION MEETS KNOWLEEDGE, Versión 8.
- [33] J. A. GONZALÉZ ET. AL., *Bloch oscillations: Inverse problem*, Plasmonics 13 (2016) 01-06.
- [34] M. CARRILLO ET. AL., *Bloch oscillations in two-dimensional crystals: Inverse problem*, Computacional Material Science 137 (2017) 01-05.
- [35] M. CARRILLO ET. AL., *Bloch oscillations in graphene from an artificial neuronal network study*, Computacional Condensed Matter 13 (2017) 104-110.
- [36] F. RIVERA-PALEO ET. AL., *Classifying initial conditions of long grbs modeled with relativistic radiation hydrodynamics*, Phys. Rev. E 94 (2016).
- [37] M. CARRILLO ET. AL., *Estimation of reynolds number for flows around cylinders with lattice boltzmann methods and artificial neural networks*, Phys. Rev. E 94 (2016).
- [38] M. CARRILLO ET. AL., *Recognition of an obstacle in a flow using artificial neural networks*, Phys. Rev E 96 (2017) 01-10.
- [39] M. CARRILLO ET. AL., *Parameter estimates in binary black hole collitions using neural networks*, Gen. Rel. Grav. 48 (2016).

- [40] Y. LECUN, C. CORTEZ & C. J. C. BURGESS, *THE MNIST DATABASE of handwritten digits*. Disponible en: <http://yann.lecun.com/exdb/mnist/>
- [41] M. CARRILLO ET. AL., *One parameter binary black hole inverse problem using a sparse training set*, International Journal of Modern Physics D 27 (2018).
- [42] T. BORTFELD, *Med. Phys.* 24 (1997) 2024.
- [43] R. ROJAS, *A systematic introduction*, Springer-Verlag, (1996).
- [44] C. M. BISHOP, *Pattern recognition and machine learning*, Springer (2006).
- [45] I. GUTIÉRREZ ET. AL., *Characterizing Bragg peaks an artificial neural network study*.submitted.