



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de las características dosimétricas de un haz de terapia externa con fotones y nanopartículas de gadolinio y oro.

Study of the dosimetric characteristics of an external beam therapy with photons and gadolinium and gold nanoparticles.

Angela María Londoño Tobon

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogota D.C, Colombia
2021

**Estudio de las características dosimétricas de un
haz de terapia externa con fotones y nanopartículas
de gadolinio y oro**

**Study of the dosimetric characteristics of an
external beam therapy with photons and
gadolinium and gold nanoparticles.**

Angela María Londoño Tobón

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Física Médica

Director:
Ph.D. Héctor Fabio Castro Serrato

Línea de Investigación:
Radioterapia
Grupo de Investigación:
CRYOMAG y Física Médica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá D.C., Colombia
2021

Agradecimientos

En primer lugar agradezco a mi director de tesis Hector Castro por compartir sus conocimientos y aprendizaje a lo largo de este proceso, por su interés en mi crecimiento académico y por sus grandes lecciones.

Gracias a la familia Londoño Tobon por su confianza puesta desde el primer momento y por siempre ser mi mayor motivación.

Gracias a mi profesora de práctica Nathaly Barbosa por su entrega, dedicación, enseñanzas y en especial por mostrarme el amor a la ciencia.

Gracias a mis compañeros de Maestría Diego Luis Montufar y Andrea Giraldo quienes siempre estuvieron en todo momento guiándome y apoyándome y hacer parte de este sueño, un agradecimiento especial a Camilo Sevilla por su dedicación y tiempo para enseñarme simulación en Geant4 y aspectos claves de la física.

Gracias a Yonatan Zuleta por su paciencia, dedicación y enseñanzas.

Gracias a mis mejores amigos: Diana Gaviria, Lina Molano y Juan Fernando Ortega por creer siempre en mi, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

Gracias a Nelson Calderon y Francisco Montufar quienes siempre me han dado una mano cuando la necesito y ser parte de esta bonita experiencia.

Atentamente,
Angela María Londoño Tobon.

Resumen

La radioterapia es un tratamiento del cáncer, donde se utiliza radiación ionizante con el fin de destruir el tejido tumoral y proteger el tejido sano tanto como sea posible. El propósito de este trabajo fue analizar los efectos del material, tamaño y concentración de nanopartículas de alto número atómico utilizadas como agentes de incremento de dosis (radio-sensibilizantes) en el rango de energías de keV a MV. Para rayos X de baja energía la interacción dominante es el efecto fotoeléctrico, el cual implica la absorción de un fotón y posteriormente la producción de fotoelectrones, rayos X característicos y electrones Auger. Se construyó una simulación Monte Carlo basada en Geant 4 donde se utilizaron materiales de alto número atómico: Au, Gd, Pt, Bi₂S₃, Ta₂O₅, espectros de energía para voltaje del tubo de RX de: 40, 100, 180 kVp y 6 MV y diferentes tamaños de nanopartículas. Se analizaron los procesos de interacción radiación materia, se calculó la energía depositada, dosis absorbida, el factor de incremento de dosis generados por los electrones secundarios por la interacción de 2 millones de fotones incidentes en las nanopartículas. Se realizó variación en la concentración de las nanopartículas y se analizó el factor de incremento de dosis. Pese a que para una sola nanopartícula los efectos de mejora de dosis ocurren para nanopartículas con mayor Z (Au, Pt), de mayor tamaño a la mínima energía 40 kVp, sin embargo, cuando se tiene una concentración en peso de nanopartículas, se encuentra que el incremento de dosis es proporcional a la concentración, independiente de Z , siendo mayor el efecto a menor energía (40 kVp). Para energías en el rango de MV, el incremento de dosis hallado es casi despreciable. Se concluye que los valores óptimos del tamaño de las nanopartículas y su concentración, siendo el máximo posible, estos valores han de determinarse de acuerdo con otros criterios, como la toxicidad, biocompatibilidad, etc. Por tal razón los parámetros óptimos escogidos fueron tamaño de nanopartícula de 20 nm, energía de 40 kVp para materiales (Au y Pt), Se observó un incremento de dosis de forma radial dentro de los 300 nm desde la superficie de la nanopartícula, lo que causa un mayor efecto de destrucción de células en tejido maligno y protege el tejido sano, en comparación con el tratamiento sin nanopartículas por tal razón físicamente hay una mejora de dosis al introducir nanopartículas de alto Z .

Palabras clave: (*Nanopartículas, factor de incremento de dosis (DEF), Geant4 radioterapia*).

Abstract

Radiotherapy is an essential component in the treatment of all types of cancer, in which ionizing radiation is used to destroy tumor tissue, protecting healthy tissue as much as possible. The purpose of this work was to analyze the effects of material, size, and concentration of high atomic number nanoparticles used as a radio-sensitization agent in a range of energies from keV to MeV. For low energy x-rays the dominant interaction is the photoelectric effect, which involves the absorption of a photon and subsequently the production of photoelectrons, characteristic X-rays and Auger electrons. A Monte Carlo simulation based on Geant 4 was built using high atomic number materials: Au, Gd, Pt, Bi₂S₃, Ta₂O₅, different energy spectra for X-Ray tube voltages: 40, 100, 180 kVp, and 6 MV, and different sizes of nanoparticles. The radiation-matter interaction processes were analyzed, the deposited energy, absorbed dose, the dose increase factor due to the secondary electrons generated by the interaction of 2 million photons incident in the nanoparticles, Variation in nanoparticle concentration was performed and the dose enhancement factor was analyzed. Although for a single nanoparticle the dose enhancement effects occur for nanoparticles with higher Z (Au, Pt), of larger size at the minimum energy 40 kVp, however, when there is a concentration in weight of nanoparticles, it is found that the dose increase is proportional to the concentration, independent of Z, being greater the effect at lower energy (40 kVp). For energies in the MV range, the dose increase found is almost negligible. It is concluded that the optimal values of nanoparticle size and concentration, being the maximum possible, these values have to be determined according with other criteria, such as toxicity, biocompatibility, etc. For this reason the optimal parameters chosen were nanoparticle size of 20 nm, energy of 40 kVp for materials (Au and Pt). A radial dose increase was observed within 300 nm from the surface of the nanoparticle, which causes a greater effect of destruction of cells in malignant tissue and protects healthy tissue, compared to the treatment without nanoparticles for this reason physically there is a dose improvement when introducing high Z nanoparticles.

Keywords: (*Nanoparticles, dose enhancement factor, Geant4, radiotherapy*).

Índice general

1. Introducción	7
2. Estado del Arte	8
3. Planteamiento del Problema	12
4. Objetivos	13
4.1. Objetivo General	13
4.1.1. Objetivos Especificos	13
5. Fundamentos teóricos	14
5.1. Espectro de energía de rayos X	14
5.2. Sección eficaz	15
5.3. Interacción de los fotones con la materia	16
5.3.1. Efecto fotoeléctrico	16
5.3.2. Efecto Compton	17
5.3.3. Sección transversal electrónica total de Klien- Nishina para dispersión Compton	19
5.4. Producción de pares	20
5.4.1. Conservación de energía, momento y carga de producción de pares en un espacio libre	21
5.5. Electrones Auger	22
5.6. Interacción de los electrones con la materia	22
5.6.1. Colisión elástica	23
5.6.2. Colisión inelástica	23
5.6.2.1. Dispersiones inelásticas con los electrones atómicos (colisiones blandas)	24
5.6.2.2. Dispersiones inelásticas con los electrones atómicos (colisiones fuertes)	24
5.6.2.3. Colisión inelástica radiativa (Bremsstrahlung)	24
5.6.3. Poder de frenado radiativo	25
5.6.4. Poder de frenado de colisión	25
5.7. Poder de frenado total	26
5.8. Rango de los electrones secundarios	27
5.9. Nanopartículas sensibilizadoras de alto Z	30
5.10. Nanopartículas sensibilizadoras de oro (AuNP)	35
5.10.1. Fácil emparejamiento	35
5.10.2. Biocompatibilidad	35

5.10.3. Entrega	36
5.10.4. Actividad biológica	36
5.11. Nanopartículas de Gadolinio (GdNP)	36
5.11.1. Uso clínico del Gadolinio	37
5.11.2. Quelatos de gadolinio y farmacocinética	37
5.12. Tamaño de las nanopartículas	37
5.13. Aumento de la dosis debido a las nanopartículas	38
5.14. ROOT	38
6. Simulación	39
6.1. Geant 4	39
6.2. Geant 4 – DNA	39
6.3. Estructura de Geant4	40
6.4. Descripción de la simulación	42
6.5. Implementación de la simulación	43
6.6. Geometría	43
6.6.1. Montaje I	44
6.6.2. Montaje II	44
6.7. Lista de física	45
6.8. Generación de partículas primarias	45
6.9. Ejecución de la simulación	46
7. Resultados y discusión	47
7.1. Sección I – Estudio/simulación con una sola nanopartícula	47
7.1.1. Espectro energético para el haz generado con 40 kVp	47
7.1.2. Espectro energético para un haz generado con 100 kVp	49
7.1.3. Espectro energético para un haz generado con 180 kVp	51
7.1.4. Espectro energético para un haz generado con 6 MV	53
7.2. Energía depositada de forma radial a la NP	60
7.3. Sección II – variación de concentración de nanopartículas	63
8. Conclusiones y recomendaciones	71
8.1. Conclusiones	71
8.2. Recomendaciones	72
Anexos	73
A. Resultados	74
A.1. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 40 kVp	74
A.2. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 100 kVp	76
A.3. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 180 kVp	77
Bibliografía	79

Índice de figuras

5.1. Espectro de rayos X	15
5.2. Efecto fotoeléctrico	16
5.3. Efecto Compton	18
5.4. Producción de pares	20
5.5. Efecto Auger	22
5.6. Trayectoria del electrón. Se observa la trayectoria del electrón en el agua, se muestra el camino tortuoso que recorre. Se muestra un electrón incidente de 60 keV sobre una lámina de plomo de 50 μm	27
5.7. Gráfica de $\frac{1}{S_{tot}(E)}$ vs energía de los electrones en agua. El área bajo la curva para cualquier energía E es el rango de un electrón de energía E. El rango es graficado (escala derecha) como función de la energía del electrón.	28
5.8. Comparaciones de rango de electrones en un medio acuoso medidos por distintas metodologías, los datos del ICRU 37 son experimentales y se realiza la validación de los datos simulados en Geant4- DNA.	29
5.9. Rango CSDA en función de la energía para oro, silicio, poliestireno con una densidad de $1.05 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$	30
5.10. Mecanismos de interacción de fotones en función del número atómico y la energía del fotón. Muestra la probabilidad de ocurrencia de los tres efectos más importantes de la radiación electromagnética, considerando su energía y el número atómico del material de interacción.	32
5.11. Sección transversal total para el efecto fotoeléctrico para el Oro, Gadolinio y agua.	34
6.1. Esquema de funcionamiento general de Geant 4.	41
6.2. Esquema de la simulación NP1. Las flechas negras indican el haz de fotones incidentes, el cubo es el volumen sensible de agua de $10 \mu\text{m}^3$, el círculo rojo indica la nanopartícula y los círculos punteados indican los cascarones de agua en el cual se va a cuantificar la energía depositada alrededor de la NP.	42
6.3. Montaje I	44
6.4. Montaje II. Variación de concentración de nanopartículas.	45
6.5. Haz incidente del espectro de rayos X.	46
7.1. (a) Dosis promedio depositada por fotón incidente del espectro de 40 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada material.	48
7.2. Número de electrones secundarios por fotón incidente	49

7.3. (a) Dosis absorbida promedio por fotón incidente del espectro de 100 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada materia con una energía del espectro 100 kVp.	50
7.4. Número de electrones secundarios por fotón incidente del espectro de 100 kVp, se observa que el número de electrones secundarios producidos es similar para todos los materiales y se producen menos electrones cuando aumenta el tamaño de la NP.	51
7.5. (a) Dosis absorbida promedio por fotón incidente del espectro de 180 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada material.	52
7.6. Número de electrones secundarios por fotón incidente de 180 kVp.	53
7.7. Energía depositada promedio en presencia de la NP.	54
7.8. Factor de incremento de dosis (DEF) para el haz de fotones de un espectro de 6 MV. Se observa que el factor de incremento de dosis es despreciable a la energía de 6 MeV.	55
7.9. Número de electrones secundarios por fotón incidente de 6 MV.	56
7.10. Comparación de dosis depositada vs tamaño de nanopartícula para todos los materiales. (a) Oro (b) Gadolinio (c) Platino (d) Bismuto (e) Tantalio	57
7.11. Factor de incremento de dosis (DEF) para distintos materiales y tamaños de la NP (radios 100, 50 y 10 nm), para una energía de 40 kVp.	58
7.12. Comparación de factor de incremento de dosis (DEF) vs tamaño de nanopartícula, para varios los materiales. (a) Oro (b) Gadolinio (c) Platino (d) Bismuto (e) Tantalio.	59
7.13. Factor de incremento de dosis (DEF) para nanopartícula de 100 nm en función de la energía del espectro de fotones incidentes.	60
7.14. (a) Energía depositada radialmente desde la superficie de la nanopartícula, (b) dosis absorbida en agua por electrón secundario en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 40 kVp.	61
7.15. (a) Energía depositada y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 100 kVp.	62
7.16. (a) Energía depositada y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 180 kVp.	62
7.17. (a) Energía depositada de forma radial desde la superficie de la NP y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 40 kVp.	63
7.18. (a) Energía promedio depositada por fotón incidente del espectro de rayos X 40 kVp variando concentración y material de las NP, incluyendo el caso sin NP, denotado como H_2O . (b) Energía depositada promedio por fotón incidente de rayos X de 40 kVp en presencia de la NP y a diferentes concentraciones.	64
7.19. Factor de aumento de dosis del material de aumento de dosis para diversas concentraciones mg/g de nanopartículas de 100 nm de diámetro con a) 4 MV, b) 6 MV, c) 10 MV, d) 15 MV y e) fuentes de ^{60}Co	68
7.20. DEF en función de la concentración de NP a diferentes voltajes de tubo de rayos X, (a) Bismuto (b) Oro (c) platino y (d) DEF en función del voltaje del tubo de rayos X para una concentración de 350 mg/g para cada material.	69

7.21. (a) DEF en función de la concertación de NP para los fotoelectrones y (b) DEF en función de la concentración de NP para los electrones Auger.	70
A.1. (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 40 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.	75
A.2. Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.	75
A.3. (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 100 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 100 kVp.	76
A.4. Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 100 kVp.	77
A.5. (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 180 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 180 kVp.	77
A.6. Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.	78

Índice de tablas

5.1. Probabilidad de ocurrencia según el material y energía. (Tabla propia)	32
6.1. Categorías de clases en Geant4.	40
6.2. Parámetros de la simulación NP1.	42

Capítulo 1

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muertes en el mundo; en el 2018, ocasionó 9,6 millones de muertes. Una de cada seis muertes en el mundo se debe a esta enfermedad [1]. La agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés, International Agency for Research on Cancer) reveló que durante el 2018 se presentaron en Colombia 101.893 casos de cáncer y 46.057 murieron en el mismo año, esta cifra incluye ambos sexos y todas las edades. El cáncer de seno fue el más diagnosticado con 13.380 pacientes (13.1 %), en segundo lugar, el de próstata con 12.712 casos, que corresponden al 12.5 % del total de cánceres presentados [2]. Las proyecciones de la IARC muestran que para el año 2025 existirán más de 20 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, entre los cuales cuatro quintas partes de la carga recaen en los países de ingresos bajos y medios, lo que ubica al cáncer como un problema mayor de salud pública en los países de bajos recursos como Colombia [3].

La radioterapia es un componente en el tratamiento de todos los tipos de cáncer, consiste en administrar una dosis terapéutica de radiación ionizante a células tumorales limitando tanto como sea posible la dosis a tejidos circundantes y órganos vitales [4]. Para este tipo de tratamientos se emplean diferentes tipos de radiaciones ionizantes como: rayos X, rayos gamma, protones, neutrones, iones pesados, siendo los rayos X los más utilizados debido a su alcance. En los últimos años, la introducción de nanopartículas como agentes sensibilizadores ha sido ampliamente estudiado, principalmente porque ha mostrado resultados de mejora en los efectos radioterapéuticos, aumentando la dosis administrada en el tumor y disminución en tejido sano [5], físicamente la mejora de la dosis se logra mediante la introducción de nanopartículas de alto número atómico en el tumor cuando se irradia con fotones. Agentes como el yodo ($Z=53$), oro ($Z=79$) y gadolinio ($Z=64$) han demostrado aumento en la dosis localizada en el tumor [5], [6], [7]. El efecto de la radio-sensibilización depende de factores como la energía, tipo de radiación, forma, tamaño y concentración de las nanopartículas.

En este trabajo se propone el estudio de la mejora obtenida en las características dosimétricas de un haz de terapia externa de fotones aplicado sobre un volumen de agua en presencia de nanopartículas esféricas de Gadolinio y de oro. Se espera que al interactuar el haz de fotones con la nanopartícula produce electrones secundarios, debido a su alto número atómico y dado que el alcance de los electrones secundarios es muy corto, depositan gran cantidad de energía en las proximidades, por tal razón estas nanopartículas son utilizadas como agentes de sensibilización para aumentar la dosis en el tejido tumoral.

Capítulo 2

Estado del Arte

El inicio de la radioterapia surge tras el descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895. Emil Grubbe en 1896 en Chicago [8] construyó la primera máquina de rayos X y se utilizó para tratar a una mujer con carcinoma recurrente de seno y otras lesiones. Marie y Pierre Curie produjeron por primera vez el radio y el polonio en 1898 [9] y ya en 1905 el radio fue utilizado para tratar el cáncer de cuello uterino y lesiones de piel [10]. En ese entonces poco se conocía acerca de las propiedades de la radiación y, por consiguiente, su aplicación clínica era totalmente empírica. En 1906 aparecieron en la literatura 12 libros y más de 80 artículos sobre radioterapia en la literatura médica norteamericana, varios de ellos mencionaban sus ventajas: es indolora, alivia el dolor, destruye el tejido tumoral y evita irradiar el tejido sano [11].

En las décadas siguientes a 1920 se establecieron las bases de la radioterapia tanto a nivel de fraccionamiento y radiosensibilidad relativa de los tejidos como en el desarrollo de las relaciones dosis/respuesta [12]. Las máquinas utilizadas para la radioterapia externa en aquella época utilizaban voltajes de 250 kV, esta limitación de energías duro hasta que, en 1937, se instaló en el hospital de St. Bartholomew de Londres la primera unidad de 1 MV fabricado sobre un tubo de rayos X de 9 metros conectado a cada lado del tubo los bornes de un potente generador, cada uno dando un voltaje de 600 kV y por tanto consiguiendo una diferencia de potencial cercana al millón de voltios. Trabajaron al principio con 700 kV y desde 1939 hasta 1960 a 1 MV [12].

En el año 1932, se realiza la aceleración de haces de protones con fines clínicos, donde se usó un ciclotrón que alcanzaba una energía cercana al MeV, por otro lado, Chadwick descubre los neutrones, abriendo la posibilidad de realizar experimentos con estas nuevas partículas [13].

En el año de 1935 se instaló en Inglaterra el primer acelerador lineal con energía de 9 MeV y el uso de cobalto son dos de los grandes sucesos para la ciencia en esta área. El hecho de que los rayos gamma del cobalto posean mayor energía ofrecen varias ventajas, siendo la principal que el poder de penetración del haz es mayor, con lo cual las radiaciones alcanzan tejidos más profundos [14].

Hasta la década de 1980, la planificación de la radioterapia se realizaba con radiografías simples y verificaciones en dos dimensiones (2D) [15]. El radioterapeuta no tenía una idea

certera de la localización del tumor. No fue hasta disponer del CT en los años 80, con su utilización sistemática para obtener información en 3D del tumor y de su relación con las estructuras adyacentes [16].

Actualmente con la llegada de los aceleradores lineales y las simulaciones de interacción radiación materia, se han desarrollado diferentes tipos de tratamiento, siendo los más comunes:

Radioterapia 3D conformacional (3D conformal radiotherapy; por su siglas en inglés, 3DCRT), utiliza una imagen del paciente en 3 dimensiones adquirida mediante tomografía computarizada (CT) [17]. Sobre la imagen del paciente se delimita el tumor para obtener las dimensiones de este. Luego, mediante un colimador multiláminas (MLC, por sus siglas en inglés) se conforma una geometría aproximadamente igual a la del tumor, una vez adaptada la geometría del tumor el acelerador entrega dosis constante sobre la salida de las MLC ya conformadas, disminuyendo la radiación a tejidos sanos adyacentes [16], [18].

Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT por sus siglas inglés, intensity modulated radiotherapy for maximum conformation), a diferencia de la 3DCRT, la IMRT utiliza un sistema dinámico de multiláminas, es decir, mueve cada lámina a medida que el acelerador va entregando la dosis, lo anterior permite variar las fluencias de fotones sobre el objetivo y por tanto también reduce la radiación a órganos sanos [19].

Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT por sus siglas en inglés, Volumetric modulated arc therapy), hace uso de movimientos circulares, o arcos, alrededor de la camilla entregando dosis variables de radiación, varía la tasa de dosis y utiliza multiláminas dinámica [20], [21].

En radioterapia uno de los ideales, es la planeación de tratamientos donde el volumen objetivo reciba el 100% de la dosis prescrita, mientras el tejido sano circundante reciba 0% de dosis. Sin embargo, no es posible lograr este equilibrio entre el tejido sano y el tejido objetivo [22]. Por tal razón se estudian muchas técnicas novedosas. Un enfoque prometedor para lograr este objetivo es usar radio-sensibilizadores, que se definen como cualquier sustancia que sensibiliza las células tumorales a la muerte celular inducida por radiación, sin cambiar la sensibilidad de las células en tejidos sanos [23].

En distintos estudios con enfoque teórico como experimentales se ha investigado y documentado el efecto de radio sensibilización con nanopartículas. Se destaca el estudio realizado en el año 2000 por Herold et al [24] donde inyectaron varias concentraciones de partículas de oro de 1.5-3.0 μm en ratones, que se distribuyeron en el tejido tumoral y se expusieron a un haz de fotones en rango de keV, mostrando una mejora de la dosis, tanto *in vitro* como *in vivo*. Igualmente se destaca un estudio del año 2018, realizado por Heinfeld et al [25], ensayando ratones con tumor mamario donde recibieron una inyección intravenosa de partículas de oro de 1.9 nm de diámetro con una concentración de 7mg Au / g en tumores y terapia de rayos X de 250 kV. Los resultados arrojaron una supervivencia al año del 86% en comparación con el 20% para Rayos X solos. En este caso, se demostró que las nanopartículas más pequeñas son más eficaces que las partículas más grandes para mejorar la radioterapia con rayos X.

En otro estudio similar en ratones por Miladi et al [26] en el 2014, recubrieron nanopartículas de oro de 2 nm con quelatos de Gadolinio mostrando que la imagenología de contraste

se puede utilizar para obtener una mejora en la dosis tumoral mediante el monitoreo de la biodistribución de nanopartículas de oro y retrasar la irradiación hasta que se observe la captación tumoral, encontrando un pico significativo en la captación tumoral en comparación con el tejido sano, aproximadamente a los 5 minutos después de la inyección. Utilizando el sincrotrón europeo ESRF (European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, France) para administrar radioterapia con un espectro de rayos X en un rango de 50-350 keV, encontraron curvas de supervivencia celular del 78 %, en comparación con radioterapia sola.

Del mismo modo, Su et al [27] en el 2015 administraron 5 Gy con una fuente de Co-60 para tratar ratones portadores de tumor, inyectados con nanopartículas de oro (AuNP $\approx 50 \frac{mg}{kg}$ de peso corporal) conjugado con una molécula dirigida al tumor y encontraron más apoptosis (muerte celular) y reducción del volumen tumoral en comparación con la radioterapia que usa AuNP sin presencia de moléculas dirigidas al tumor.

Usando un haz clínico de 6 MV, Wolfe et al en el 2015 [28] investigaron los efectos de las nanopartículas de oro (AuNP; $\approx 31 \text{ nm} \times 9 \text{ nm}$), conjugado con un agente de direccionamiento tumoral (goserelina) en ratones portadores de cáncer de próstata. Un estudio de biodistribución mostró que la acumulación intratumoral de AuNP fue aproximadamente 3 veces menos. La radioterapia (5 Gy) se administró 24 horas después de la inyección, y el equipo encontró mejora de los efectos en el rango de MV por las AuNP conjugadas con goserelina, como lo demuestra la reducción del tumor en comparación con el tratamiento de MV utilizando AuNP no conjugados y radioterapia solamente [28].

Dou et al [29] en el 2016 al inyectar ratones con nanopartículas de oro de 13 nm (60 nmol / kg, que corresponden a solo 12 μg / kg) encontró una inhibición del crecimiento del tumor después de la radioterapia con un haz de 6 MV, en comparación con la radioterapia sola, demostrando así la importancia del tiempo de circulación. Concluyeron que las AuNP pequeñas son más eficientes que las de mayor tamaño porque pueden formar grupos de mayor densidad y liberar más electrones que AuNP grandes [29].

En el 2007 Bridot et al y, Mignot et al [30] llevaron a cabo una serie de estudios de terapia guiada por imágenes de resonancia magnética (IMR) con quelatos de gadolinio $\approx 3.0 \pm 1.0 \text{ nm}$ que rodean un núcleo de polisiloxano, descubrieron que debido a los iones presentes de gadolinio estos pueden atravesar la barrera hematoencefálica en ratas portadoras de glioma, pero no en ratones sanos, con un rápido aumento en la intensidad de la señal de resonancia magnética 1 min después de la inyección. La mejora de los efectos de la radiación se demostró tanto *in vitro* como *in vivo*. Se encontró que el tiempo medio de supervivencia de las ratas portadoras de gliosarcoma tratadas con IMR aumentaba en un factor de ≈ 2 , de 46 días a 96 días, cuando se administró por vía intravenosa 24 h antes del tratamiento en comparación al tratamiento solo. Debido a la presencia de iones de gadolinio, nanopartículas de Gadolinio (GdNP) puede ser utilizadas simultáneamente como agentes de contraste para resonancia magnética (IMR) y como radiosensibilizadores. Al ser irradiados, se demostró que un contenido muy bajo de nanopartículas radiosensibilizantes en el área del tumor es suficiente (0.1 μg / g) para un aumento importante del efecto terapéutico de la irradiación. Un resultado tan prometedor se atribuye a una distribución adecuada de GdNP dentro del tumor, como fue revelado por los mapas de fluorescencia de rayos X [31].

En un enfoque ligeramente diferente, Detappe et al [32] en el 2016 investigaron Active Gui-

dance for Irradiation by X-rays (AGuIX), nanopartículas de gadolinio (GdNP), demostrando que, además de mejorar el contraste de la imagen MRI, también aumentaron la sensibilidad tanto al kV preclínico como al MV clínico. En su estudio, los ratones con tumor pancreático fueron inyectados con 0.25 mg de GdNP y se entregó un plan de tratamiento utilizando un irradiador de animales pequeños (haz de 220 kVp, 10 Gy), o un acelerador lineal (6 MV). Se observó una mejora en la supervivencia general, de 45 días a 85 días, para los ratones tratados con los GdNP, en comparación con los tratados sin nanopartículas utilizando el haz de kV [33].

Actualmente, además de las nanopartículas de oro, otros materiales están emergiendo como prometedores candidatos en oncología radiológica [34]. Un ejemplo son los materiales basados en bismuto, tantalio y gadolinio, los cuales tienen un número atómico alto, $Z = 83$ y $Z = 73$, $Z=64$, respectivamente. Esto implica un aumento en la probabilidad de interacción con fotones incidentes y en consecuencia mayor producción de electrones secundarios en energías asociadas al efecto fotoeléctrico.

Los resultados de las investigaciones, simulaciones y ensayos experimentales basados en la introducción de nanopartículas como incremento de dosis de los resultados pueden ser discutidos debido a la variedad de factores y de diferencias en las simulaciones, y por esta razón, se debe considerar que el efecto de la radio-sensibilización depende de factores como la energía, el tipo de radiación, la forma, el tamaño, la concentración y la ubicación de las NP dentro de la célula [26]. Todos estos parámetros deben ser evaluados en conjunto para obtener los parámetros óptimos y lograr un incremento de dosis cercano a la nanopartícula.

Capítulo 3

Planteamiento del Problema

Al introducir nanopartículas de alto número atómico en el tumor, estas actúan como agentes radiosensibilizantes para aumentar la dosis depositada cuando se irradia con fotones [35].

La interacción de los fotones con nanopartículas de alto número atómico produce electrones característicos y electrones Auger, cuyo rango es muy corto, lo que permite que la mayor parte de la energía se deposite cerca de las células que contiene la nanopartícula. La deposición de energía producida por los electrones secundarios hidrolizan las moléculas de agua que rodean las células, produciendo radicales libres que inducen el daño del ADN, lo que conlleva a la muerte celular [36].

Actualmente se han realizado avances de la interacción fotones con nanopartículas de alto número atómico, lo que ha mostrado una mayor cobertura a nivel mundial y ha generado la necesidad de adquirir conocimientos al estudio de la interacción de fotones con nanopartículas, lo que conlleva a la disminución de dosis recibida por el tejido sano circundante, esto reduce la aparición de efectos secundarios. Aun así, en la implementación futura de esta técnica es importante conocer los principios físicos y los parámetros óptimos del tratamiento.

En este trabajo se analizan las características del método de sensibilización mediante nanopartículas y su efecto de incremento de dosis. Se estudia el fundamento teórico de la interacción radiación materia con nanopartículas de alto número atómico. Además, se construye una simulación basada en GEANT4 para determinar los parámetros óptimos como energía del haz incidente, tamaño de la nanopartícula, material y concentración. Con esta simulación también, se determina la energía depositada, dosis absorbida, número de electrones secundarios y el factor de incremento de dosis, cuya finalidad es lograr el mayor incremento de dosis cerca a la nanopartícula para prevenir la irradiación del tejido sano.

Capítulo 4

Objetivos

4.1. Objetivo General

Estudiar el método de optimización de la radioterapia con fotones, mediante nanopartículas sensibilizantes de oro y gadolinio.

4.1.1. Objetivos Especificos

1. Describir los aspectos físicos de la interacción de fotones con nanopartículas de alto número atómico como agentes de incremento de dosis.
2. Construir una simulación montecarlo basada en GEANT4 para un haz externo de fotones con distribución energética en el rango de KeV a MeV que interactúa con un phantom cúbico de agua y una distribución de nanopartículas esférica de Gadolinio y oro.
3. Estimar la contribución local de energía depositada, dosis absorbida de los electrones secundarios producidos por la interacción de un haz externo de fotones y una nanopartícula de gadolinio y oro en un volumen de agua.
4. Estimar el factor de incremento de dosis en el volumen cúbico de agua para diferentes valores de concentración y tamaños de nanopartículas de gadolinio y oro.

Capítulo 5

Fundamentos teóricos

Durante muchos años, ha sido un desafío atacar los tumores mediante radioterapia sin causar daño en tejidos sanos. Los métodos se perfeccionan continuamente para mejorar la calidad de entrega de dosis a los tejidos malignos. Para lograr este objetivo y proteger los órganos / tejidos sanos, un tema de investigación es el uso de nanopartículas en radioterapia como agentes de incremento de dosis.

En este capítulo se hace una revisión teórica de la interacción de los fotones con la materia, teniendo en cuenta que al interactuar los fotones con la materia se producen electrones secundarios, fotoelectrones, en el caso de introducción de NP liberación de electrones de las capas internas, emisión de fotones de fluorescencia la cual puede provocar cascadas de electrones de Auger, provocando eventos ionizantes localizados debido al corto rango de estos. Por tal razón, se revisa la interacción de los fotones con la materia, y el comportamiento de las nanopartículas frente a la radiación ionizante, ya que el efecto de la radio-sensibilización depende de factores como la energía, el tipo de radiación, el tamaño, la concentración y el material de la nanopartícula.

5.1. Espectro de energía de rayos X

El espectro de fotones emitido por el equipo de rayos X, va desde fotones de muy baja energía hasta fotones con energía igual a la diferencia de potencial aplicada [37]. Una distribución espectral para un haz de rayos X típico, está compuesta por la distribución discreta (rayos X característicos) y una distribución continua (rayos X de frenado) en función de la energía de los fotones. La forma del espectro de energía de rayos X depende del potencial aplicado al tubo (kVp), la intensidad de corriente (mA), el número atómico del blanco (Z) y el tipo de filtración inherente o agregada como se observa en la figura 5.1 [37].

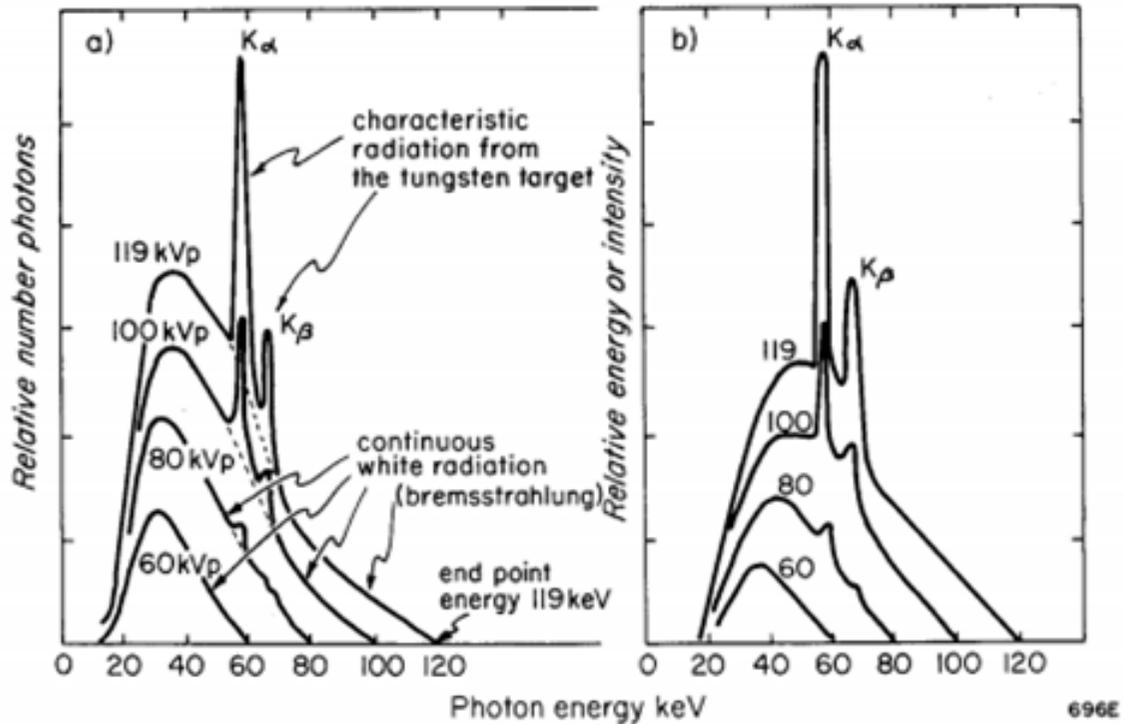


Figura 5.1: Espectro de rayos X
Figura tomada de [37]

5.2. Sección eficaz

La interacción entre dos partículas se describe generalmente en términos de la sección eficaz. Esta cantidad da una medida de la probabilidad de que un proceso específico tenga lugar en una colisión de dos partículas [37]. La sección eficaz es expresada en términos del área transversal que la partícula incidente debe colisionar para que ocurra el proceso dado y es típicamente denotada por sigma (σ).

Formalmente, se considera un haz de partículas incidente sobre un núcleo blanco, se asume que el haz es mucho más amplio que el blanco y que sus partículas están distribuidas uniformemente en el espacio y el tiempo, entonces, se puede hablar de un flujo de partículas incidentes por unidad de área y por unidad de tiempo.

Debido a la aleatoriedad de los parámetros de impacto, el valor de la sección eficaz fluctuara en diferentes períodos finitos de tiempo de medición. Sin embargo, si se promedia varios períodos de medición finitos, este valor tendera hacia un $\frac{dN_s}{dQ}$ fijo, donde N_s es el número promedio de dispersiones por unidad de tiempo. La sección transversal diferencial está definida por la ecuación 1. Donde $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ es la fracción promedio dispersada en $d\Omega$ por unidad de tiempo y por unidad de Flujo F . Esto puede ser dado como la probabilidad de que ocurra dispersión en el ángulo $d\Omega$ dividida por la probabilidad total incidente que atraviesa un área unitaria frente al blanco [37].

$$\frac{d\sigma}{d\Omega}(E, \Omega) = \frac{1}{F} \frac{dN_s}{d\Omega} \quad (1)$$

5.3. Interacción de los fotones con la materia

Cuando un haz de fotones atraviesa un medio, se llevan a cabo diversas interacciones con la materia. El comportamiento de los fotones es diferente al de las partículas cargadas debido a que no tienen carga ni masa. Los fotones no ionizan directamente la materia, sin embargo, la produce en forma indirecta mediante efectos que generan partículas cargadas; esta transferencia de energía se produce por la expulsión de electrones atómicos o en la creación de pares electrón - positrón. En particular, los positrones pueden también ionizar y/o aniquilarse. De esta forma las partículas cargadas van transfiriendo su energía al medio a lo largo de su trayectoria, lo cual se traduce en dosis absorbida en el volumen irradiado.

La distribución de dosis está relacionada con los distintos procesos por medio de los cuales es absorbida la energía en el medio. En el rango de energías de uso clínico (keV-MeV) existen fundamentalmente tres procesos de interacción de los fotones con la materia [38].

5.3.1. Efecto fotoeléctrico

Es la interacción entre un fotón y un electrón fuertemente ligado cuya energía de enlace es igual o menor a la del fotón. El resultado de esta interacción es la absorción del fotón y la producción de una partícula ionizante primaria llamada fotoelectrón (ver figura 5.2) cuya energía está dada por la siguiente ecuación [38]:

$$E_e = E_\gamma - E_b \quad (2)$$

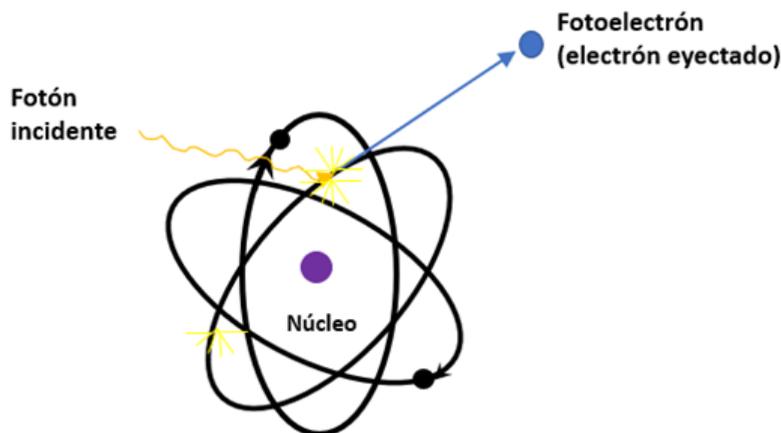


Figura 5.2: Efecto fotoeléctrico
Figura tomada de [39]

Teniendo en cuenta que la sección eficaz atómica para la absorción fotoeléctrica depende en gran medida de Z donde:

$$\sigma_T = \alpha \frac{Z^n}{(hv)^m} \quad (3)$$

Donde:

hv es la energía del Fotón incidente.

α es una constante.

n : 4-5, m : 3-4 en el rango $0 < hv < 0.1$ MeV.

$n = 4$ y $m = 3$ $hv = 0.1$ MeV.

Cabe resaltar que el mecanismo es dominante para $E < 0.1$ MeV.

Se observa que la sección eficaz incrementa con la tercera y cuarta potencia del número atómico y es inversamente proporcional a la energía del fotón incidente, esto implica un fuerte impacto de este proceso en energías bajas de fotones incidentes, particularmente a altos números atómicos.

5.3.2. Efecto Compton

En este caso el fotón interactúa con un electrón libre o ligado. En esta interacción, el electrón recibe algo de la energía del fotón y es dispersado en un cierto ángulo, mientras que el fotón es dispersado en otra dirección como se observa en la figura 5.3. El efecto Compton predomina en medios de bajo Z (como es el caso del cuerpo humano) a las energías habituales en radioterapia (del orden de magnitud de algunos MeV) [38].

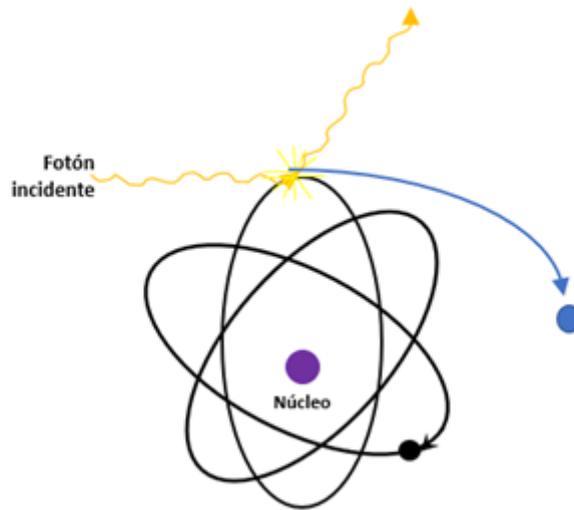


Figura 5.3: Efecto Compton
Tomada de [39]

La relación entre la pérdida de energía y ángulo de dispersión se puede derivar de las condiciones relativistas para la conservación del momentum y la energía. De la conservación de la energía total relativista se tiene que:

$$E_{\gamma} + m_0c^2 = E'_{\gamma} + m_0c^2 + K_e \quad (4)$$

Donde:

E_{γ} : Energía del fotón incidente.

m_0 : masa del electrón en reposo.

E'_{γ} : Energía del fotón dispersado.

m_0c^2 : Energía en reposo del electrón.

K_e : Energía cinética del electrón dispersado.

La conservación de la energía y la cantidad de movimiento también permite obtener las energías del fotón antes y después de la colisión:

$$E'_{\gamma} = \frac{E_{\gamma}}{1 + E_{\gamma}(1 - \cos \theta)} \quad (5)$$

Con la fórmula anterior (5) se puede determinar cuál es la energía transferida por el fotón al electrón, esta energía es la energía que el fotón deposita en el medio.

5.3.3. Sección transversal electrónica total de Klien- Nishina para dispersión Compton

La sección eficaz total para el efecto Compton asume que los electrones se encuentran libres y en reposo σ_c^{KN} [$\frac{cm^2}{electron}$], se calcula integrando la sección eficaz diferencial sobre el ángulo solido $\frac{d\sigma_c^{KN}}{d\Omega}$:

$$\sigma_c^{KN} = \int \frac{d\sigma_c^{KN}}{d\Omega} d\Omega = 2\pi r_e \left(\frac{1 + \varepsilon}{\varepsilon^2} \left[\frac{2(1 + \varepsilon)}{1 + 2\varepsilon} - \frac{\ln(1 + 2\varepsilon)}{\varepsilon} \right] + \frac{\ln(1 + 2\varepsilon)}{2\varepsilon} - \frac{1 + 3\varepsilon}{(1 + 2\varepsilon)^2} \right) \quad (6)$$

Tenemos que:

$$\varepsilon = \frac{hv}{m_e c^2} \quad (7)$$

Donde:

r_e : radio del electrón

m_e : masa del electrón

c : velocidad de la luz

Dos casos extremos son de especial interés, ya que simplifican la expresión:

1. Para pequeñas energías de fotones incidentes hv se obtiene la siguiente relación:

$$\sigma_c^{KN} = \frac{8\pi}{3} r_e^2 \left[1 - 2\varepsilon + \frac{26}{5}\varepsilon^2 - \frac{133}{10}\varepsilon^3 + \frac{1144}{35}\varepsilon^4 \dots \right] \quad (8)$$

que para $\varepsilon \rightarrow 0$ se aproxima al resultado clásico de Thomson:

$$\sigma_c^{KN} = \frac{8\pi}{3} r_e^2 \quad (9)$$

2. Para energías de fotones incidentes muy grandes hv , es decir, $\varepsilon \gg 1$, se obtiene:

$$\sigma_c^{KN} \approx \pi r_e^2 \frac{1 + 2 \ln \varepsilon}{2\varepsilon} \quad (10)$$

Teniendo en cuenta lo anterior, para energías por debajo de la masa del electrón la sección eficaz es independiente de la energía, y para energías de los fotones por encima de la masa del electrón la sección eficaz disminuye a medida que disminuye la energía, así:

$$\text{cte}, E < m_e c^2 \quad (11)$$

$$\sim \frac{1}{E}; > m_e c^2$$

La sección transversal electrónica de Compton es independiente del número atómico Z del absorbedor.

5.4. Producción de pares

En este caso el fotón interactúa con el campo electromagnético del núcleo y cede toda su energía en el proceso creando un par electrón - positrón. Ya que la masa en reposo del electrón es equivalente a 0,511 MeV, se requiere de una energía mínima de 1,022 MeV (umbral) para crear el par de cargas. Este proceso se ve favorecido por el aumento de la energía del fotón incidente (a partir del umbral) y de Z [40].

Para que se produzca la producción de pares, tres cantidades deben conservarse, la energía y la carga incluso si la producción de pares ocurre en el espacio libre, sin embargo, para conservar el momento lineal, el efecto no puede ocurrir en el espacio libre; solo puede ocurrir en el campo de Coulomb (ya sea núcleo atómico o electrón orbital).

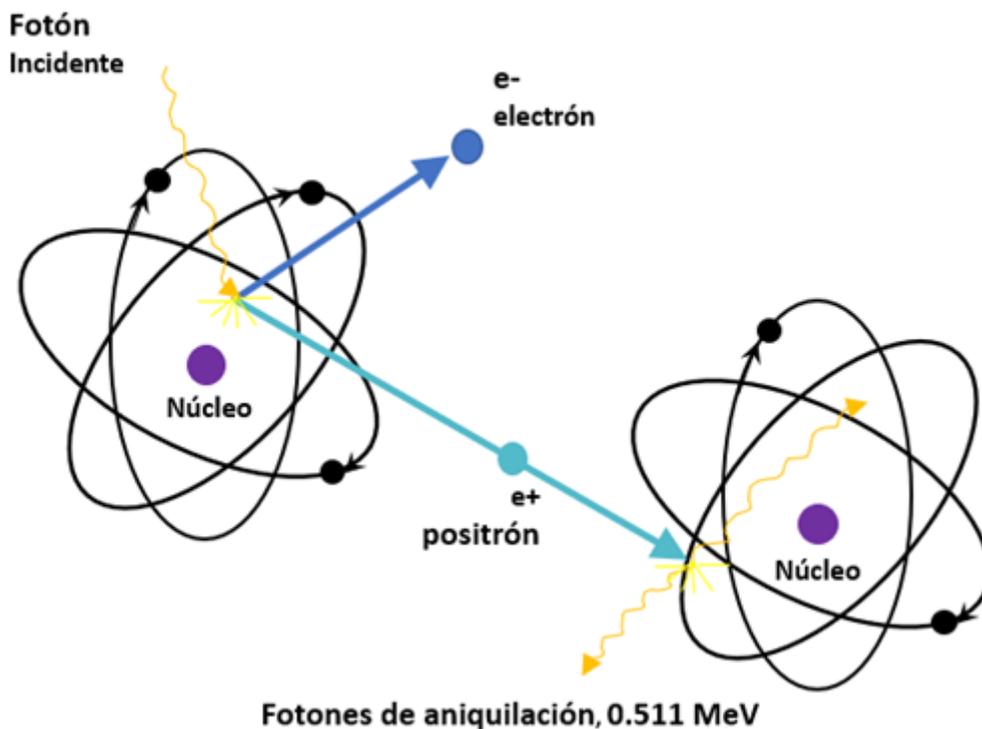


Figura 5.4: Producción de pares

5.4.1. Conservación de energía, momento y carga de producción de pares en un espacio libre

Antes de la interacción de producción de pares la energía del fotón es $E_v = hv > 2m_e c^2$ y el momento del fotón es: $\rho_v \frac{hv}{c}$. En la interacción de un electrón-positrón se produce con una energía total $E_{pair} = 2\gamma m_e c^2$ y momento $P_{pair} = 2\gamma m_e v$ [41].

Conservación de la energía

$$E_v = hv \equiv E_{pair} = 2\gamma m_e c^2 \quad (12)$$

Conservación del momento

$$\rho_v = \frac{hv}{c} \equiv P_{pair} = 2\gamma m_e v \rightarrow 2\gamma m_e c^2 \frac{v}{c^2} = E_v \frac{v}{c^2} = \rho_v \frac{v}{c} \quad (13)$$

Dado que la velocidad de la partícula v es siempre menor que c , se deduce que ρ_v , el impulso antes de la interacción de producción de pares es siempre mayor que P_{pair} , el impulso total después de la interacción de producción de pares. Por lo tanto, el fotón posee un exceso de cantidad de movimiento que no es absorbido por el par electrón-positrón. Este exceso debe ser absorbido, ya sea por el núcleo atómico o un electrón orbital. Por lo tanto, la interacción de producción de pares no puede ocurrir en el vacío.

La energía cinética total transferida a las partículas cargadas (electrones y positrones) es:

$$(E_K^K)_{tr} = hv - 2m_e c^2 \quad (14)$$

Generalmente el electrón y el positrón no reciben la misma energía cinética. pero se muestra como el promedio:

$$E_K^{pp} = \frac{hv - 2m_e c^2}{2} \quad (15)$$

La sección eficaz de este proceso físico aumenta a partir de la energía umbral de 1,022 MeV; es proporcional al cuadrado del número atómico del material.

$$\sigma_{pp} \propto Z^2 \quad (16)$$

5.5. Electrones Auger

Cuando se extrae un electrón de una de las capas internas de un átomo, un electrón de una capa exterior se mueve rápidamente para llenar el vacante y energía se libera en el proceso.

Esta transición está acompañada por la emisión de un fotón cuya energía coincide con la diferencia de energías entre el nivel superior e inferior. Dado que para los átomos pesados esta energía estará en la región de los rayos X, se conoce como fluorescencia de rayos X, se debe tener en cuenta que algunas transiciones no son permitidas, debido a las reglas de selección de mecánica cuántica [42].

Como alternativa, el átomo puede sufrir un proceso conocido como el efecto Auger, un electrón de una capa exterior vuelve a llenar la vacante, pero la energía liberada en el proceso se transfiere a otro electrón orbital. Este electrón luego se emite desde el átomo a diferencia de la radiación característica. Se muestra el proceso en la Figura 5.5. El electrón emitido se llama electrón Auger [38].

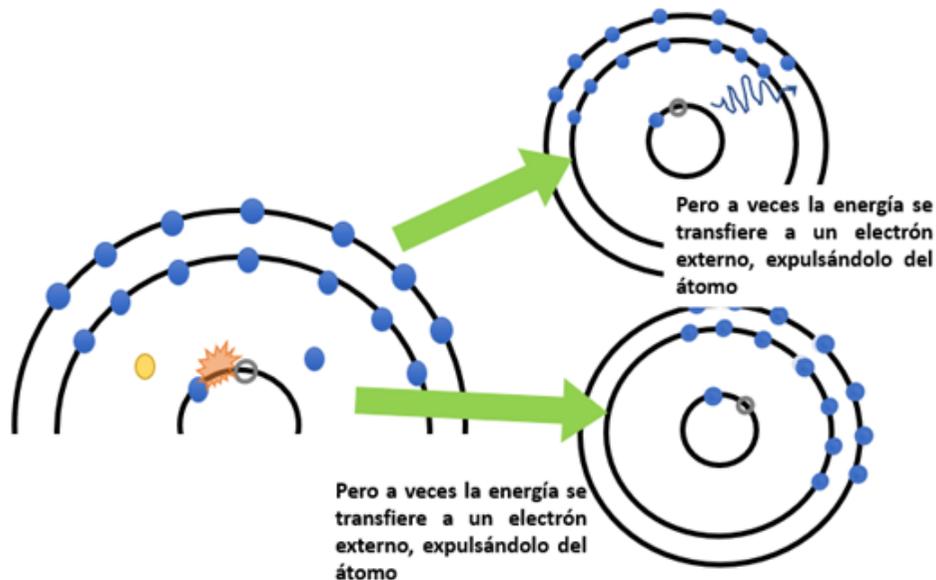


Figura 5.5: Efecto Auger

5.6. Interacción de los electrones con la materia

La interacción de electrones con la materia es de gran importancia, sobre todo cuando se trata de electrones de baja energía, ya que son estos los que afectan sistemas biológicos [43].

En su paso por la materia, las partículas cargadas (electrones, positrones, protones, partículas α e iones ligeros y pesados, etc.) cambian su dirección de movimiento y pierden energía como consecuencia de sus interacciones con los electrones atómicos y núcleos del medio principalmente por ionización y excitación de estos, por lo cual el medio que se atraviesa también sufre cambios [42]. El estudio de estas interacciones con la materia juega un papel

importante en la radiobiología, ya que la deposición de energía dentro de un volumen dado depende de los detalles de estos mecanismos de interacción. Las interacciones o colisiones de partículas cargadas están mediadas por la fuerza de Coulomb entre el campo eléctrico de la partícula incidente y los campos eléctricos de electrones orbitales y núcleos de átomos del material. Las colisiones entre la partícula y los electrones atómicos provocan la ionización y la excitación de los átomos, generando una pérdida por colisión [40], [42].

Las colisiones entre la partícula y el núcleo dan como resultado una pérdida radiativa de energía o bremsstrahlung y también sufren dispersión sin pérdida significativa de energía a las partículas cargadas se pueden clasificar como ligeras o pesadas, dependiendo de sus masas. Los electrones y los positrones se denominan partículas ligeras debido a su masa muy pequeña ($\sim \frac{1}{1840}$ de masa de un protón). Una partícula cargada se llama pesada si su masa en reposo es grande en comparación con la masa en reposo de un electrón. Los ejemplos incluyen protones, mesones y partículas α . Las interacciones entre partículas cargadas y la fuerza de Coulomb pueden, en una vista clásica simplificada, caracterizarse en términos de la distancia de aproximación más cercana de la trayectoria de una partícula en relación con las dimensiones del átomo, comparando el parámetro de impacto clásico con el radio atómico. Cabe destacar que esta caracterización no es posible en una formulación de la mecánica cuántica, en la que el principio de incertidumbre limita la localización de una partícula con su momentum bien definido [42].

Como se explicaba anteriormente, los procesos que contribuyen a la pérdida de energía de una partícula cargada en su interacción con medios materiales se pueden dar por tres tipos de colisiones. Estas interacciones se pueden dividir en tres categorías según el tamaño del parámetro de impacto clásico (b) en comparación con el radio atómico clásico (a) [41]:

5.6.1. Colisión elástica

Interacción de la fuerza de Coulomb de la partícula cargada con el núcleo atómico de los átomos del medio absorbente para $b \ll a$. En este tipo de colisiones, se conservan tanto la energía cinética como la cantidad de movimiento. En estos casos, la partícula se desvía de su trayectoria, cediendo parte de su energía en forma de energía cinética. En las colisiones elásticas no se produce en el medio ninguna alteración atómica ni nuclear.

5.6.2. Colisión inelástica

Se dividen en 2. La primera es la Interacción de la fuerza de Coulomb de la partícula cargada con el electrón orbital de los átomos del medio absorbente para $b \approx a$ (Colisiones fuertes). La segunda hace referencia a la Interacción de la fuerza de Coulomb de la partícula cargada con el electrón orbital de los átomos del medio absorbente para $b \gg a$ (colisiones blandas). En estas colisiones se conserva la cantidad de movimiento, pero no la energía cinética. La partícula al sufrir estas colisiones con los átomos del medio, modifica su estructura electrónica, produciendo excitación, ionización, o disociación.

5.6.2.1. Dispersiones inelásticas con los electrones atómicos (colisiones blandas)

Cuando los electrones pasan relativamente cerca de un átomo, pueden interactuar con éste de tal modo que se producen excitaciones en los niveles electrónicos y ocasionalmente también ionizaciones. En este proceso, la fracción de energía perdida por el electrón incidente es habitualmente muy pequeña.

Las dispersiones inelásticas se producen cuando la trayectoria de los electrones está relativamente alejada del átomo y la interacción se realiza con todo el átomo como un conjunto. Un electrón con alto momento interactúa con un electrón de un átomo y lo expulsa de su órbita (ionización), reduciendo la energía del primer electrón y cediéndola al segundo. Para energías bajas e intermedias (energías no relativistas), los mecanismos dominantes para la pérdida de energía de partículas cargadas incidentes, en particular electrones o positrones, son las colisiones inelásticas, que pueden ser excitaciones o ionizaciones en el medio [41].

5.6.2.2. Dispersiones inelásticas con los electrones atómicos (colisiones fuertes)

Se producen cuando la partícula incidente tiene energías relativamente altas lo que permite considerar al electrón atómico como libre adquiriendo una importante fracción de energía (ionización), originando bruscos cambios de dirección en los electrones incidentes.

5.6.2.3. Colisión inelástica radiativa (Bremsstrahlung)

Cuando las trayectorias son más cercanas al núcleo, con distancias comprendidas entre el radio atómico y el nuclear, las partículas incidentes sufren fuertes cambios de dirección al interactuar con el campo electrostático de los núcleos. El electrón es atraído hacia el núcleo desviándose de su trayectoria original, lo cual origina la emisión de energía mediante radiación electromagnética (fotones) denominada radiación de frenado o Bremsstrahlung. Así, como consecuencia del cambio de velocidad (aceleración, desaceleración, deflexiones) de partículas cargadas que interactúan electrostáticamente con el campo eléctrico, se emite radiación de frenado o Bremsstrahlung. La energía cinética perdida por el electrón se emite directamente en forma de un fotón de radiación, ocasionalmente el electrón podrá chocar con el núcleo. En este tipo de colisión toda la energía del electrón aparece como un único fotón de rayos X (radiaciones secundarias) [41].

La transferencia de energía de la partícula cargada a la materia en cada interacción atómica individual es generalmente pequeña, por lo que la partícula experimenta un gran número de interacciones antes de que se agote su energía cinética. El poder de frenado es el parámetro utilizado para describir la pérdida gradual de energía de la partícula cargada a medida que penetra en un medio absorbente. Se conocen dos clases de poderes de frenado: el poder de frenado por colisión (ionización) que resulta de la interacción de partículas cargadas con los electrones orbitales del absorbedor y el poder de frenado radiativo que resulta de la interacción de partículas cargadas con los núcleos del absorbente. Los poderes de frenado juegan un papel importante en la dosimetría de radiación. Dependen de las propiedades de la partícula cargada como su masa, carga, velocidad y energía, así como de las propiedades del medio absorbente como su densidad y número atómico [41]. Además de los poderes de frenado, en este capítulo también se analizan otros parámetros de la interacción de las partículas cargadas

con la materia, como el poder de frenado y el rango.

5.6.3. Poder de frenado radiativo

El poder de frenado radiativo resulta de la interacción de Coulomb de partículas cargadas con los núcleos del absorbente. Solo las partículas cargadas ligeras (electrones y positrones) experimentan pérdidas de energía apreciables a través de estas interacciones que generalmente se conocen como interacciones Bremsstrahlung. La tasa de producción de Bremsstrahlung por partículas cargadas ligeras que viajan a través de un absorbente se expresa mediante el poder de frenado másico radiativo (S_{rad}) (en $\text{Mev} \cdot \frac{\text{cm}^2}{\text{g}}$) que se da de la ecuación 17 [44].

$$S_{rad} = N_a \sigma_{rad} E_i \quad (17)$$

Donde:

N_a : es el número de átomos por unidad de masa = $\frac{N}{m} = \frac{N_A}{A}$.

σ_{rad} : es la sección eficaz total para la producción de Bremsstrahlung dada para varios rangos de energía = $\frac{16}{3} \alpha r_e^2 Z^2$.

E_i : es la energía total inicial de la partícula cargada ligera, es decir, $E_i = E_{ki} + m_e c^2$.

E_{ki} : es la energía cinética inicial de la partícula cargada ligera.

Insertando σ_{rad} para partículas no relativistas obtenemos la siguiente expresión para S_{rad} dada en la ecuación 17.

$$S_{rad} = \alpha r_e^2 Z^2 \frac{N_A}{A} B_{rad} E_i \quad (18)$$

Donde:

B_{rad} es una función que varía lentamente de Z y $E_i = \frac{16}{3}$. La ecuación 9 fue derivada teóricamente por Hans Bethe y Walter Heitler. Martin Berger y Stephen Seltzer han proporcionado extensas tablas de S_{rad} para una amplia gama de materiales absorbentes [44].

5.6.4. Poder de frenado de colisión

El poder de frenado de colisión (ionización) resulta de las interacciones de Coulomb de partículas cargadas con electrones orbitales del absorbente. Tanto las partículas cargadas pesadas como las ligeras experimentan estas interacciones que dan como resultado la transferencia de energía de la partícula cargada a los electrones orbitales, es decir, la excitación e ionización de los átomos absorbentes.

La pérdida de energía para partículas cargadas debido a la interacción con los electrones presentes en el medio material se describe por medio de la ecuación de Bethe-Bloch:

$$S = -\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a \gamma_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln\left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2}\right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (19)$$

Donde: $\pi N_a \gamma_e^2 m_e c^2$ es una constante igual a $0.1535 \text{ MeVcm}^2/\text{g}$.

γ_e Electrón clásico con radio $2,87 \times 10^{-13} \text{ cm}$.

m_e masa del electrón.

N_a Número de Avogrado.

I potencial de excitación del medio.

A peso atómico del material absorbente.

Z número atómico del material absorbente.

z carga de la partícula incidente en unidades de e-.

$\beta = \frac{v}{c}$ de la partícula incidente.

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \beta^2}}$$

δ corrección por apantallamiento.

C corrección de capas.

W_{max} máxima transferencia de energía en una sola colisión.

Frecuentemente es conveniente expresar la pérdida de energía por unidad de recorrido como una cantidad independiente de la densidad del medio material. El poder de frenado másico se define como:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \quad (20)$$

5.7. Poder de frenado total

El poder de frenado total S_{tot} para una partícula cargada de energía E_K que viaja a través de un absorbedor de número atómico Z es la suma del poder de frenado radiativo y de colisión (ecuación 21).

$$S_{tot} = S_{rad} + S_{col} \quad (21)$$

Para partículas cargadas pesadas, el poder de frenado radiativo es insignificante $S_{rad} = 0$, por lo tanto, $S_{tot} = S_{col}$. En el caso de partículas cargadas ligeras, ambos componentes contribuyen al poder de frenado total. Dentro de una amplia gama de energías cinéticas por debajo de 10 MeV, las pérdidas por colisión (ionizaciones) son dominantes. Sin embargo, la situación se invierte a altas energías cinéticas.

5.8. Rango de los electrones secundarios

Cuando un haz de electrones atraviesa la materia, las interacciones hacen que las partículas cambien su velocidad y su dirección, casi que erráticamente, finalmente el electrón perderá toda su energía cinética y se detendrá. Esta distancia se llama rango de la partícula. En la figura 5.6 se muestra la trayectoria de un electrón en agua.

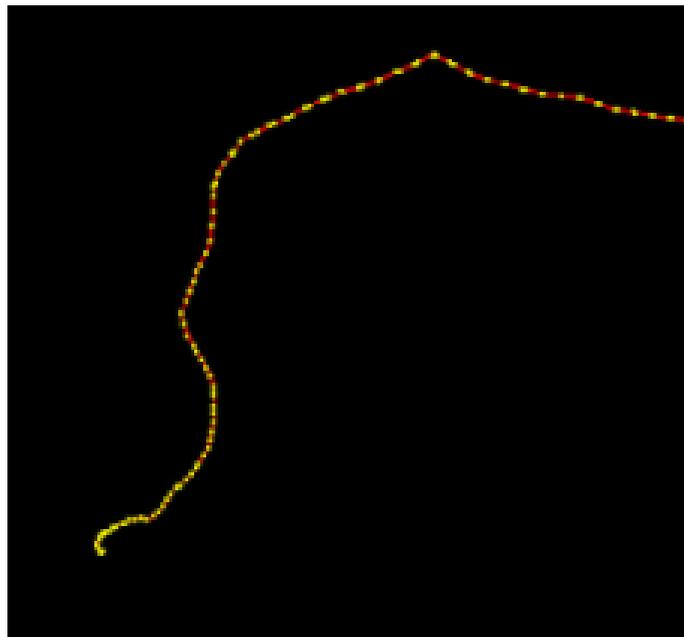


Figura 5.6: Trayectoria del electrón. Se observa la trayectoria del electrón en el agua, se muestra el camino tortuoso que recorre. Se muestra un electrón incidente de 60 keV sobre una lámina de plomo de 50 μm .

El rango también se puede calcular a partir del poder de frenado, si el electrón disminuye su velocidad hasta detenerse, pero sabemos que el electrón no viaja tan lejos porque comienza a perder energía más rápidamente, para obtener el rango real teniendo en cuenta el poder de frenado total $S_{tot}(E)$ con respecto a la energía, se calcula para incrementos muy pequeños y se suman [37].

El rango calculado de esta manera se denomina **CSDA** o rango de aproximación de desaceleración continua. Se supone que todas las colisiones en el proceso de desaceleración implican intercambios de energía muy pequeño por tal razón es una integración a lo largo del recorrido del electrón. Para hacer el cálculo gráficamente, se grafica $S_{tot}(E)$ vs energía como se muestra en la figura 5.7, el área bajo la curva indica el rango del electrón para una energía determinada [37].

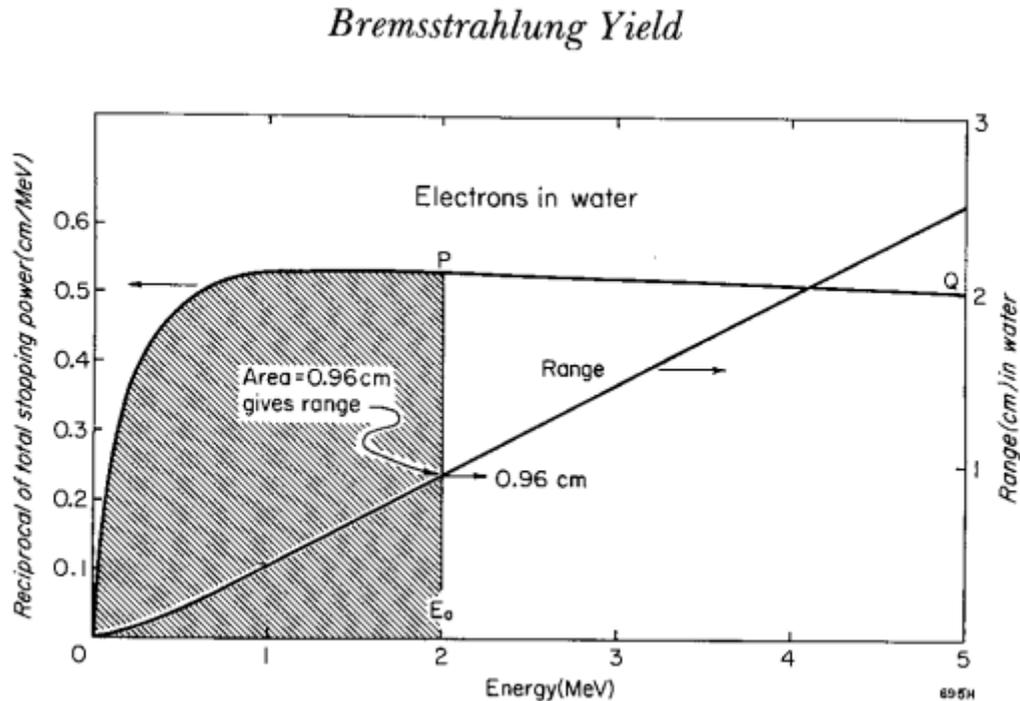


Figura 5.7: Gráfica de $\frac{1}{S_{tot}(E)}$ vs energía de los electrones en agua. El área bajo la curva para cualquier energía E es el rango de un electrón de energía E . El rango es graficado (escala derecha) como función de la energía del electrón. Tomada de [37].

Matemáticamente el área bajo la curva de la figura 5.7 es el mismo que calcular la siguiente integral.

$$dx = \frac{dE}{\left(\frac{dE}{dx}\right)} \rightarrow R(T_0) = \int_{T_{min}}^{T_0} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE \quad (22)$$

Donde R es el rango del electrón con una energía inicial E_0 .

Según lo anterior el rango de los electrones son calculados con la integral bajo la curva como se muestra en la figura 5.8 y se encuentran tabulados en el NIST [45] o en el ICRU 37 [46].

El rango de los electrones secundarios depende de la energía con la que estos son generados, estos electrones tienen energías bajas (del orden de eV), por lo tanto, se toman los datos del ICRU 37 y datos de verificación de los modelos de Geant4- DNA ya que los datos del NIST no llegan hasta estas energías, por lo que se han desarrollado aplicaciones basadas en Geant4 -DNA para comparar los valores del rango de los electrones en agua en base a los datos publicados, en el siguiente documento “the Geant4-DNA Project” [47] se incluyen nuevos resultados de verificación del rango de los electrones y los protones en agua simulados con geant4-DNA y se comparan con los publicados en el ICRU 37, donde dispararon electrones con energías seleccionadas en un medio acuoso. Para la comparación de valores de rango calcularon: el rango de partículas, el rango proyectado y penetración de las partículas, la energía de los electrones está por debajo de la excitación más baja del agua (~ 8 eV) [48].

Los resultados de Geant4-DNA project se muestran en la figura 5.8 en función de la energía cinética incidente de la partícula, cada valor de Geant4-DNA representa la media obtenida de 103 disparos de electrones de una seleccionada energía cinética.

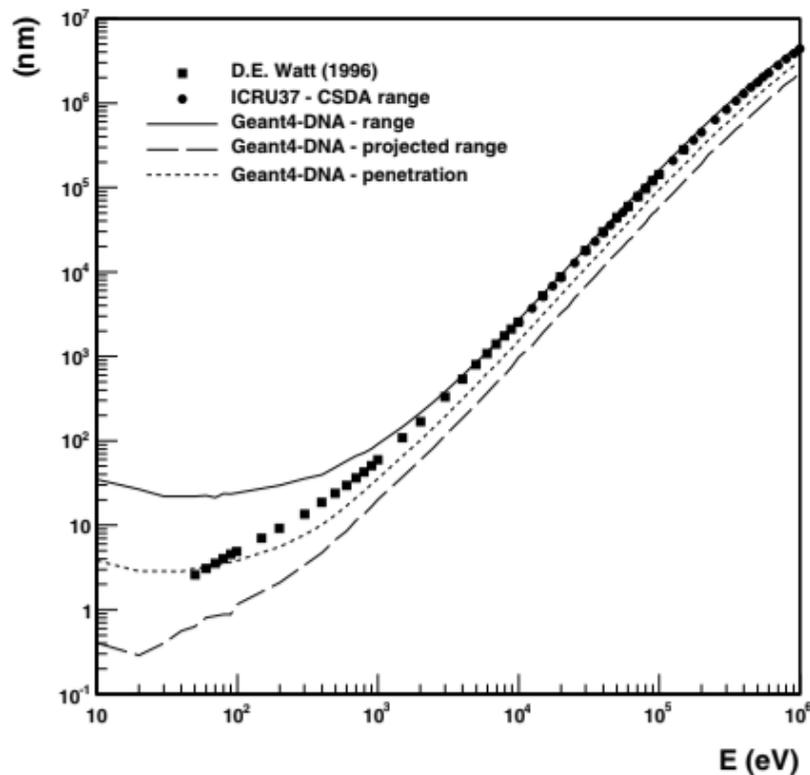


Figura 5.8: Comparaciones de rango de electrones en un medio acuoso medidos por distintas metodologías, los datos del ICRU 37 son experimentales y se realiza la validación de los datos simulados en Geant4- DNA.

Figura tomada de [47].

Los resultados de Geant4-DNA project de electrones se comparan con el conjunto de datos de agua de D. E. Watt (1996) [49] y del ICRU 37. Esta figura muestra que Geant4-DNA están de acuerdo con ambos conjuntos de datos.

El rango CSDA para los electrones en oro se toman del folleto de datos de rayos X sección 3.2 rangos de electrones de baja energía en la materia [50], donde se calcula en un intervalo de 15 eV a 6 keV para poliestireno, silicio y oro integrando la ecuación 22. El rango de los electrones se muestra en la Figura 5.9. Estas curvas se pueden utilizar con confianza hasta 100 eV.

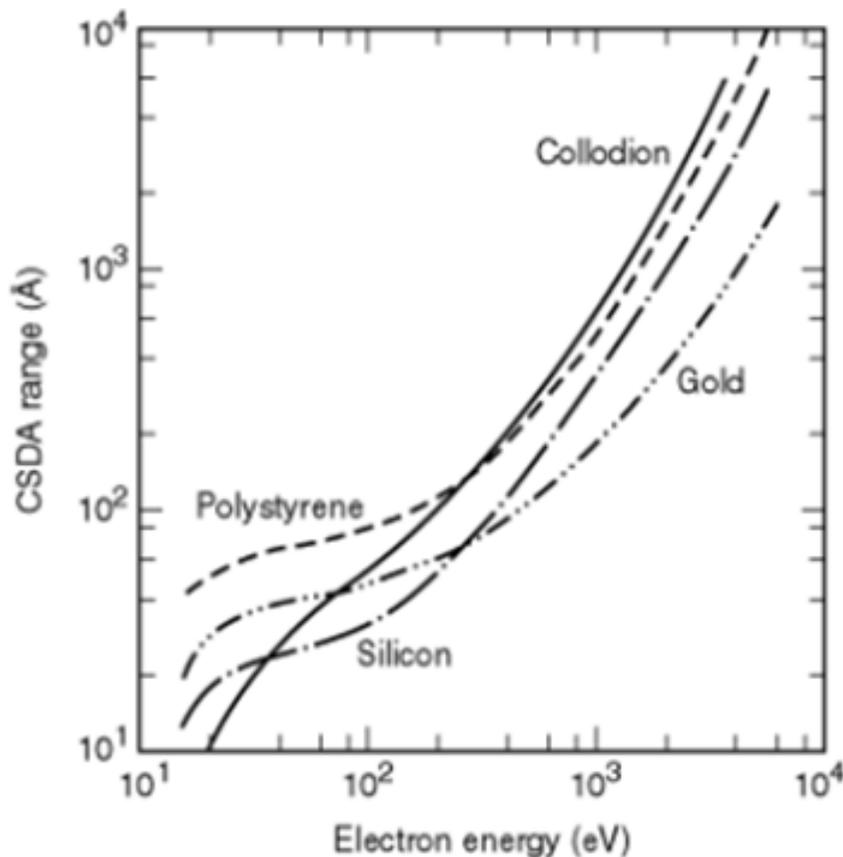


Figura 5.9: Rango CSDA en función de la energía para oro, silicio, poliestireno con una densidad de $1.05 \frac{g}{cm^3}$. Figura tomada de [50].

Al incluir nanopartículas de alto Z se busca aumentar la energía depositada en el medio, mediante la generación de electrones secundarios dentro de la NP, los cuales transfieren energía al medio. Por ello es importante conocer el rango de los electrones secundarios, la energía con que se producen y mecanismo de interacción con la materia, para así poder estudiar y optimizar la dosis depositada en el tejido.

5.9. Nanopartículas sensibilizadoras de alto Z

Los procesos físicos involucrados en las interacciones de fotones con la materia se describieron anteriormente, ahora se va a enfocar en la interacción de los fotones con nanopartículas

de alto Z .

Debido a la fuerte dependencia de la sección eficaz de efecto fotoeléctrico con Z , de acuerdo con la ecuación 3, se va a aprovechar esa característica para aumentar la interacción con fotones introduciendo NP de alto Z .

El mecanismo de radiosensibilización producido por las nanopartículas metálicas con alto Z se puede caracterizar por dos aspectos diferentes, la mejora de la dosis física y posteriormente el aumento de reacciones biológicas en el tejido [51]. La razón fundamental para la mejora de la dosis física es la introducción de NP de alto Z ya que al ser irradiadas tienen un mayor poder de detención que el tejido blando, por tal razón pueden inducir una mayor deposición de energía en el tejido canceroso [52].

Los tres principales efectos son el Fotoeléctrico, Compton y Producción de Pares, los rangos donde son dominante los podemos ver en la figura 5.10 donde el eje x representa la energía del fotón incidente en (MeV) y el eje y representa el número atómico Z efectivo del material absorbente, las curvas que se observan en esta figura representan los valores donde la sección eficaz de interacción es igual para dos efectos distintos y las regiones delimitadas por estas curvas significan que en esa área determinada el efecto que se representa es dominante, es decir que tiene una mayor probabilidad de ocurrencia. Se entiende como sección eficaz a la magnitud proporcional a la probabilidad de que un efecto tenga lugar [53].

En cuanto a la importancia de la dependencia del material para una energía de fotón fija para los distintos procesos, el efecto fotoeléctrico es más importante a medida que aumenta el número atómico del medio. Si la energía del fotón está en el intervalo en el que se lleva a cabo la producción de pares, dicho proceso también aumenta su importancia al incrementar el número atómico, es decir cuanto más pesado sea el material más importante son el efecto fotoeléctrico y la producción de pares y menos en el efecto Compton.

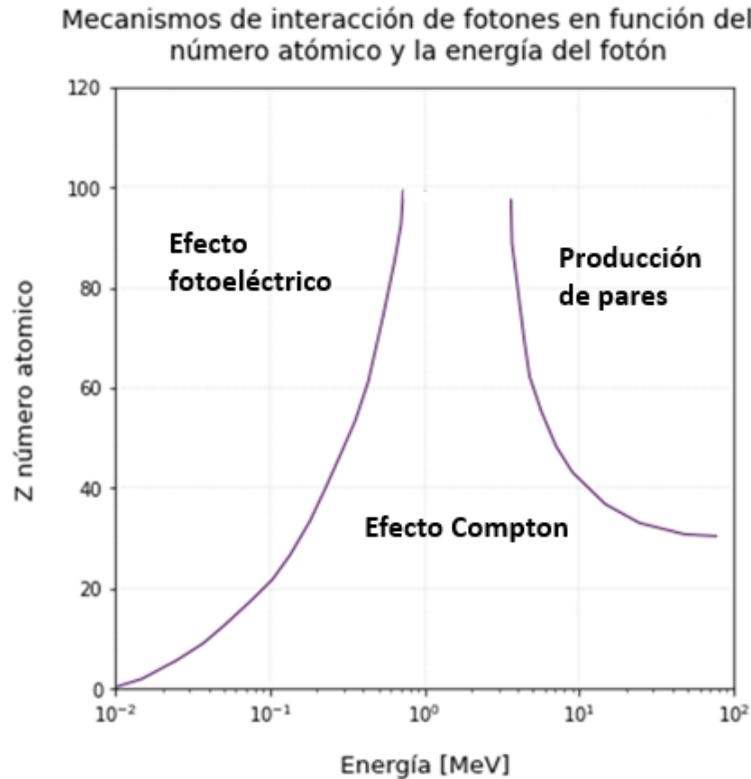


Figura 5.10: Mecanismos de interacción de fotones en función del número atómico y la energía del fotón. Muestra la probabilidad de ocurrencia de los tres efectos más importantes de la radiación electromagnética, considerando su energía y el número atómico del material de interacción.

Figura tomada de [53].

Según lo mencionado anteriormente y teniendo en cuenta las energías de 40, 100 kVp y 6 MV y el número atómico del oro ($Z=79$), gadolinio ($Z=64$) y tejido blando ($Z=8$), en la tabla 5.1 se muestra un resumen de la probabilidad de ocurrencia de cada efecto según el material y la energía utilizadas en este trabajo, los datos son tomados del NIST para estimar el efecto predominante..

Tabla 5.1: Probabilidad de ocurrencia según el material y energía. (Tabla propia)

Material	Energía	Efecto predominante (%)
Au, Gd	40 kVp	73.90 efecto fotoeléctrico; 0.01 efecto Compton
Au, Gd	100 kVp	51.6 efecto fotoeléctrico; 0.01 efecto Compton
Au, Gd	6 MV	0.71 efecto Compton; 1.5 producción de pares.
Tejido	40 kVp	2.8 efecto Compton; 0.3 efecto fotoeléctrico

Tejido	100 kVp	4.9 efecto Compton 0.02 efecto fotoeléctrico.
Tejido	6 MV	6.6 efecto Compton; 0.01 Producción de pares.

Se observa en la tabla 5.1 que para las nanopartículas con alto número atómico y energía de 40 y 100 kVp el efecto predominante es el efecto fotoeléctrico y para medios de bajo Z como el agua y el tejido humano a dichas energías el efecto predominante es el efecto Compton, también se observa que para Z altos la región Compton se reduce; y para la energía de 6 MV para NP de alto Z el efecto predominante es el efecto Compton y se puede lograr un poco de producción de pares y por ultimo para Z bajo como el del tejido y para energías comunes en radioterapia el efecto que predomina es el efecto Compton.

El **efecto Compton** es la interacción predominante entre los fotones y el tejido blando con un Z similar al del agua ($Z=8$) en radioterapia. La probabilidad de esta interacción está asociada con la energía del fotón incidente, la mayoría de los tratamientos en radioterapia se realizan a energía de 6 a 20 MeV, sin embargo, la probabilidad de este efecto es independiente del Z del material, por lo que no se ve afectado sustancialmente por la introducción de NP con alto número atómico.

Físicamente la mejora de dosis se logra mediante la introducción de nanopartículas de alto número atómico Z en el tumor, cuando se irradia con fotones de baja energía en el rango de kV, siendo la interacción dominante el **efecto fotoeléctrico**. Teniendo en cuenta que la sección eficaz atómica para la absorción fotoeléctrica depende fuertemente de Z, como se observa en la ecuación 3, donde la sección eficaz incrementa con la tercera y cuarta potencia del número atómico dividido por la energía del fotón incidente, esto implica un fuerte impacto de este proceso en energías bajas de fotones incidentes, particularmente a altos números atómicos.

La probabilidad de producción de pares como se observa en la ecuación 16 aumenta proporcionalmente a Z^2 y logarítmicamente con la energía del fotón, dado que el rango de energía predominante para la **producción de pares** es superior a 8 MeV, esta interacción rara vez ocurre en la radioterapia de rutina.

La figura 5.11 muestra la sección eficaz fotoeléctrica del oro, gadolinio y agua en un amplio rango de energías. La grafica muestra una serie de discontinuidades a energías correspondientes a las energías de enlace de los electrones en las capas atómicas. Estas discontinuidades se conocen como bordes de absorción. Por debajo del borde de absorción, el fotón no tiene suficiente energía para liberar un electrón de la capa. En las energías por encima del pico, el fotón tiene energía suficiente para liberar el electrón, por lo tanto, la sección eficaz aumenta localmente, ya que aumenta el número de electrones que puede participar en el proceso de absorción. Como se observa en la gráfica entre mayor sea la energía de unión, mayor será el aumento de la sección eficaz en el pico de absorción. El borde de absorción es más pronunciado en la capa K en un material de alto número atómico.

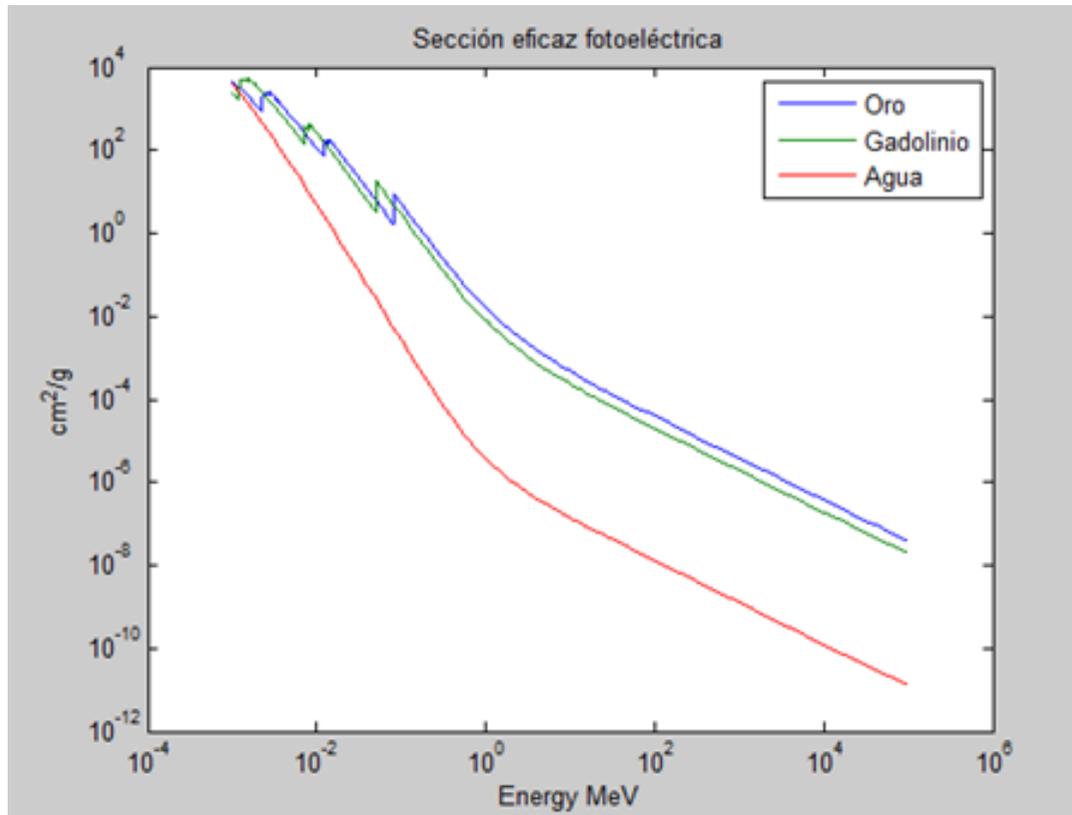


Figura 5.11: Sección transversal total para el efecto fotoeléctrico para el Oro, Gadolinio y agua.

Datos tomados del NIST [45].

Los datos de la gráfica 5.11 se obtuvieron de datos del Instituto Nacional de estándares y tecnología (NIST) [54] y se graficaron en MATLAB. En la gráfica se observa que la sección eficaz fotoeléctrica es mayor para el oro y gadolinio y menor para el agua, la mayor proporción entre los coeficientes de absorción masicos para Z altos y Z del tejido está en la región de 40 – 50 keV. Sin embargo, el uso de estas energías para el tratamiento no son adecuadas ya que tienen baja penetración y caída rápida de entrega de dosis absorbida en profundidad, esta situación se puede mejorar teniendo en cuenta una región más energética, específicamente la región de las energías de enlace de los electrones en las capas atómicas donde hay un aumento en la absorción debido a que los fotones tienen suficiente energía para excitar incluso los electrones más unidos.

La interacción de los fotones con energías inferiores a 500 keV es principalmente fotoeléctrica, liberando fotoelectrones. Esto da lugar a una vacante en una capa (K, L, M) del átomo. Al intentar llenar esta vacante de desexcitación produce rayos X característicos o electrones Auger.

Después de un evento de ionización en un átomo de alto Z , se producen varios electrones secundarios de baja energía incluyendo fotoelectrones y electrones Compton con energía relativamente alta, seguido de una cascada de electrones Auger con energías mucho más bajas (< 10 keV). El rango de estos electrones Auger es muy corto en comparación con los foto-

electrones y electrones Compton por lo cual son responsables de gran parte de la energía depositada en la proximidad de la nanopartícula.

Las nanopartículas se han utilizado en aplicaciones médicas como agentes de contraste en imágenes, cápsulas de administración de fármacos y como potenciadores de la radioterapia del cáncer. Hay varios aspectos físico - químicos que se deben considerar al desarrollar las nanopartículas, como: material, forma, tamaño, revestimiento de la superficie y la carga neta. Todos estos parámetros influyen en la captación celular y la respuesta biológica de las células, así como en la interacción con la radiación.

Encontrar un diseño óptimo no es un problema trivial debido a la gran cantidad de parámetros ajustables, así que se tomaran algunos en cuenta y se realiza una revisión bibliográfica sobre estudios experimentales desarrollados.

5.10. Nanopartículas sensibilizadoras de oro (AuNP)

Las nanopartículas de oro suelen utilizarse con diámetros en el rango de 1 a 100 nm, a continuación, se mencionaban algunas de sus ventajas [55]:

- * Alta densidad electrónica que favorece la amplificación de los efectos de la radiación.
- * Baja toxicidad.
- * Alta estabilidad.
- * Versatilidad sintética que permite la obtención fina del tamaño.
- * Forma.
- * Funcionalidad.

El efecto de radiosensibilización depende de propiedades químicas de las nanopartículas, algunas de estas son:

5.10.1. Fácil emparejamiento

Como ventaja sobre muchas otras nanopartículas, las AuNP pueden formar enlaces químicos estables. Esto permite que las AuNP se unan a una amplia variedad de ligandos orgánicos o polímeros con una función específica. Las modificaciones de la superficie dotan a los AuNP de excelentes capacidades de biocompatibilidad, focalización y administración de fármacos.

5.10.2. Biocompatibilidad

La biocompatibilidad de las AuNP se debe a su destino biológico *in vivo*, que puede evaluarse por farmacocinética, distribución tisular, toxicidad y aclaramiento. La biocompatibilidad es la condición esencial para toda aplicación de AuNP *in vivo*, que puede mejorarse

mediante la modificación de la superficie. Las medidas para optimizar la farmacocinética de las AuNP son aumentar la vida media de la circulación mediante la reducción del aclaramiento por el sistema de fagocitos mononucleares (por sus siglas en inglés MPS) u optimizar el tamaño físico. El polietilenglicol (PEG) se ha aplicado ampliamente para disminuir la fagocitosis de AuNP por MPS y la vida media de la circulación aumenta a medida que aumenta la longitud de las cadenas de PEG [52]. En comparación con las AuNP de 100 nm, las AuNP de 15 nm pueden circular in vivo durante más tiempo [56]. Sin embargo, los AuNP más pequeños (menos de 6 nm) serán rápidamente filtrados y eliminados por los riñones [57].

5.10.3. Entrega

Los AuNP se pueden combinar con fármacos de quimioterapia, proteínas o ácidos nucleicos mediante adsorción electrostática o enlaces covalentes. Esta propiedad, junto con su biocompatibilidad y orientación superiores, lo convierte en el suministro más prometedor para la orientación de tumores. Para la inmunoterapia, las AuNP se pueden cargar con anticuerpos diana inmunes y estimular la activación de las células inmunitarias.

5.10.4. Actividad biológica

Las AuNP no solo desempeñan un papel en la terapia tumoral a través de la activación extrínseca, sino que también tienen actividad biológica antineoplásica intrínseca. Esta propiedad a menudo se asocia con el tamaño de las AuNP. Las AuNP más pequeñas (menos de 2 nm) pueden inducir estrés oxidativo celular, daño mitocondrial e interacciones del ADN para matar las células cancerosas. Las AuNP más grandes no mostraron el mismo efecto letal a la misma concentración [58]. Las AuNP con un tamaño de partícula de aproximadamente 5 nm pueden interactuar selectivamente con las glicoproteínas de unión a heparina en las superficies de las células endoteliales y posteriormente inhibir la actividad tumoral al cambiar la conformación de las moléculas [59]. Además, también se ha informado que las AuNP aumentan la apoptosis e inhiben la proliferación de células cancerosas [60]. También se ha demostrado que las AuNP se acumulan selectivamente en las mitocondrias de las células tumorales, disminuyen el potencial eléctrico mitocondrial y eventualmente conducen a la apoptosis de las células tumorales, mientras que las células normales y las células madre no han mostrado el mismo efecto [61].

5.11. Nanopartículas de Gadolinio (GdNP)

El gadolinio (Gd) es un lantánido comúnmente utilizado como agente de contraste positivo para imágenes de resonancia magnética (IRM) debido a sus 7 electrones desapareados en su subcapa $4f$, con un número atómico relativamente alto ($Z=64$) y un contraste de absorción de masa contra el tejido, se ha estado estudiando posibles propiedades de mejora de dosis, a diferencia de las AuNP no son nanopartículas de núcleo metálico sino generalmente compuesto por quelatos de Gd con un número relativamente pequeño de átomos de Gd.

5.11.1. Uso clínico del Gadolinio

Los quelatos de Gadolinio se utilizan para proporcionar un mayor contraste entre el tejido sano y las lesiones en resonancia magnética nuclear. De todos los elementos el ion gadolinio tiene el efecto más fuerte sobre los tiempos de relajación de T1 debido a sus siete electrones desapareados, el uso del gadolinio en forma de quelatos estables elimina en gran medida la insolubilidad y toxicidad del gadolinio [62].

5.11.2. Quelatos de gadolinio y farmacocinética

El compuesto quelante determina las propiedades farmacocinéticas de los quelatos de gadolinio. Como ejemplo, el gadolinio unido a la molécula DTPA es un compuesto extremadamente hidrófilo, que después de la inyección intravenosa se distribuye rápidamente y se difunde exclusivamente en el líquido extracelular ya que no puede penetrar las membranas celulares. Estudios previos han demostrado que el Gd-DTPA no se une a las proteínas plasmáticas ni interactúa con otras estructuras biológicas y es eliminado sin metabolizar por los riñones donde la excreción está determinada por la tasa de filtración glomerular [62].

5.12. Tamaño de las nanopartículas

El tamaño de las NPs utilizadas como agentes sensibilizadores afecta tanto la forma y el tamaño en la forma en que interactúan con el sistema biológico y con la radiación.

La biodistribución y la ruta de eliminación del organismo dependen en gran medida del tamaño de las nanopartículas, se debe aumentar su retención en los tejidos tumorales y reducir su acumulación en otros. Los que conduce a la formación de una corona de proteínas en la superficie de AuNP para facilitar el reconocimiento por parte de las células fagocíticas en el MPS. El MPS involucra el hígado, el bazo y la médula ósea. Por lo tanto, la mayoría de las AuNP se eliminan del torrente sanguíneo y se concentran principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea [63]. En comparación con una superficie neutra, es más probable que una superficie cargada de los AuNP forme coronas de proteínas [64]. Las AuNP depositadas en otros órganos fuera del tejido tumoral pueden causar toxicidad, principalmente manifestada como una respuesta inflamatoria aguda y apoptosis celular. Por ejemplo, las AuNP de 13 nm pueden alterar el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad en las células [65]; AuNP de 8 a 37 nm indujo fatiga, pérdida de apetito, cambio de color de piel y pérdida de peso en ratones, incluso la muerte. Afortunadamente, estos efectos tóxicos se pueden abordar mediante la modificación de la superficie y la optimización de los parámetros fisicoquímicos. Para mitigar los efectos secundarios tóxicos, los AuNP deben eliminarse rápidamente de los órganos sanos. El aclaramiento de AuNP del cuerpo depende del aclaramiento renal y biliar, porque los AuNP no pueden ser digeridos por las enzimas del cuerpo. AuNP pequeñas (menos de 10 nm) se eliminan más fácilmente que las grandes. Las AuNP pequeñas pueden eliminarse del organismo mediante depuración renal, hasta un 70 % en 72 h [66]. Incluso si el mecanismo detallado no está claro, los estudios han demostrado que las AuNP pequeñas se pueden eliminar del cuerpo a través de la bilis [67].

Las nanopartículas que tienen tamaños pequeños ingresan fácilmente a los tejidos tumorales mediante el efecto de permeabilidad y retención (EPR) [68]. Los tejidos tumorales se diferencian de los tejidos sanos por tener vascularización anormal. Los tejidos malignos tienen alta densidad vascular con aumento de la permeabilidad y drenaje linfático defectuoso lo que conduce a una alta retención de partículas absorbidas [68].

5.13. Aumento de la dosis debido a las nanopartículas

El aumento de dosis de radiación producida por NPs se determina mediante el parámetro denominado factor de incremento de dosis (por sus siglas en inglés DEF). Este factor se define como la relación de la dosis absorbida en los tumores en presencia de NPs sobre la dosis absorbida en los tumores sin presencia de NPs:

$$DEF = \frac{\textit{Dosis_depositada_en_el_tumor_en_presencia_de_NP}}{\textit{Dosis_depositada_en_el_tumor_sin_presencia_de_NP}} \quad (23)$$

5.14. ROOT

Para el análisis de datos se emplea ROOT [69], es una aplicación de código abierto escrita sobre C++ orientado a objetos para el manejo y procesamiento eficiente de grandes volúmenes de información. A partir de datos definidos como un conjunto de objetos, ROOT utiliza métodos de almacenamiento y consulta especializados para obtener acceso directo a los atributos separados de los objetos seleccionados, sin tener que cargar el conjunto grueso de datos.

Se incluyen métodos para el manejo de histogramas en un número arbitrario de dimensiones, creación de gráficas y ajustes, evaluación de funciones, minimización y clases de visualización que permiten la consulta y procesamiento de datos de forma interactiva o por lotes.

Capítulo 6

Simulación

6.1. Geant 4

Geant4 es una herramienta computacional que simula mediante el método Montecarlo la interacción de partículas en su paso a través de la materia [70]. Sus librerías contienen información detallada para análisis de trayectorias, geometrías, modelos físicos y colisiones. Los procesos físicos simulados por Geant4 se dividen en electromagnéticos, hadrónicos y ópticos, dependiendo de la aplicación específica, incluyen también decaimientos de partículas cargadas y abarcan un amplio rango disponible de materiales y energías para las partículas primarias, que van desde 250 eV hasta algunos TeV. Geant4 se desarrolla a partir de programación orientada a objetos y se ha implementado en el lenguaje de programación C++ [71].

Esta herramienta es bastante flexible para uso en diferentes aplicaciones, tales como la física de partículas, la física nuclear, el diseño de aceleradores, ingeniería espacial y la física médica. Entre las diferentes opciones y campos de la física en que Geant4 resulta ser una herramienta útil, se encuentra el área de la física médica, para lo cual, Geant4 cuenta con extensiones en las librerías de física, estructuras geométricas que simulan elementos de uso práctico en la rutina clínica y varios ejemplos de aplicación médica que pueden ser libremente modificados [70].

Geant4 permite la simulación del paso de partículas a través de la materia para altas energías, sin embargo cuenta con un paquete de bajas energías ‘Low Energy Electromagnetic Package’ que permite describir las interacciones de fotones, electrones, hadrones e iones con la materia para bajas energías en un rango de 250 eV para fotones y electrones y de un poco menos de 1 keV para iones y antiprotones [72]. Por tal motivo para bajar el rango de energías y poder llegar alrededor de 7 eV se implementa Geant4 – DNA.

6.2. Geant 4 – DNA

El objetivo principal de Geant4 -DNA es proveer herramientas para la simulación de daño biológico generado por la radiación ionizante a escala celular y sub-celular [48].

Todos los desarrollos de Geant4-DNA están incluidos en el kit de herramientas Geant4 y se benefician de la fácil accesibilidad del código [47], el proyecto Geant4-DNA tiene tres

ramas principales de desarrollo:

- * Ampliación de los modelos de la física electromagnética de baja energía incluidos en las librerías estándar de Geant4 para simular la deposición de energía a micro y nanoescalas.
- * Modelado de geometrías detalladas de ADN con el fin de calcular el daño biológico inducido en ellos.
- * Desarrollo de modelos para simular creación, difusión y reacciones químicas (etapas fisicoquímicas).

6.3. Estructura de Geant4

Geant4 proporciona todos los aspectos del proceso de simulación para simular con precisión el paso de partículas en la materia. Estos aspectos incluyen:

- * La geometría del sistema: tamaño, forma, posición, material.
- * La generación de eventos primarios en forma de partículas fundamentales especificando su posición, dirección y energía.
- * Los procesos físicos de las interacciones de las partículas.
- * El rastreo de partículas a través de materiales y el almacenamiento de eventos y tracks.
- * La visualización y las trayectorias de las partículas.

Una simulación en Geant4 necesita categorías y clases ya sean obligatorias, opcionales y necesarias como se observa en la tabla 6.1. Las categorías obligatorias son las que requieren que el usuario especifique antes de la ejecución (partículas, material, geometría, lista de física), las clases opcionales están involucradas con información que se retorna al usuario (interfaz del usuario, visualización y almacenamiento de datos) y las clases necesarias para la ejecución no tienen que ser implementadas por el usuario.

Tabla 6.1: Categorías de clases en Geant4.

Categoría	Tipo de categoría	Características
Global	Necesaria	Constantes, unidades, números aleatorios y valores numéricos.
Materiales	Obligatoria	Propiedades físicas de los materiales
Partículas	Obligatoria	Propiedades físicas de las partículas
Geometría	Obligatoria	Describe la estructura y geometría para propagar las partículas a través de este.
Track	Necesaria	Describe el seguimiento de partículas y procesos físicos que estas experimentan

Tracking	Necesaria	Maneja la contribución de un proceso o interacción a la evolución del estado de una partícula.
Event	Necesaria	Controla un evento completo, que está constituido por todas las partículas generadas a partir de una situación inicial definida por el generador de partículas primarias.
Run	Necesaria	Donde se encuentran las clases que se encargan de controlar la información de un conjunto de eventos
Readout	Necesaria	Lectura de salida de datos

A continuación, se muestra en la figura 6.1 el esquema de funcionamiento general de Geant4.

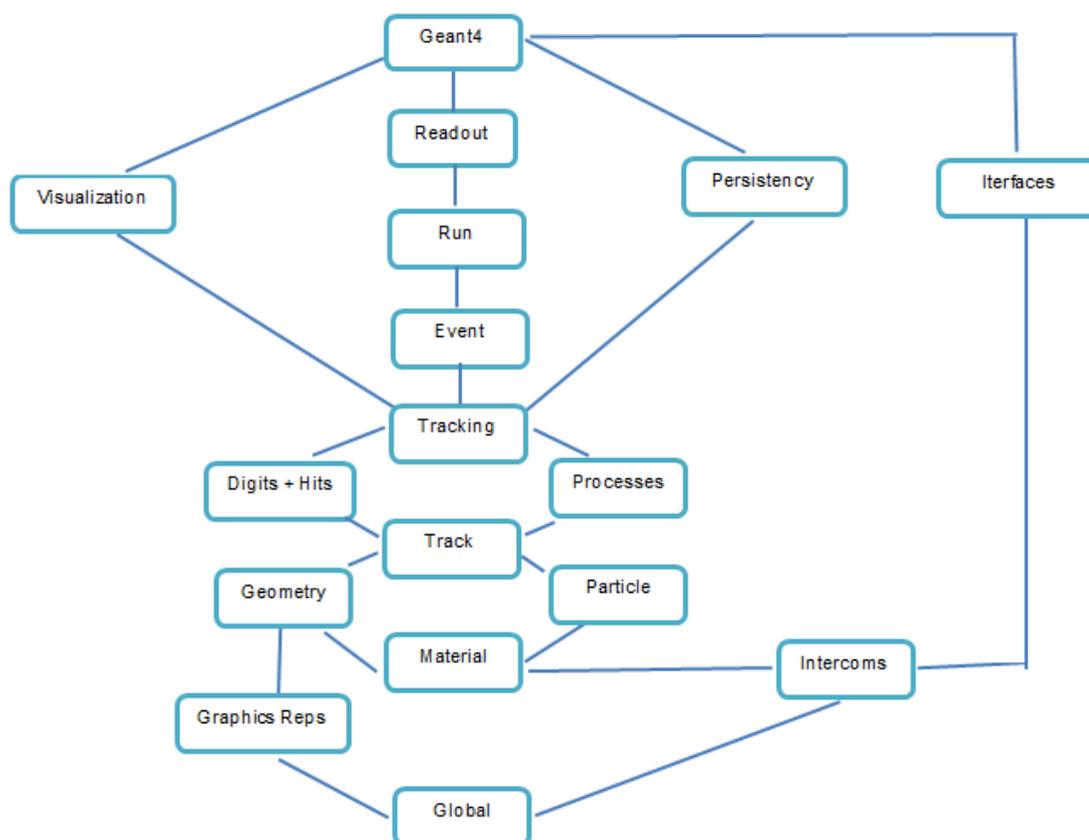


Figura 6.1: Esquema de funcionamiento general de Geant 4.

En la figura 6.1 se esquematiza el funcionamiento de Geant4, se muestran las categorías obligatorias, las opcionales y las necesarias.

6.4. Descripción de la simulación

En este trabajo se construyó una simulación basada en Geant4 para calcular la distribución de dosis absorbida debido a la interacción de un haz de fotones externo en un medio de agua en presencia de diferentes tipos y concentraciones de nanopartículas causada por los electrones secundarios emitidos por la NP. En la primera parte de la simulación, para analizar la variación de dosis local, el tamaño de la NP y la energía óptima, se simuló para una sola NP esférica de oro, gadolinio y agua (se utiliza NP de agua para simular el medio cuando no hay presencia de esta) en un maniquí de agua como se observa en la figura 6.2. Los resultados de espectro y fluencia de electrones secundarios se comparan con simulaciones disponibles en referencias bibliográficas para oro.

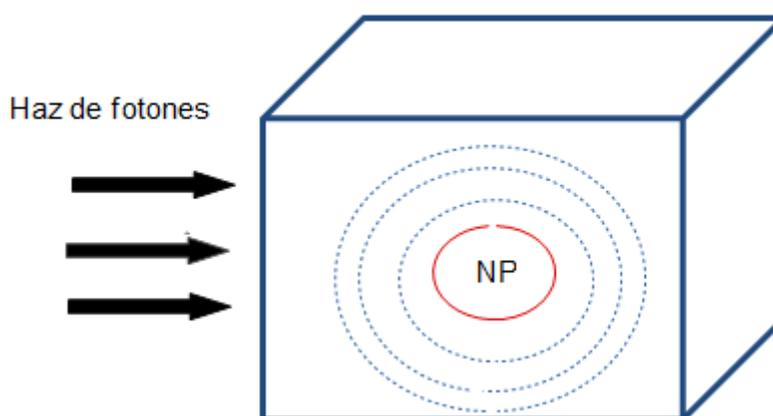


Figura 6.2: Esquema de la simulación NP1. Las flechas negras indican el haz de fotones incidentes, el cubo es el volumen sensible de agua de $10 \mu m^3$, el círculo rojo indica la nanopartícula y los círculos punteados indican los cascarones de agua en el cual se va a cuantificar la energía depositada alrededor de la NP.

La tabla 6.2 muestra los parámetros de entrada de la simulación NP1 y los valores utilizados para este estudio.

Tabla 6.2: Parámetros de la simulación NP1.

Descripción	Parámetro	Valor
Geometría de NP esférica ubicada en el centro del maniquí de agua	Diámetro	[10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90,100 nm]
	Material	Oro, gadolinio y agua
	Lado del phantom	$20 \mu m$
	Material del phantom	Agua
Haz externo	Partículas	Fotones
	Irradiación	Cubo de agua
	Energía	40, 100, 180 keV y 6 MeV

Para cada material de nanopartículas se simularon dos millones de eventos, considerando

el volumen cubico como un volumen sensible de $10 \mu m^3$, se utiliza la clase de Geant4 Stepping action para identificar los electrones secundarios producidos dentro de la nanopartícula y que puedan salir de esta depositando energía en el volumen cubico de agua esto es conocido como evento exitoso. Luego, se utiliza la clase de Geant4 Tracking Action para calcular y almacenar los valores de energía cinética en la posición final y el rango de los electrones secundarios.

Entre los puntos inicial y final del camino de los electrones secundarios se almacena la energía depositada y dosis absorbida en cada capa de agua.

Una vez se tiene el tamaño óptimo de la nanopartícula en la segunda parte de la simulación se construyó una simulación donde se varia la concentración y el material de la nanopartícula, se calcula el factor de incremento de dosis y se realiza el análisis para oro y gadolinio.

6.5. Implementación de la simulación

Geant4 requiere que el usuario termine de codificar el programa de acuerdo con las necesidades que el problema físico necesita. Las siguientes tres clases deben ser siempre implementadas en el archivo principal:

- * **DetectorConstruction**
- * **PhysicsList**
- * **PrimaryGeneratorAction**

En la clase **DetectorConstruction**, se realiza la construcción de la geometría utilizada, se definen materiales, regiones sensibles, se dan atributos de visualización. En la clase **PhysicsList** se definen las partículas y los fenómenos físicos que estas pueden experimentar. En la clase **PrimaryGeneratorAction** se define la fuente dando sus características tales como energía, dirección y tipo de partícula que es disparada.

6.6. Geometría

En la clase **NP1DetectorConstruction** está definida la geometría. La representación geométrica se basa en la definición de sólidos y su posición espacial, así como su relación lógica con los demás elementos, de modo que un elemento puede estar contenido en otro elemento.

El mayor volumen que conforma una geometría en Geant4 se denomina volumen “Mundo”, el cual debe contener a todos los demás volúmenes. Los otros volúmenes deben ser creados y contenidos en el interior de volúmenes anteriores. Cada volumen es creado describiendo su forma y características físicas y luego ubicado en el interior de un volumen previo. Se denomina “volumen hijo” al nuevo volumen creado y “volumen madre” al volumen que lo contiene.

En Geant4 se emplea el concepto de “sólido” para describir la forma de un volumen, especificando sus dimensiones. En el “volumen lógico” se describen todas las propiedades del volumen, en donde se incluyen las propiedades geométricas del sólido y propiedades físicas. Por último, para definir la ubicación y orientación del elemento, se emplea el concepto de

“volumen físico”, el cual ubica una copia del volumen lógico en el interior de un volumen más grande (define la posición).

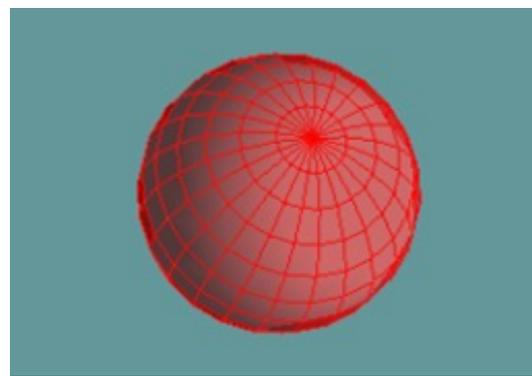
Para este trabajo se construyen dos montajes para las simulaciones los cuales se describen a continuación:

6.6.1. Montaje I

En la simulación se construyó un volumen mundo con las siguientes características: cubo con volumen de 50 mm^3 , material: vacío, dentro de este se encuentran los otros volúmenes, un cubo de $10 \text{ }\mu\text{m}^3$ de agua y dentro de él la nanopartícula de oro o gadolinio de radio inicialmente variable en un rango de 10 a 100 nm, alrededor de la NP se crean 100 cascarones cada uno de $0.1 \text{ }\mu\text{m}$ para poder calcular la dosis en cada uno de estos cascarones de forma radial como se observa en la figura 6.3.



(a) geometría cubo de agua de 1 mm^3



(b) geometría de nanopartícula

Figura 6.3: Montaje I

6.6.2. Montaje II

Se construyó una simulación montecarlo basada en GEANT 4 para un haz externo de fotones con distribución energética en el rango de keV a MeV que interactúa con un maniquí (phantom) cúbico de agua y diferentes concentraciones de nanopartículas de Gadolinio y oro dentro del volumen acuoso para estimar el factor incremento de dosis como se observa en la figura 6.4. En dicha figura se observa el cubo de $10 \text{ }\mu\text{m}^3$ de agua, los puntos rojos hacen referencia a las nanopartículas y el haz verde de un espectro de rayos X.

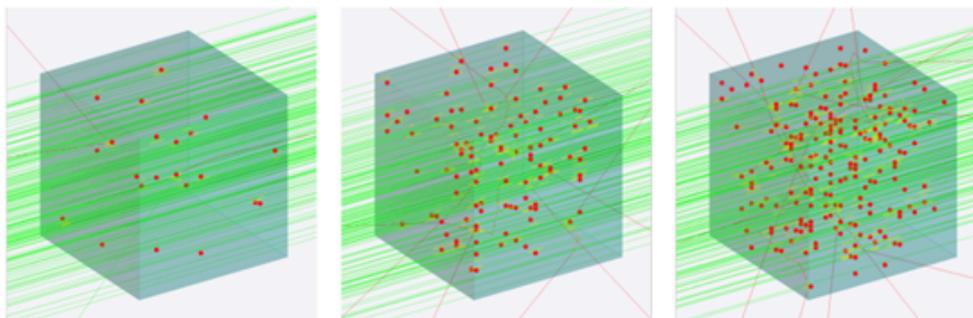


Figura 6.4: Montaje II. Variación de concentración de nanopartículas.

6.7. Lista de física

En la clase **NP1PhysicsList**, se especifican todas las partículas que intervienen en la simulación y los procesos físicos que experimentan. Los modelos existentes consideran varias combinaciones de partículas y energía.

Una vez determinada la geometría del sistema, se definieron las partículas y procesos físicos necesarios para la interacción. Para la interacción de los fotones con la nanopartícula se incluyen los efectos electromagnéticos como: fotoeléctrico, Compton, producción de pares, para estos procesos se utilizó una lista de física estándar de Geant4: **G4EmstandardPhysics**, esta contiene las listas estándares de modelos electromagnéticos. Los modelos de **livermore** [72] se utilizaron para la interacción de los fotones dentro de la geometría completa, así como para el transporte de los electrones dentro de la NP y el paquete para el rango de baja energía ‘**Low Energy Electromagnetic Package**’ los cuales describen la producción de partículas secundarias que se producen en las interacciones de los fotones con la nanopartícula [72]. Estas listas son utilizadas en protección radiológica, blindajes y aplicaciones médicas.

Para el transporte de los electrones que salen de la nanopartícula y pueden depositar energía en el volumen de agua se modela utilizando la lista de física **G4EmDNAPhysics** [73], contiene diversos fenómenos y procesos adaptados para nano y microdosimetría, en esta clase, se proporciona un conjunto completo de modelos para describir paso a paso las interacciones electromagnéticas de los electrones, todos los estados cargados de iones y algunos iones pesados con agua líquida. Algunas de estas partículas, como los electrones, se pueden rastrear hasta la escala eV.

6.8. Generación de partículas primarias

La expresión a evento primario hace referencia a las partículas que serán disparadas por el usuario. La clase **PrimaryGeneratorAction** es la encargada de generar los eventos primarios.

Para generar un evento primario se debe especificar como mínimo una partícula que

será disparada, su posición inicial, su energía y su dirección de movimiento.

Se utilizó G4GeneralParticleSource (GPS) ya que es parte de las herramientas de Geant4, principalmente permite las especificaciones de la distribución espectral, espacial y angular de las partículas de la fuente primaria. El tamaño transversal del haz de fotones está limitado dentro de un círculo el cual tiene el mismo radio de la NP situado en frente de la superficie de la NP, el eje de propagación del haz de fotones se ubicó paralela al eje z y se disparan fotones con distribución de un tubo de rayos X en configuración del filtro Molibdeno – Molibdeno de energías de 40 kVp, 100 kVp, 180 kVp y 6 MV, el haz irradia al phantom de izquierda a derecha, como se observa en la figura 6.5.

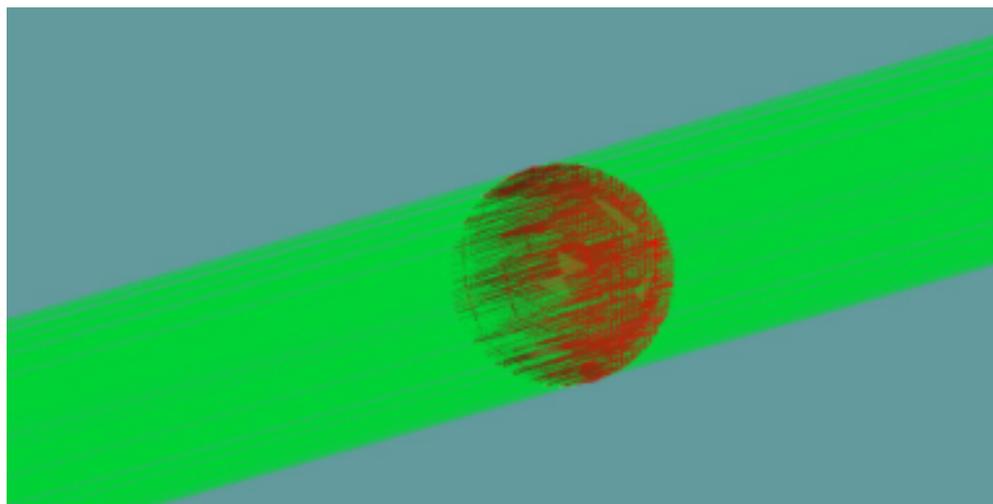


Figura 6.5: Haz incidente del espectro de rayos X.

En la figura 6.5 se muestra como inciden los fotones a la nanopartícula, se observa que el radio del haz del espectro de rayos X es paralelo y con el mismo radio de la nanopartícula con el fin de que los fotones no se dispersen.

6.9. Ejecución de la simulación

La simulación NP1 se ejecuta en una estación de trabajo (Workstation) a la cual se tendrá acceso de manera remota y sin restricciones en el marco del presente proyecto. Las características de hardware del equipo se describen a continuación:

Procesador: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2640 v3 @ 2.60GHz (16 núcleos) **Memoria RAM:** RDIMM DDR4 32 GB **Memoria Gráfica:** nVidia Quadro K220 DDR5 4GB

Para el análisis y procesamiento de los resultados de las simulaciones será utilizado el conjunto de librerías de código abierto ROOT.

Capítulo 7

Resultados y discusión

En este trabajo se dividen los resultados en dos secciones. En la primera sección se presenta el comportamiento de un haz de fotones del espectro de rayos X producido por un tubo con una tensión de (40, 100, 180 kVp y 6 MV) irradiando una sola nanopartícula de tamaño variable (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nm) donde se estima la contribución local de energía depositada, dosis absorbida, número de electrones secundarios por evento, el factor de incremento de dosis producidos por la interacción de los fotones y la NP. En la segunda sección se deja fijo el tamaño de nanopartícula y la energía, variando la concentración y el material de las nanopartículas y se estima el factor de incremento de dosis.

7.1. Sección I – Estudio/simulación con una sola nanopartícula

En esta sección se tienen en cuenta tres parámetros: energía de los fotones incidentes, material y tamaño de la nanopartícula.

Los fotones incidentes que interactúan con la nanopartícula y logran producir electrones secundarios y estos pueden salir de la nanopartícula depositando energía en el medio acuoso, se conocen como **evento exitoso**.

Para cada energía se estima la energía depositada por fotón incidente en el cubo de agua, distribución de dosis absorbida alrededor de la NP, número de electrones secundarios por evento exitoso y factor de incremento de dosis (DEF).

Para esta sección se utiliza el montaje I. Se presentan los resultados por energía irradiada, a continuación.

7.1.1. Espectro energético para el haz generado con 40 kVp

Se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula el cual se varia de la siguiente manera (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nm), para cada material: oro y gadolinio, en esta simulación también se tienen en cuenta otros materiales como platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅. Se realiza una simulación con una NP de agua para representar lo que pasa

en el medio sino hubiera presencia de NP.

En la figura 7.1a se muestra la distribución de dosis promedio en presencia de la NP. Para esto, a la dosis depositada promedio para cada material se le resta la dosis depositada promedio en el agua, así se sabe cuál es la contribución causada solo por la nanopartícula de alto Z. En la figura 7.1b se muestra el factor de incremento de dosis el cual indica la relación de la dosis absorbida en los tumores en presencia de NPs sobre la dosis absorbida en los tumores sin presencia de NPs como se observa en la ecuación 23.

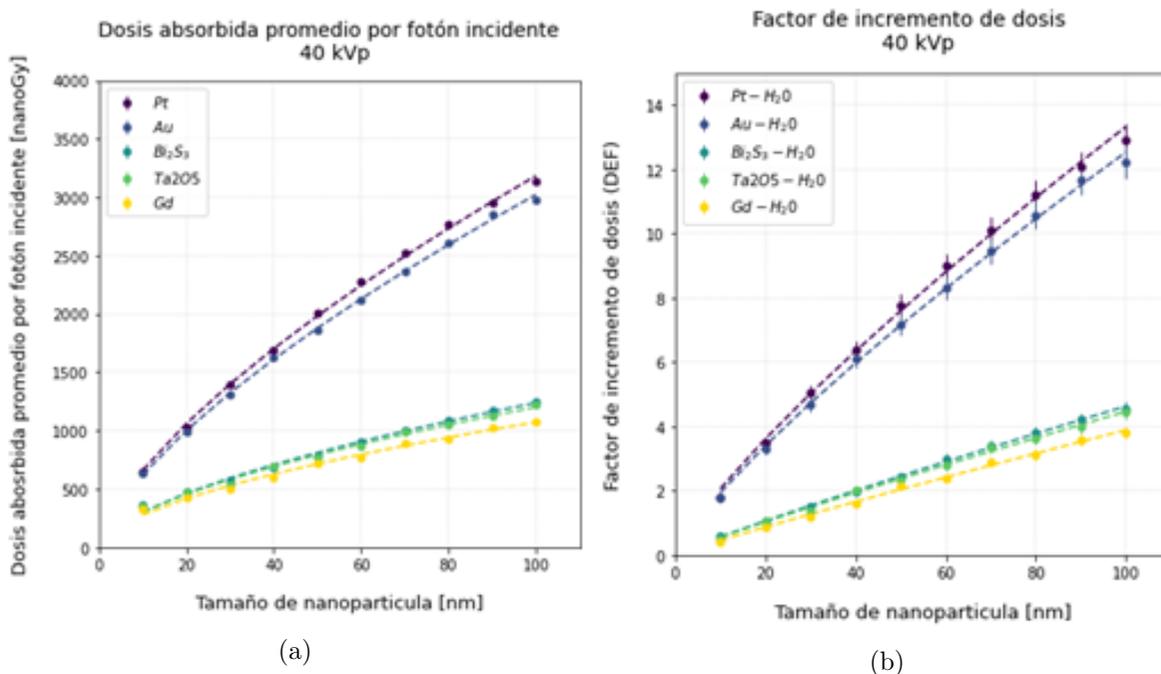


Figura 7.1: (a) Dosis promedio depositada por fotón incidente del espectro de 40 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada material.

De la figura 7.1a y 7.1b se observa que entre más grande sea la NP los electrones secundarios depositan mayor energía en el medio acuoso por lo tanto hay un mayor factor de incremento de dosis, para el espectro de 40 kVp el DEF mayor fue 13 para la NP más grande, los materiales que mostraron mejor comportamiento fueron Pt y Au.

Otro factor importante en el momento de analizar el tamaño de la nanopartícula y la energía depositada por fotón incidente es el número de electrones secundarios producidos por fotón incidente, como se muestra en la figura 7.2.

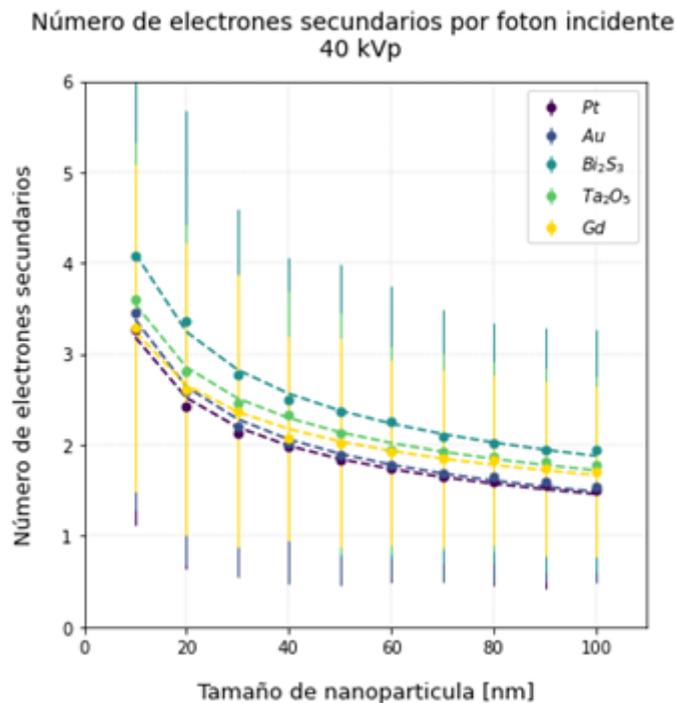


Figura 7.2: Número de electrones secundarios por fotón incidente

La figura 7.2 muestra que entre más grande sea la nanopartícula menos número de electrones secundarios se producen, lo cual se debe a que cuando el rango es comparable con el tamaño de la NP se les dificulta más salir de ella.

7.1.2. Espectro energético para un haz generado con 100 kVp

Se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula el cual se varia de la siguiente manera (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nm) y para cada material: oro, gadolinio, platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅, H₂O.

En la figura 7.3a se muestra la distribución de dosis promedio en presencia de la NP. En la figura 7.3b se muestra el factor de incremento de dosis para el espectro de 100 kVp.

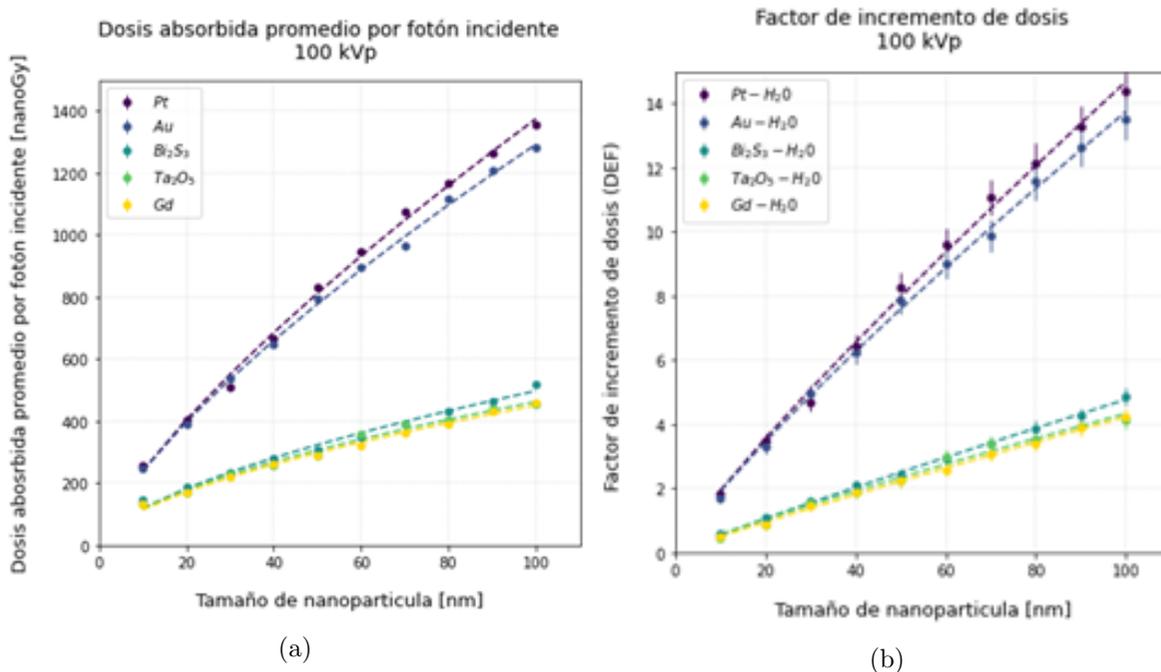


Figura 7.3: (a) Dosis absorbida promedio por fotón incidente del espectro de 100 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada materia con una energía del espectro 100 kVp.

De la figura 7.3b se observa que para el espectro de 100 kVp entre mayor sea el tamaño de la nanopartícula los electrones depositan mayor energía en el medio acuoso y se observa un mayor incremento de dosis al aumentar el tamaño de NP y los materiales que tienen mejor comportamiento son el Pt y el Au.

En la figura 7.4 se muestra el número de electrones secundarios producidos por fotón incidente del espectro de rayos X de 100 kVp.

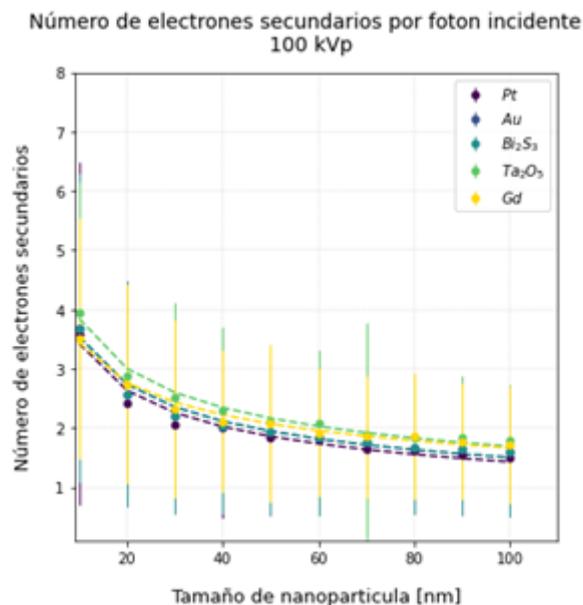


Figura 7.4: Número de electrones secundarios por fotón incidente del espectro de 100 kVp, se observa que el número de electrones secundarios producidos es similar para todos los materiales y se producen menos electrones cuando aumenta el tamaño de la NP.

La figura 7.4 muestra el mismo comportamiento que el observado en la figura 7.2 para 40 kVp.

7.1.3. Espectro energético para un haz generado con 180 kVp

Se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula el cual se varia de la siguiente manera (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nm) y para cada material: oro, gadolinio, platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅, H₂O.

En la figura 7.5a se muestra la distribución de dosis promedio en presencia de la NP. En la figura 7.5b se muestra el factor de incremento de dosis.

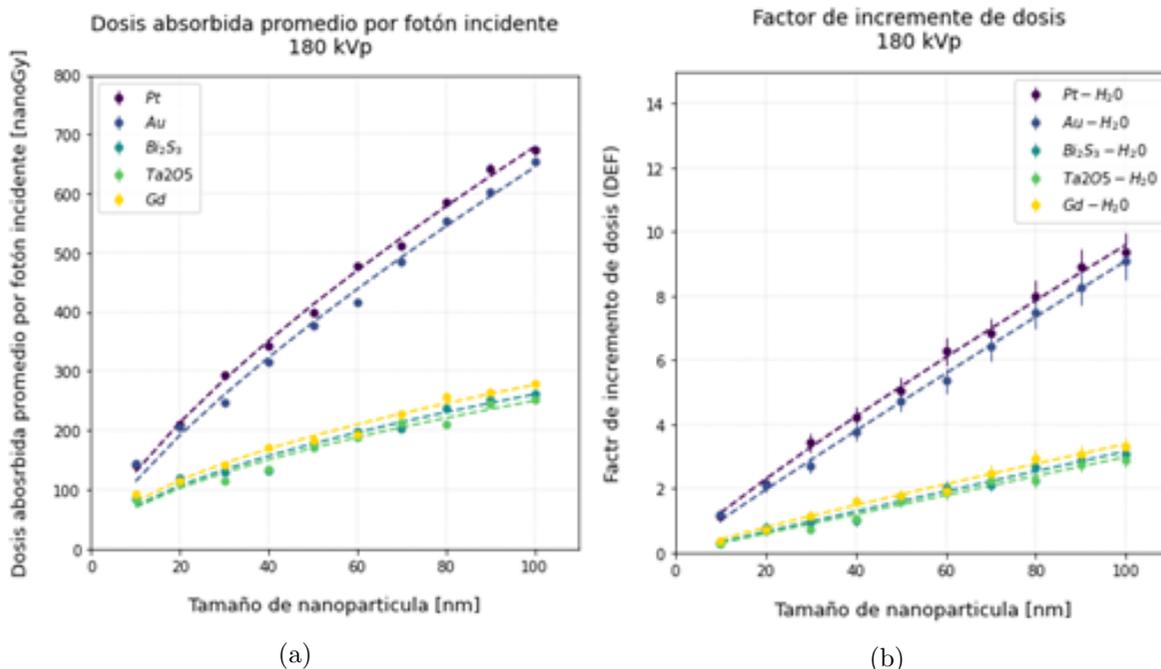


Figura 7.5: (a) Dosis absorbida promedio por fotón incidente del espectro de 180 kVp - (b) Factor de incremento de dosis (DEF), en función del tamaño de la NP para cada material.

De la figura 7.5a se observa que entre más grande la NP mayor dosis absorbida en el medio acuoso y comparando con el espectro de 40 kVp y 100 kVp para el espectro de 180 kVp hay menor energía depositada en el medio y conlleva a tener un factor de incremento de dosis menor que los anteriores, el DEF para esta energía se obtuvo en la NP más grande y fue de 9 para el Pt y Au.

En la figura 7.6 se muestra el número de electrones secundarios producidos por fotón incidente del espectro de rayos X de 180 kVp.

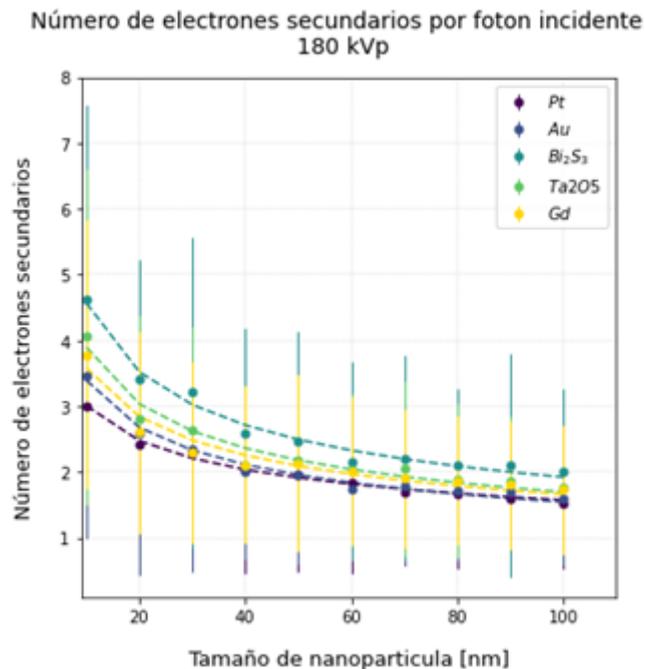


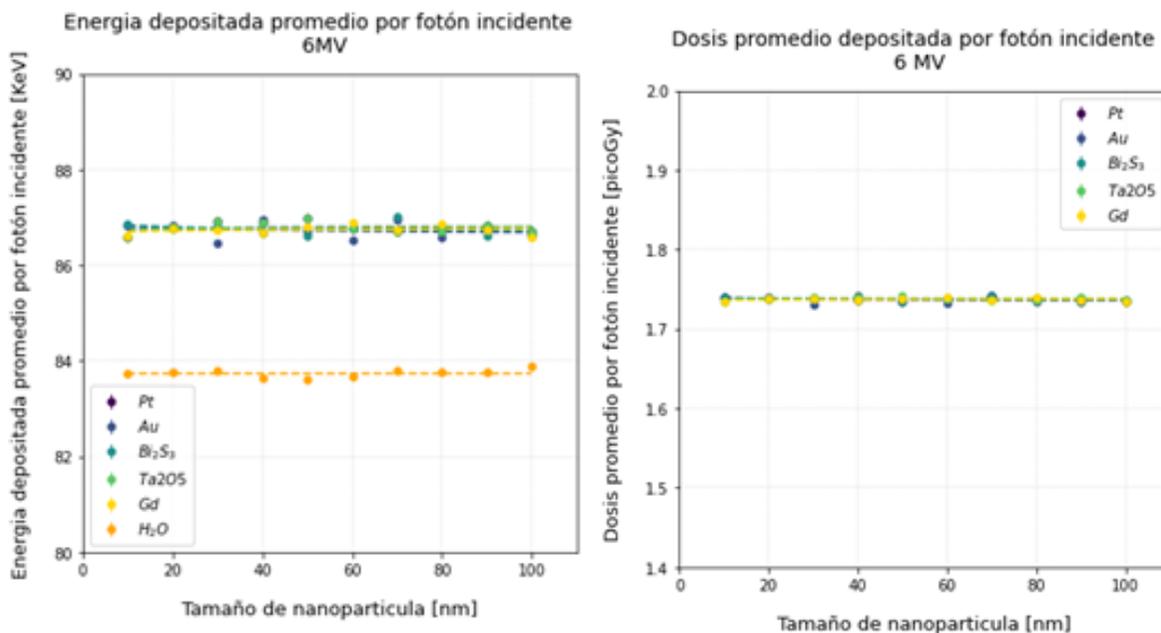
Figura 7.6: Número de electrones secundarios por fotón incidente de 180 kVp.

De la figura 7.6 se observa que a la energía de 180 kVp el número de electrones secundarios producidos por fotón incidente es mayor cuando la nanopartícula es más pequeña.

7.1.4. Espectro energético para un haz generado con 6 MV

Se simuló 10 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula, el cual se varió de la siguiente manera (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100) nm, para cada material: oro y gadolinio, en esta simulación también se tienen en cuenta otros materiales como platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅. Se realizó una simulación con una NP de agua para representar lo que pasa en el medio si no hubiera presencia de NP.

En la figura 7.7 se muestra la energía depositada promedio en presencia de la NP. Para esto, a la energía depositada promedio para cada material se le resta la energía depositada promedio en el agua sin NP, a fin de determinar la contribución causada por la nanopartícula.



(a) Energía depositada por fotón incidente del espectro de 6 MV para distintos tipos de NP y en agua sin NP. (b) Energía depositada promedio en presencia de la NP por fotón incidente del espectro de 6 MV.

Figura 7.7: Energía depositada promedio en presencia de la NP.

En las figuras 7.7a y 7.7b se observa la energía depositada en presencia de la nanopartícula y cuando no hay nanopartícula, para el espectro de energía de 6 MV. La energía depositada en presencia de los materiales de alto Z entre ellos se comporta similar y a su vez, la diferencia entre la energía depositada con y sin nanopartícula es pequeña, lo cual es de esperarse ya que para esta energía el efecto predominante es Compton, el cual no depende del Z del material absorbente. Cabe señalar que cuando se tiene un espectro de energías del fotón proveniente de un tubo de RX, la energía promedio es aproximadamente un tercio de la energía máxima (kVp), de manera que la energía del fotón incidente de 6 MeV es poco probable. Por lo tanto, para energías de 1 MeV hasta 3 MeV, como las que se tienen en este caso, predomina el efecto Compton y para este efecto el Z del material no es importante ya que la sección eficaz no depende del material. El poco incremento que se logra en la energía depositada con las NP de alto Z con respecto al agua sin NP es debido a un poco de producción de pares, en cuyo caso la sección eficaz es proporcional al Z^2 del material absorbente. En la figura 7.8 se muestra el factor de incremento de dosis, el cual es prácticamente despreciable. Se concluye que, a altas energías, en el rango de los MeV, no existe un efecto sensibilizador o de incremento de dosis debido las NP de alto Z.

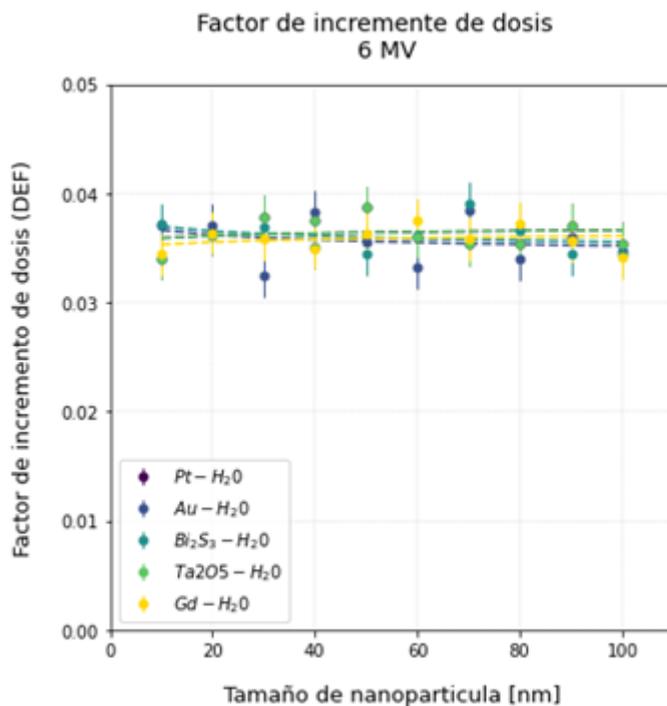


Figura 7.8: Factor de incremento de dosis (DEF) para el haz de fotones de un espectro de 6 MV. Se observa que el factor de incremento de dosis es despreciable a la energía de 6 MeV.

En la figura 7.8 se muestra el factor de incremento de dosis para la energía de 6 MeV, del orden de 3.5 %, el cual es prácticamente insignificante, en comparación con el DEF para las energías bajas. Se observa que el DEF es independiente del material de la NP, lo cual se debe a que el efecto predominante es el Compton.

En la figura 7.9 se muestra el número de electrones secundarios producidos por fotón incidente. Donde se observa que el número de electrones secundarios no se ve tan afectado por la energía del haz del espectro incidente.

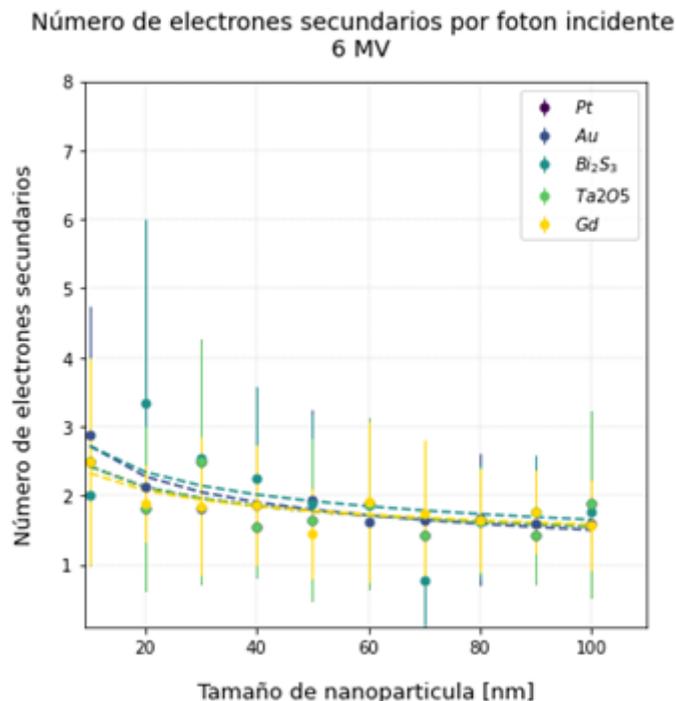


Figura 7.9: Número de electrones secundarios por fotón incidente de 6 MV.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores para seleccionar el tamaño óptimo de la nanopartícula, la energía del haz incidente y los materiales se deben analizar las gráficas en conjunto.

En las gráficas (7.2, 7.4, 7.6, 7.9) que hacen referencia al número de electrones secundarios producidos por evento exitoso, se observa que entre más grande la nanopartícula menos electrones secundarios pueden salir de la nanopartícula en el anexo A se muestra la energía depositada por evento exitoso, entre mayor sea el tamaño de la NP estos van a depositar menor energía en el medio acuoso, debido a que para que puedan salir de la NP van a perder más energía si deben recorrer un trayecto más largo. En las gráficas (7.1b, 7.3b, 7.5b, 7.8) de factor de incremento de dosis hace referencia al incremento de dosis en presencia de las nanopartículas respecto a la dosis cuando no hay NP y se observa que entre más grande sea la NP mayor incremento de dosis.

En resumen, a mayor tamaño de la nanopartícula mayor probabilidad de interacción de los fotones incidentes, menor número de electrones secundarios, sin embargo, el resultado total es que entre más grande el tamaño de la NP hay mayor energía depositada y mayor incremento de dosis ya que este es un factor importante en el efecto terapéutico.

En la figura 7.10 se muestra la comparación entre materiales y las diferentes energías utilizadas en este trabajo, para seleccionar la energía que mejor comportamiento presentó, es decir mayor energía depositada y esto conlleva a tener una mayor dosis depositada promedio.

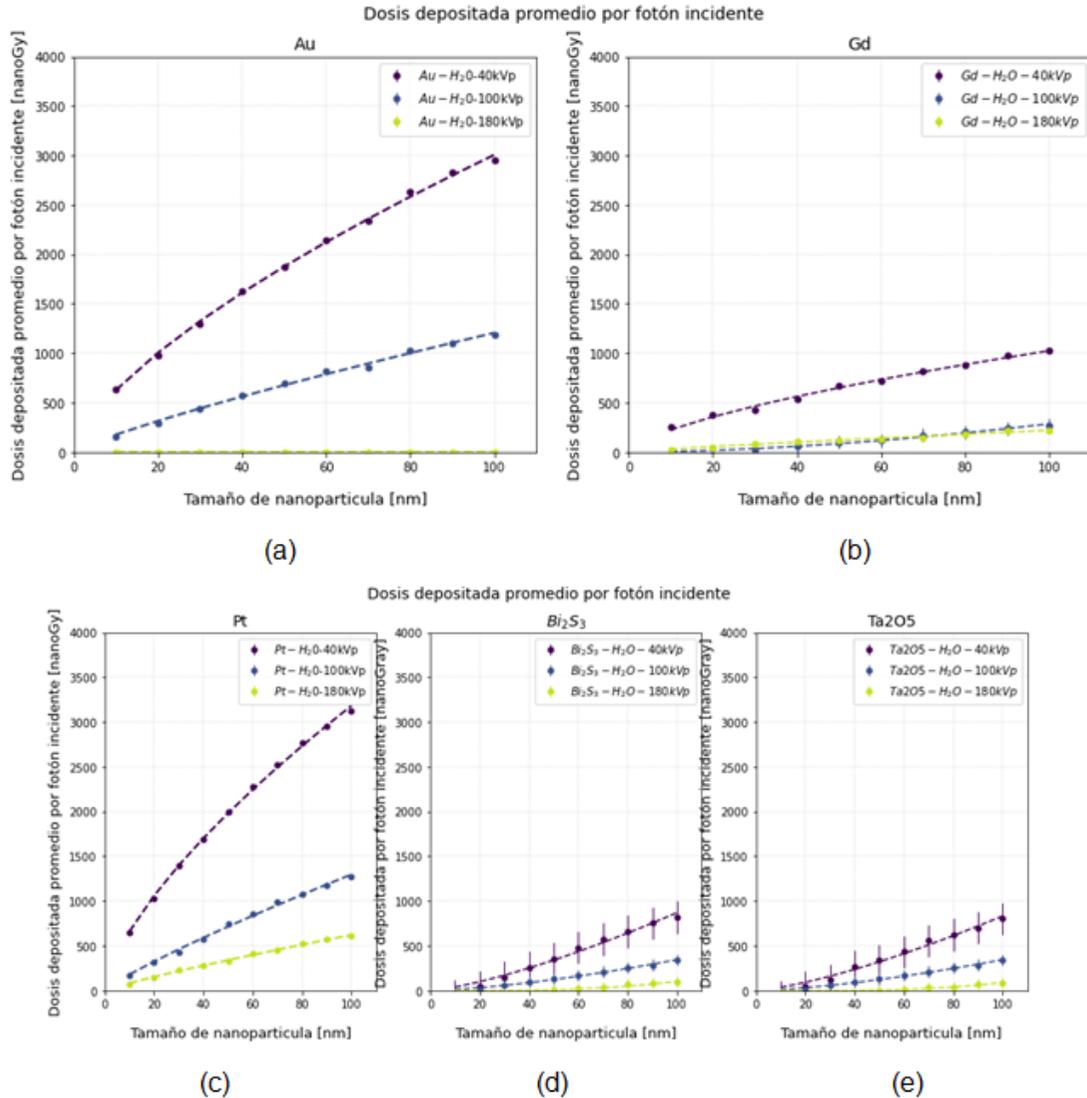


Figura 7.10: Comparación de dosis depositada vs tamaño de nanopartícula para todos los materiales. (a) Oro (b) Gadolinio (c) Platino (d) Bismuto (e) Tantalio

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en las figuras 7.10 hay mayor dosis depositada a bajas energías, por lo tanto hay un mayor incremento de dosis promedio ya que esta depende de la energía depositada (ver ecuación 22) por lo tanto hay un mayor incremento de dosis promedio en la energía del espectro de rayos X de 40 kVp.

Se observa que el efecto fotoeléctrico aumenta fuertemente en elementos de átomos pesados, como el oro y el platino, y en haces de fotones de baja energía en el rango de kilovoltaje, esto se debe a que el coeficiente de atenuación másico para el efecto fotoeléctrico es proporcional al Z^3 y a la energía del fotón $\frac{1}{E^3}$. Por lo tanto, se puede ver que la mejora de la dosis por la adición de nanopartículas de alto Z utilizando el haz de fotones de kilovoltaje se debe principalmente al efecto fotoeléctrico. El número atómico de los materiales utilizando son Au = 79, Bi = 81, Gd = 64, Ta = 83, Pt = 78 son más altos que el tejido / agua aproximadamente de $Z = 8$ y el haz de fotones de kilovoltaje es aproximadamente 1000 veces menor

que la energía de megavoltaje utilizada en radioterapia. Por lo tanto, el mayor incremento de dosis se obtiene con el espectro de 40 kVp.

**Factor de incremento de dosis (DEF) en función del tamaño de la NP
40 kVp**

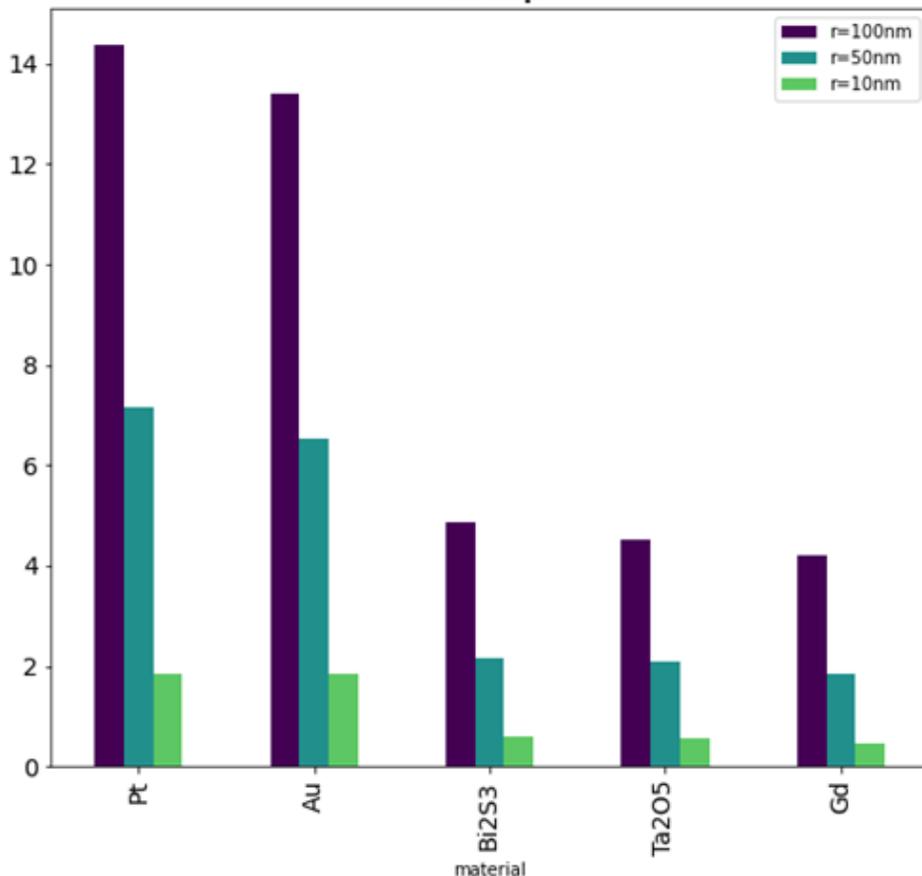


Figura 7.11: Factor de incremento de dosis (DEF) para distintos materiales y tamaños de la NP (radios 100, 50 y 10 nm), para una energía de 40 kVp.

En el diagrama de barras (Figura 7.11) se observa que entre mayor sea el tamaño de la nanopartícula mayor factor de incremento de dosis se obtiene y los materiales que mejor se comportaron fueron el Pt y Au con un DEF de 14,3 y 13,9 respectivamente.

En la gráfica 7.12 se muestra un resumen del factor de incremento de dosis para todas las energías y los materiales utilizados en este trabajo, donde se observa un mayor incremento de dosis para el espectro de 40 kVp, el material que mejor se comportó fue el platino seguido del oro. Y los que menor incremento de dosis tuvieron fueron el Bi₂S₃ y el Ta₂O₅. Se observa que el DEF aumenta a medida que aumenta el tamaño de la nanopartícula.

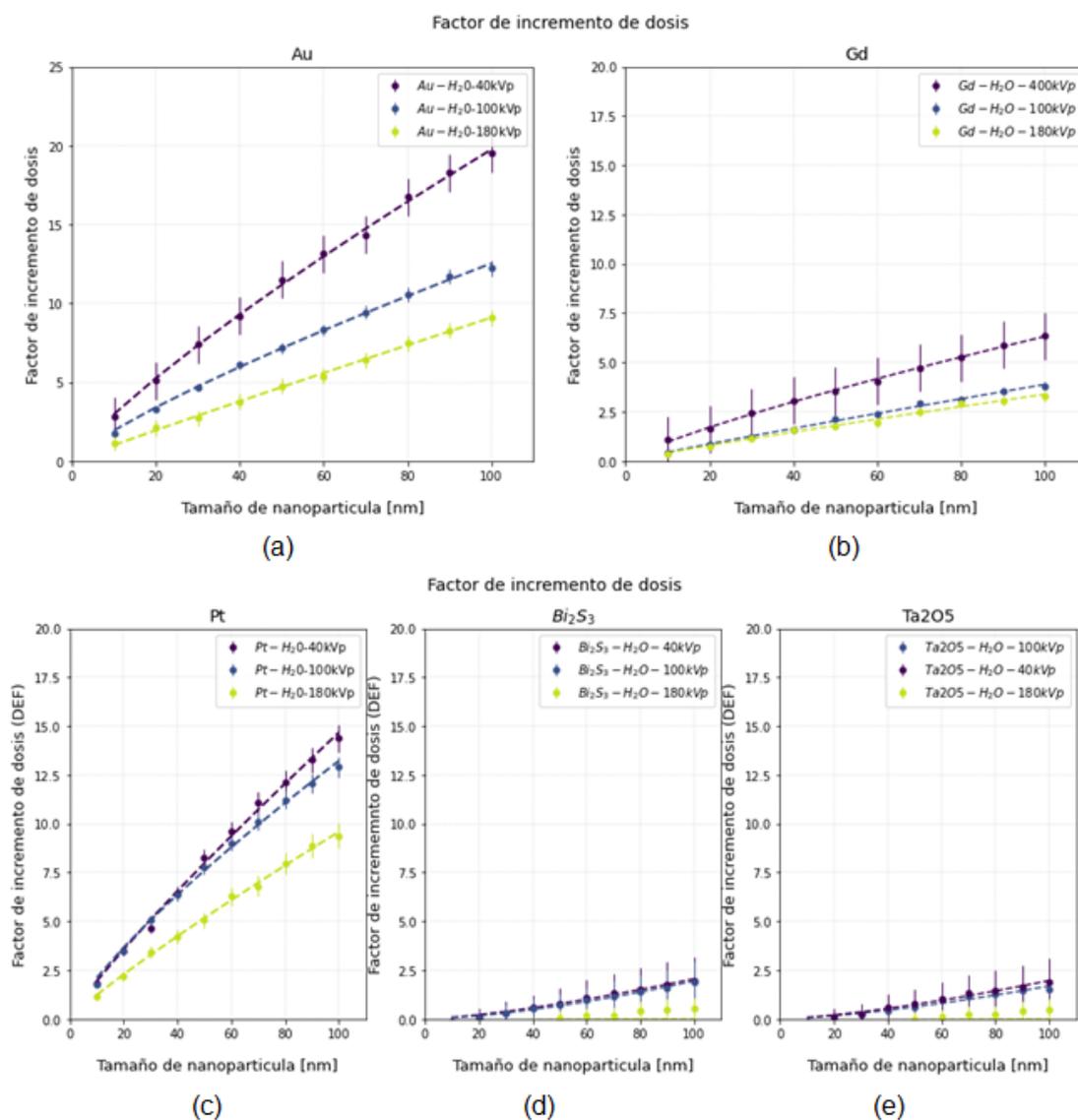


Figura 7.12: Comparación de factor de incremento de dosis (DEF) vs tamaño de nanopartícula, para varios los materiales. (a) Oro (b) Gadolinio (c) Platino (d) Bismuto (e) Tantalio.

Teniendo en cuenta que el incremento de dosis aumenta a mayor tamaño de NP, en la figura 7.13 se muestra el DEF para el tamaño máximo de NP de 100nm, para distintos materiales y energías del haz de fotones. Se observa que el máximo DEF, para todos los materiales, se obtiene para el espectro de (40 kVp).

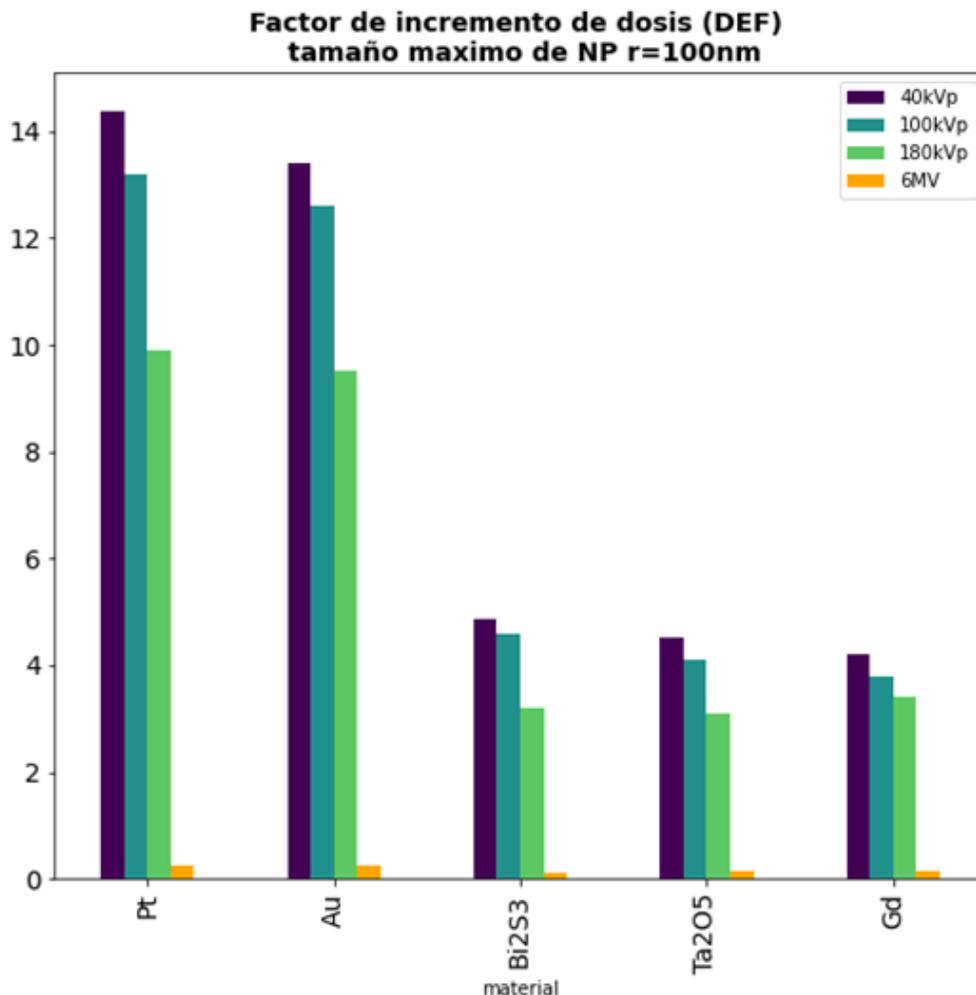


Figura 7.13: Factor de incremento de dosis (DEF) para nanopartícula de 100 nm en función de la energía del espectro de fotones incidentes.

En el momento de seleccionar el tamaño óptimo de la nanopartícula se deben tener en cuenta otros factores como: el proceso de la síntesis de las nanopartículas y toxicidad. Otro factor de gran importancia es que nanopartículas más pequeñas logran penetrar mejor la membrana celular y logran estar más cerca del núcleo entonces pueden hacer que el incremento de dosis se realice en su proximidad y esto lleva a aumentar el número de rupturas o daño en la cadena del ADN. Teniendo en cuenta estos factores se escoge un tamaño típico de nanopartícula de 20 nm.

7.2. Energía depositada de forma radial a la NP

En esta sección se propone analizar la energía y dosis depositada de forma radial desde la superficie de la nanopartícula hasta $10 \mu\text{m}$, debido a que el objetivo de introducir nanopartículas en el tejido es incrementar la dosis cerca a la nanopartícula para que así se ataque al tejido tumoral y se proteja el tejido sano.

Para analizar la energía depositada cerca de la superficie de la nanopartícula se deja el tamaño fijo de la NP de 20 nm y se irradian con las energías utilizadas en este estudio para los diferentes materiales. En las siguientes graficas 7.14, 7.15 y 7.16 se muestra la energía depositada por electrones secundarios y la dosis absorbida en el agua alrededor de la nanopartícula, en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 40, 100, 180 kVp y 6 MV. El eje vertical representa la energía depositada y la dosis absorbida por cada electrón secundario que puede salir de la NP. Para esto se crean mil cascarones alrededor de la NP cada uno de $0.1 \mu\text{m}$, la dosis absorbida se calcula dividiendo la energía depositada en cada cascaron por la masa de cada cascaron.

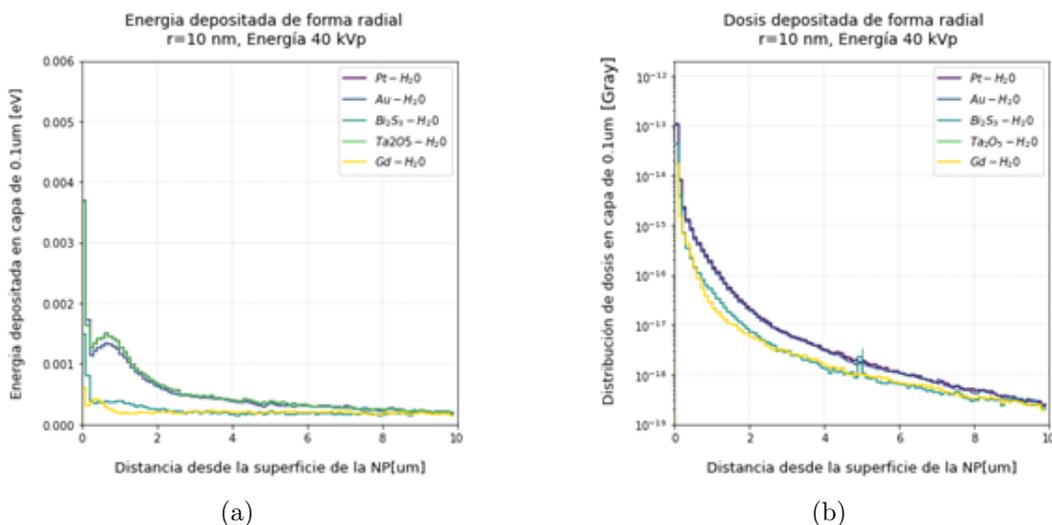


Figura 7.14: (a) Energía depositada radialmente desde la superficie de la nanopartícula, (b) dosis absorbida en agua por electrón secundario en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 40 kVp.

De igual manera se muestra en las figuras 7.12 y 7.13 el incremento de dosis de forma radial para un haz de 100 kVp y de 180 kVp.

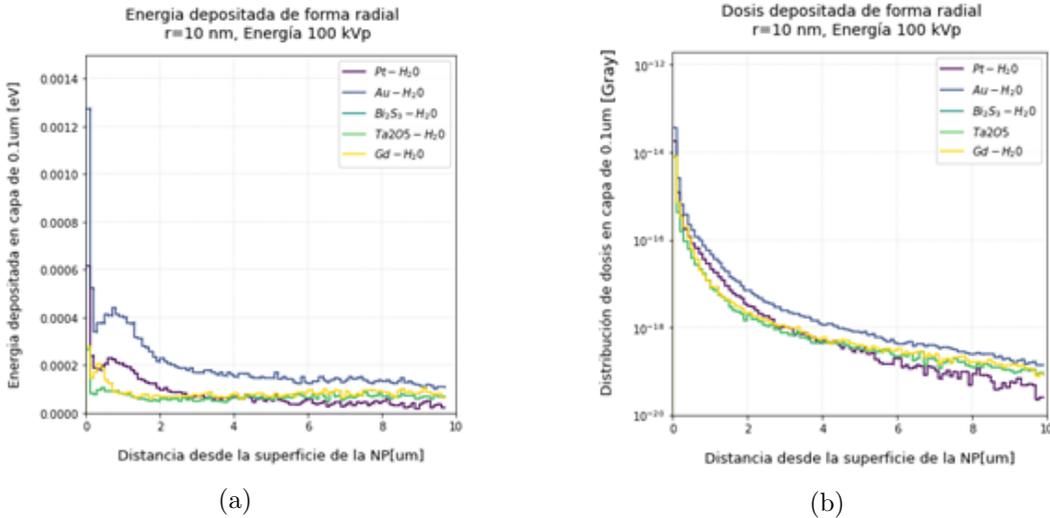


Figura 7.15: (a) Energía depositada y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 100 kVp.

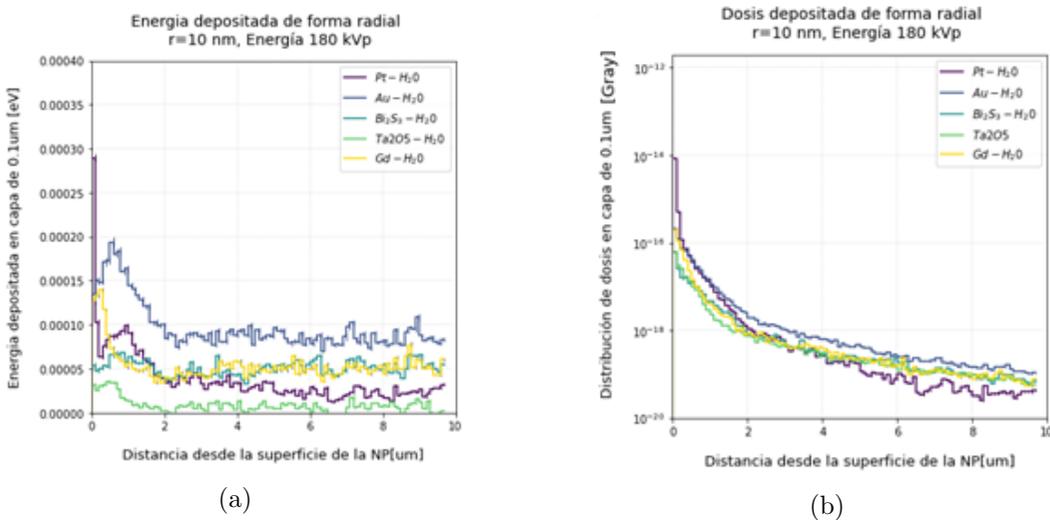


Figura 7.16: (a) Energía depositada y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 180 kVp.

En las figuras 7.14, 7.15 y 7.16 se observa que cerca de la superficie de la nanopartícula hay mayor energía depositada y mayor distribución de dosis por tal razón, se realiza un zoom a esta región cerca de los 300 nm, para esto en la simulación el volumen del cubo sensible es de 3 μm y capas de 1 nm como se observa en la figura 7.17, teniendo el tamaño de NP y energía optimas la cual fue energía de 40 kVp y tamaño de nanopartícula de 20 nm se analiza la energía depositada cerca de la superficie de la nanopartícula para los diferentes materiales para la energía de 40 kVp ya que en todos los resultados se muestra que sigue el mismo comportamiento.

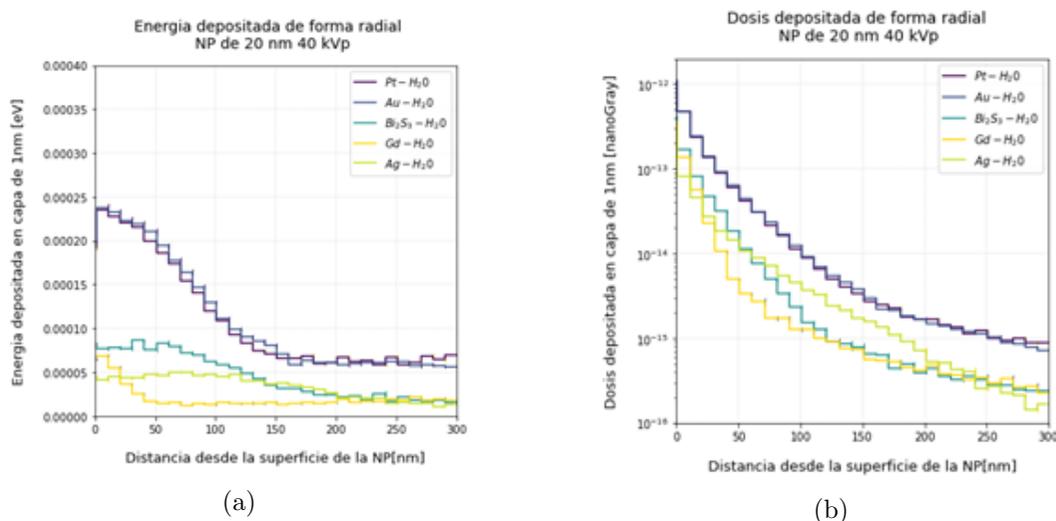


Figura 7.17: (a) Energía depositada de forma radial desde la superficie de la NP y (b) dosis absorbida en agua por electrones secundarios en el medio acuoso en función de la distancia desde la superficie de la NP para un haz polienergético de 40 kVp.

De la figura 7.17a y 7.17b se concluye que el mayor incremento de dosis promedio depositada ocurre en los primeros 300 nm a partir de la superficie de la NP, luego el incremento se vuelve constante como se observa en las figuras (7.12,7.14, 7.15), este resultado es de gran importancia ya que el objetivo de la introducción de nanopartículas es aumentar la dosis en el tumor y disminuir en el tejido sano, al tener el mayor incremento de dosis cerca a la nanopartícula permite aumentar el LET cumpliéndose este objetivo. También podemos observar que los materiales que permiten el mayor depósito de dosis en la cercanía de las nanopartículas son, el Pt y Au, con un DEF máximo a 40 kVp.

El oro siempre ha tenido un buen comportamiento como se observa en la bibliografía, pero el platino fue de gran impacto ya que tuvo un comportamiento similar al oro, desde la parte física se obtuvo un buen resultado con el platino ($Z=81$) el cual tiene un Z alto y similar al del Au. Sin embargo, se debe profundizar en las propiedades químicas, biológicas y toxicidad de este elemento, ya que, aunque es utilizado en la medicina se debe estudiar sus posibles efectos como NP sensibilizante.

7.3. Sección II – variación de concentración de nanopartículas

Para la presente sección se varió la concentración de las nanopartículas para analizar el factor de incremento de dosis, toda vez que en la sección anterior se analizó con una sola NP lo cual dio como resultado un incremento de dosis significativo a bajas energías, ahora bien, la presente sección se va a variar la concentración y analizar el comportamiento.

Para este estudio se construye la simulación utilizando el montaje II anteriormente descrito. Se realiza la variación de concentración de nanopartículas para los materiales utilizados en la sección I y se hace uso de los parámetros óptimos antes hallados: espectro de energía de 40 kVp y tamaño de la NP de 20 nm.

Se simularon 2 millones de eventos para cada concentración de NP el cual se varia de la siguiente manera (0, 0.020, 0.5, 20, 40, 50, 60, 80, 100) $\frac{mg}{g}$, para cada material: oro y gadolinio, platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅. La simulación con una concentración de 0 $\frac{mg}{g}$ nos da el valor de referencia para el cálculo del DEF, de acuerdo a la ecuación 23.

En la figura 7.18 se muestra la energía promedio depositada por fotón incidente del espectro de 40 kVp en el medio acuoso. En la gráfica 7.18a se observa la energía depositada en presencia de NP y cuando no se tiene concentración de NP y en la figura 7.18b se muestra el factor de incremento de dosis variando la concentración para cada material.

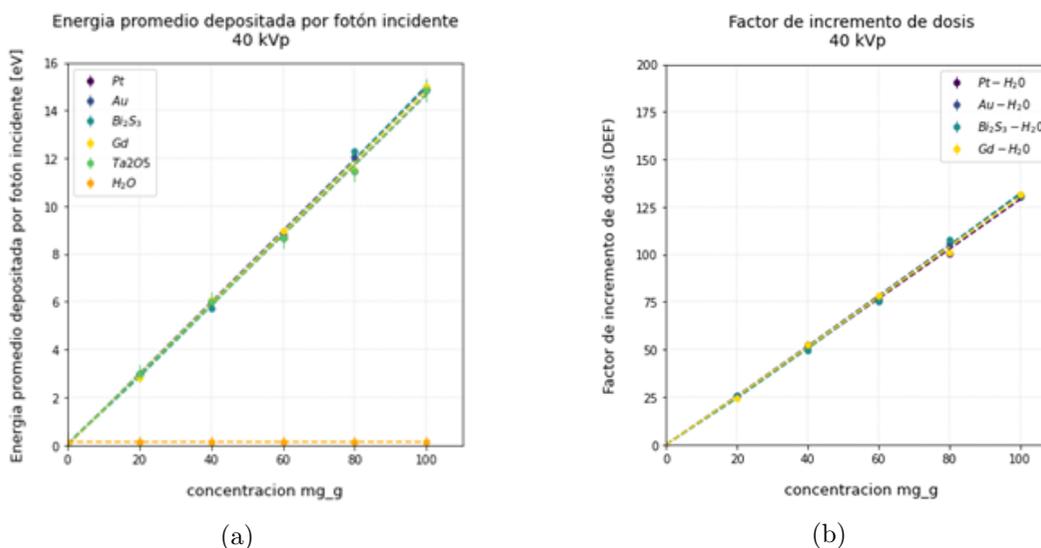


Figura 7.18: (a) Energía promedio depositada por fotón incidente del espectro de rayos X 40 kVp variando concentración y material de las NP, incluyendo el caso sin NP, denotado como H₂O. (b) Energía depositada promedio por fotón incidente de rayos X de 40 kVp en presencia de la NP y a diferentes concentraciones.

Un resultado observado en la figura 7.18 es que la dosis depositada por fotón se comporta similar para las NP de distintos materiales, en las diferentes concentraciones simuladas. Este resultado es contrastante con los resultados de las secciones anteriores (resumidas en la figura 7.10 y 7.12), para la interacción de la radiación con una sola nanopartícula, donde se observó que el DEF es mayor en Pt y Au.

En esta sección al tener una concentración de muchas NP se debe tener en cuenta también la interacción de los electrones secundarios (generados en la interacción de fotones con una NP) con las demás nanopartículas, ya que los electrones secundarios que salen de una nanopartícula colisionan con las otras. De estos electrones algunos se quedarán dentro de las nanopartículas que los generan y otros pueden salir a depositar energía en el medio acuoso.

De acuerdo con la ecuación de Bethe - Block (ecuación 7) la energía depositada por los electrones al colisionar con otras NP es proporcional al Z de la NP e inversamente proporcional a su energía. Al comparar los valores de Z de los materiales utilizados, vemos que son todos similares y mucho mayores que el del agua, ($Z_{H_2O} = 8$). Este tipo de interacción es

muy distinto al efecto fotoeléctrico, en el cual se tiene una dependencia de Z^3 , por tal razón no se tienen diferencias grandes en la energía depositada por los electrones secundarios, tanto en el medio acuoso, como en las demás NP.

Este resultado se puede entender de acuerdo al siguiente análisis. Una vez interacciona el haz de fotones con el cubo de agua, lo importante es el número de centros dispersores, es decir la cantidad de nanopartículas presentes en dicho cubo; toda vez que al tener la misma concentración (en peso) de nanopartículas para cada material, se tiene la misma cantidad de masa por unidad de volumen, por eso, si se tiene Au, Gd, Pt, Bi, cambia el número de nanopartículas dentro del cubo, debido a la densidad de cada material, esto conlleva a que la cantidad de electrones atómicos sea la misma.

La masa de un material está relacionada de la siguiente manera:

$$M = N * m_a \quad (24)$$

Donde:

M es la masa del material.

N es el número de átomos.

m_a es la masa del átomo.

El átomo en su núcleo está formado por protones, neutrones y electrones, es decir, la masa del átomo se puede relacionar de la siguiente manera:

$$m_a = Am_p + Zm_e \quad (25)$$

Donde:

m_p es la masa del protón.

m_e es la masa del electrón.

A es el número de masa.

Z es el número atómico.

Reemplazando la ecuación 25 en la ecuación 24 tenemos:

$$M = N * (Am_p + Zm_e) \quad (26)$$

El termino Zm_e es despreciable, ya que la masa del protón es aproximadamente 1800 veces la masa del electrón, por otra parte, para materiales livianos $A = 2Z$, toda vez que se tiene la misma cantidad de protones y neutrones, por lo tanto:

$$M = N * (Am_p + Zm_e) \approx 2N * Zm_p \quad (27)$$

De lo anterior se puede decir si se tiene un Z (número atómico) pequeño, el N (número de átomos) debe ser grande, para tener la misma masa; por lo tanto, al final lo que importa es el número de electrones con los que va a interactuar el haz de fotones, entonces el número de electrones esta dado por:

$$N_e = NZ \quad (28)$$

Donde:

N_e es el número de electrones atómicos.

N es el número de átomos.

Z es el número atómico.

De la ecuación 27, al despejar el número de átomos y se reemplaza en la ecuación 28, se obtiene:

$$N_e = NZ = \frac{M}{2Zm_p} Z = \frac{M}{2m_p} \quad (29)$$

De lo anterior se concluye, que al tener concentraciones iguales para distinto material, se impone la condición de tener la misma cantidad de masa por unidad de volumen, lo que conlleva a tener una cantidad de átomos distinta y un número de electrones atómicos constante, por tal razón, es independiente el factor de incremento de dosis para cada material.

Por otro lado, al estudiar la interacción de los electrones con las nanopartículas, la dependencia lineal de dosis depositadas al variar la concentración se explica teniendo en cuenta la ecuación de Bethe Block (ecuación 31), la cual se puede escribir de la forma que se muestra a continuación:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2} = N_e \ln \frac{\gamma m_e v^2}{ze^2 v} \quad (30)$$

Donde N_e es el número de electrones. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, que el número de electrones es proporcional a la concentración e independiente del material; por lo tanto, para una concentración de distintos materiales, se mantiene constante el número de electrones, por lo cual, el $\frac{dE}{dx}$ no depende de Z . Teniendo en cuenta la ecuación 31 de Bethe Block.

$$S_{col} = -\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a \gamma_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln\left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2}\right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (31)$$

Se observa que el termino dominante, que esta por fuera del paréntesis, solo depende del número de electrones atómicos, a diferencia de lo que se encuentra dentro del paréntesis, es decir, las correcciones, y las correcciones a bajas energías no son relevantes.

Sin embargo, la corrección de energía de ionización depende de Z , como se muestra en la ecuación 32, por lo que el comportamiento para diferentes materiales se puede deber a esta corrección.

$$\frac{I}{Z} = 12 + \frac{7}{Z} eV \quad Z < 13 \quad (32)$$

$$\frac{I}{Z} = 0,76 + 58,8Z^{-1,19} eV \quad Z > 13$$

Por lo que se concluye, que la densidad de electrones depende de la concentración de las nanopartículas, y levemente en Z mediante la corrección de energía de ionización.

Teniendo en cuenta lo anterior expuesto, se procede a realizar una comparación entre los datos obtenidos en este trabajo y otras simulaciones; para lo cual se realizó una revisión bibliográfica de simulaciones y datos experimentales. Es de resaltar que en los artículos analizados, así como en las publicaciones basadas en simulación, se observa que los parámetros, variables, condiciones de simulación y resultados, son disimiles.

Con el fin de validar los resultados del presente estudio, se realizó un análisis y comparación con un estudio publicado en el año 2017, en el cual Chullhwan Hwang et. al c, investigaron por medio de simulación Monte Carlo el DEF en las células tumorales introduciendo nanopartículas de oro, gadolinio, yodo y óxido de hierro, utilizando un espectro de rayos X de megavoltaje (MV) de baja y alta energía adquiridos de un acelerador lineal de uso médico, considerando contribuciones tanto de fotoelectrones como de electrones Auger. En la investigación, se aplicaron concentraciones variables (7, 18 y 30 $\frac{mg}{g}$) de nanopartículas de diferentes diámetros (25, 50, 75, 100 y 125 nm), y se evaluó comparativamente el aumento de dosis para 4, 6, 10 y 15 MV. (ver figura 7.19, tomada de [74]).

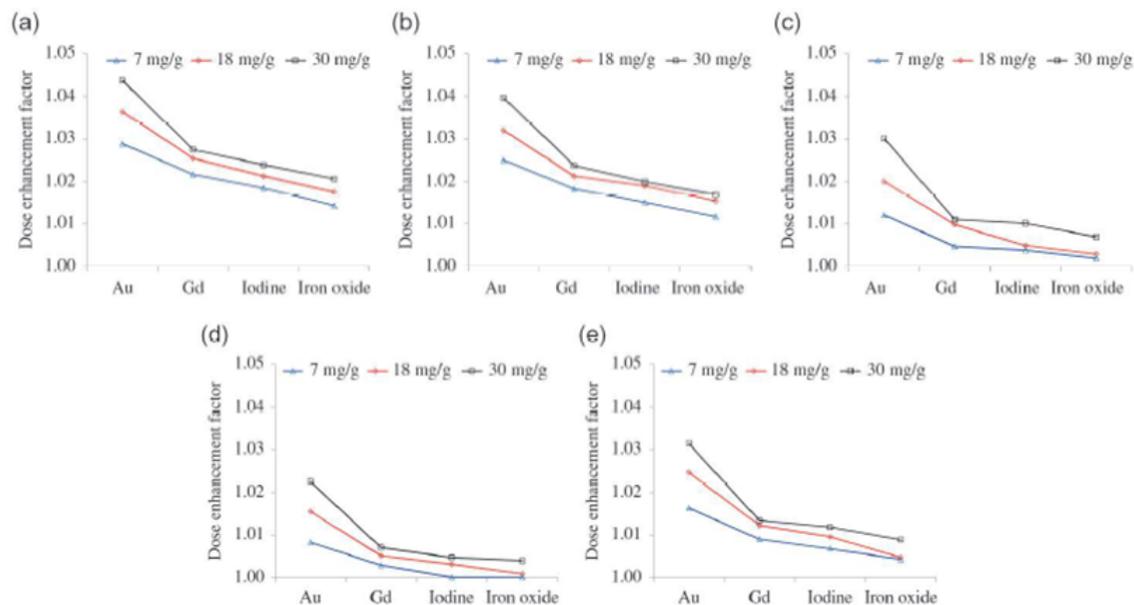


Figura 7.19: Factor de aumento de dosis del material de aumento de dosis para diversas concentraciones mg/g de nanopartículas de 100 nm de diámetro con a) 4 MV, b) 6 MV, c) 10 MV, d) 15 MV y e) fuentes de ^{60}Co

Figura tomada de [74]

Como resultado, se observaron DEF más altos cuando la energía incidente era baja. Además, el DEF fue mayor con las nanopartículas de oro, seguidas de las nanopartículas de gadolinio, yodo y óxido de hierro. Los datos obtenidos son los siguientes: los DEF para el oro son de 1.011-1.047, para el gadolinio 1.005-1.030, para el yodo 1.002-1.028, y para el óxido de hierro 1.002-1.014.

Se puede evidenciar en sus resultados que el DEF presenta un incremento no significativo, debido que se establece una escala de 0,01. De acuerdo con estas escalas, los efectos de DEF incrementaron al aumentar el diámetro y la concentración de las nanopartículas. Sin embargo, la concentración del material tuvo un impacto mayor que el diámetro de las nanopartículas. A medida que aumentaba la concentración y el diámetro de las nanopartículas, también aumentaba el DEF. Las energías de 4 y 6 MV demostraron un mayor DEF en comparación con las de 10 y 15 MV.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio anterior y los obtenidos en el presente estudio, se observa que a menor energía del espectro de rayos X, a mayor tamaño de la nanopartícula y a mayor concentración, incrementa el DEF; mostrando un comportamiento similar. Es de destacar que, a diferencia de los resultados del presente estudio donde el DEF no mostro un cambio para cada material, en el artículo de DEF de Chullhwan Hwang, varía en una proporción (valores de 0,01 a 0,04) dependiendo del material utilizado para diferentes concentraciones de nanopartículas.

Por otro lado, en el año 2012 Mainul Hossain [36] desarrollaron un enfoque analítico para calcular las mejoras de dosis en las células tumorales y sus núcleos introduciendo nanopartícu-

las de bismuto, oro y platino considerando las contribuciones tanto de fotoelectrones como de electrones Auger. Las nanopartículas de bismuto proporcionan mejoras de dosis más altas que las nanopartículas de oro y platino para un tamaño, concentración y ubicación de nanopartículas determinados. El DEF más alto se logró para las nanopartículas ubicadas más cerca del núcleo, donde las deposiciones de energía de los electrones Auger de corto alcance son máxima. Al utilizar nanopartículas de diámetro entre 2 y 400 nm, y espectro de rayos X con una tensión de 50, 110 y 300 kVp, se observa que para el espectro de rayos X de 50 kVp hay mayor incremento de dosis como se observa en la figura 7.20, así mismo, se evidencia que, al acrecentar la concentración, el factor de incremento de dosis aumenta linealmente y el DEF varía dependiendo del material.

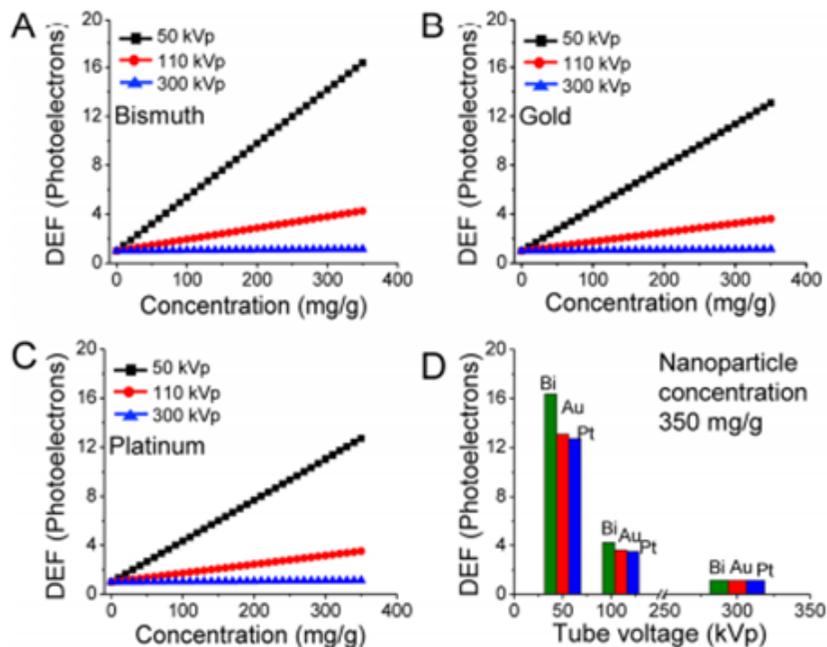


Figura 7.20: DEF en función de la concentración de NP a diferentes voltajes de tubo de rayos X, (a) Bismuto (b) Oro (c) platino y (d) DEF en función del voltaje del tubo de rayos X para una concentración de 350 mg/g para cada material.

Figura tomada de [36]

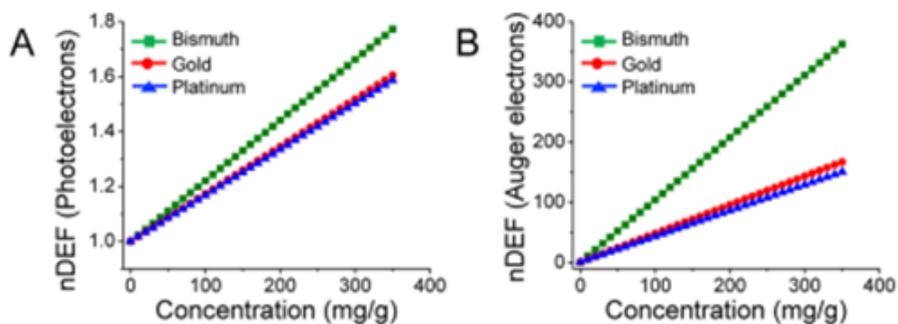


Figura 7.21: (a) DEF en función de la concentración de NP para los fotoelectrones y (b) DEF en función de la concentración de NP para los electrones Auger.

Figura tomada de [36]

Al comparar estos resultados con los obtenidos en este trabajo se presentan dos situaciones; la primera, que entre menor sea la energía del espectro de rayos X y mayor sea la concentración, el factor de incremento de dosis aumenta, exponiendo un comportamiento similar a los datos obtenidos en este trabajo; por otro lado, cuando se aumenta la concentración de nanopartículas, el DEF varía según el Z del material resultado, escenario que difiere a los resultados obtenidos en el presente estudio.

Por consideraciones físicas, para el aumento de la dosis el oro es una mejor opción que el gadolinio. Sin embargo, considerando la gran diferencia de precio entre los dos metales (el precio del oro es aproximadamente 350 veces más alto que Gd), encontramos que el Gd es una opción mucho mejor económicamente.

En este trabajo se observó que se obtiene un mayor incremento de dosis (DEF) con el aumento de la concentración de los materiales y con el aumento del tamaño de la nanopartícula, el cual conlleva a una mejora de dosis. Sin embargo, la concentración y el diámetro de nanopartículas también tienen un efecto sobre la toxicidad, además el tamaño de la NP influye en la absorción en los tejidos, por lo tanto, se debe estudiar más a fondo este tema y se requieren resultados experimentales.

Capítulo 8

Conclusiones y recomendaciones

8.1. Conclusiones

- Se realizó una simulación Montecarlo basada en el código Geant4 para un haz de fotones proveniente del espectro de un tubo de RX para voltajes de aceleración (voltaje pico nominal, o kVp) de (40, 100, 180) kVp y 6 MVp que interactúa con un maniquí cubico de agua, con una nanopartícula esférica de tamaño y material variable. Se concluye que el mayor incremento de dosis ocurre para las partículas con mayor Z, (Au y Pt), de mayor tamaño (100 nm) a la mínima energía 40 KVp, debido a que el efecto fotoeléctrico es el mecanismo de interacción dominante. El mayor DEF obtenido fue de 14.3.
- Para la energía de 6 MV el factor de incremento de dosis fue muy pequeño, cercano a 3.5%, lo cual se debe a que en este rango de energía el mecanismo de interacción dominante es Compton, el cual no depende de Z.
- Los parámetros óptimos para un mayor factor de incremento de dosis obtenidos son: energía 40 keV. Radio de la nanopartícula 20 nm y los materiales que mejor se comportaron fueron oro y platino.
- Se observa un incremento de dosis de forma radial entorno a la nanopartícula, dentro de los 300 nm desde la superficie, lo que causa un incremento en el LET, causando un mayor efecto de destrucción de células en tejido maligno y protege el tejido sano. Este resultado representa una mejora en comparación con el tratamiento sin nanopartículas.
- Se observó un incremento de dosis (DEF) proporcional a concentración de NP, independiente del material de las NP.

La conclusión general de este trabajo es que los valores óptimos de tamaño de las nanopartículas y concentración son los máximos, dentro del rango de valores estudiados. Los materiales utilizados se comportan de manera muy similar, con una ligera ventaja del Au y Pt. Los valores máximos de tamaño y concentración de las nanopartículas, así como los materiales, deberán determinarse de acuerdo con criterios como la biocompatibilidad, toxicidad y otros aspectos clínicos, biológicos, químicos y tecnológicos relacionados con la fabricación de las nanopartículas y su costo.

8.2. Recomendaciones

1. Teniendo en cuenta la comparación realizada con los estudios de Chullhwan Hwang et. al [74], Mainul Hossain [36] y el presente trabajo; al diferir el comportamiento del DEL al aumentar la concentración para cada material, hace necesario recomendar que el presente trabajo se valide de una manera experimental, en aras de encontrar aciertos o discrepancias respecto a los datos publicados en la bibliografía anteriormente consultada. La validación se realizará a través de un grupo interdisciplinar, integrado por físicos, químicos e ingenieros, de la universidad del Rosario y la Universidad Nacional de Colombia, donde se llevarán a cabo las diferentes configuraciones de parámetros analizados en el presente estudio. Una vez se obtengan estos resultados, se validarán con los datos obtenidos en la presente simulación.
2. Para esta simulación no se utilizó ningún método de reducción de varianza, sin embargo, los errores fueron los reportados a través del programa Geant 4. Dado la cantidad de eventos simulados, se recomienda para trabajos futuros incluir métodos de reducción de varianza.

Anexos

Anexo A

Resultados

En este anexo se encuentra el complemento de los resultados obtenidos para el análisis de los parámetros óptimos de la simulación, al igual que los resultados se presentan por energía de fotones irradiada.

A.1. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 40 kVp

Se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula el cual se varia de la siguiente manera (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nm), para cada material: oro y gadolinio, en esta simulación también se tienen en cuenta otros materiales como platino, Bi₂S₃, Ta₂O₅.

La figura A.1 muestra la energía depositada por fotón incidente de 40 kVp para cada material, se incluye la NP de agua para representar lo que pasa en el medio sino hubiera presencia de NP.

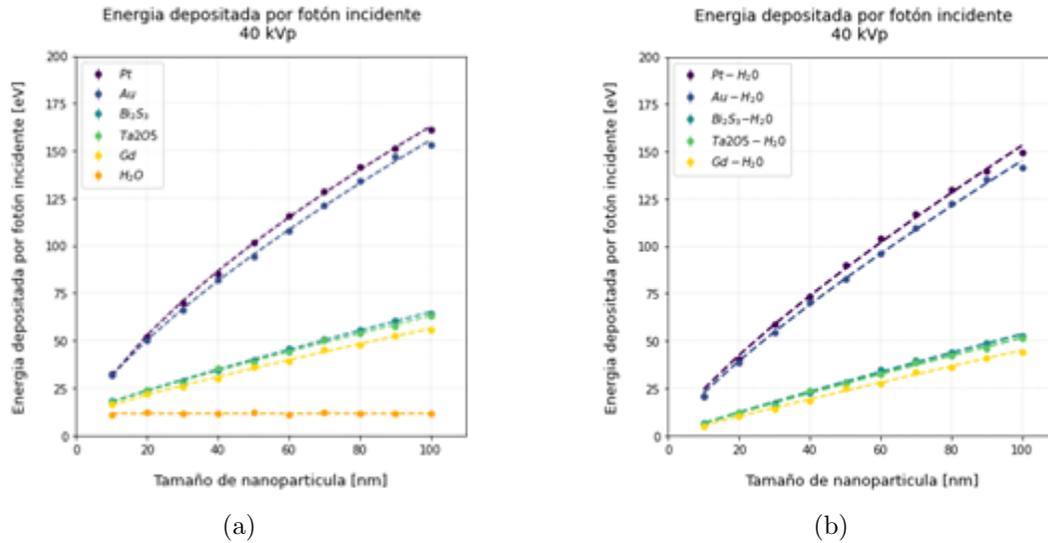


Figura A.1: (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 40 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.

Otro factor importante para analizar el tamaño de la nanopartícula y la energía depositada por fotón incidente es la energía depositada por evento exitoso como se muestra en la figura A.2.

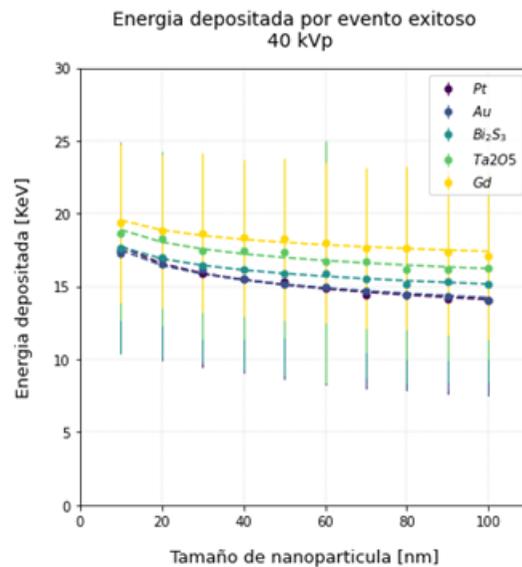


Figura A.2: Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.

A.2. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 100 kVp

De igual manera que para el espectro de 40 kVp Se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula y material para una energía del espectro de rayos X de 100 kVp.

La figura A.3 muestra la energía depositada por fotón incidente de 100 kVp para cada material y se incluye la NP de agua para representar lo que pasa en el medio sino hubiera presencia de NP.

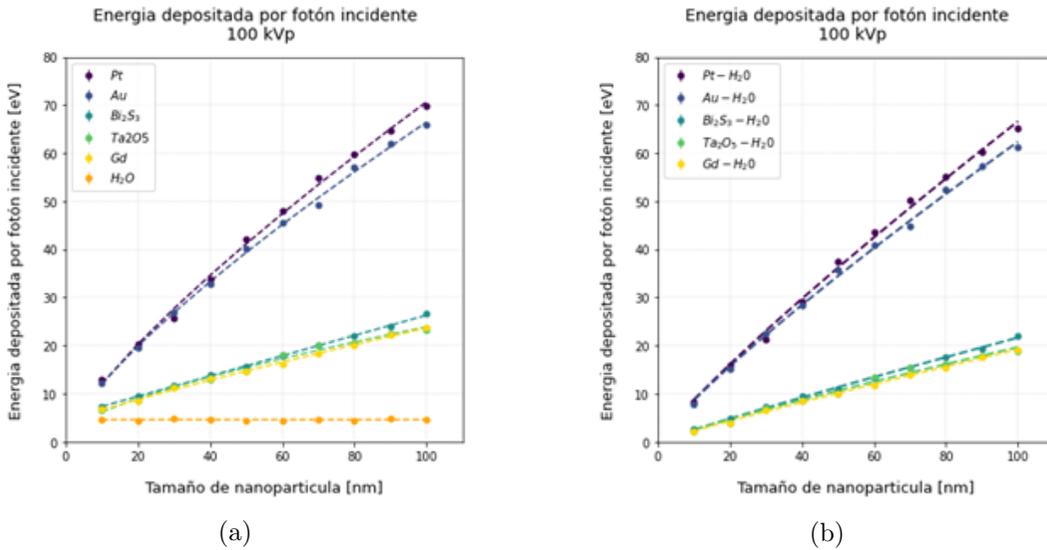


Figura A.3: (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 100 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 100 kVp.

La energía depositada por evento exitoso se muestra en la figura A.4

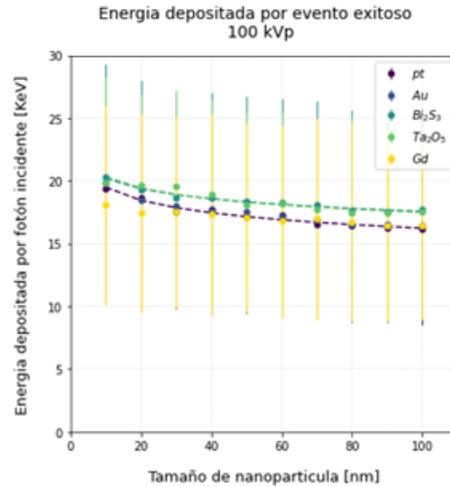


Figura A.4: Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 100 kVp.

A.3. Gráficas de energía depositada para el espectro energético para un haz generado con 180 kVp

De igual manera se simularon 2 millones de eventos para cada tamaño de nanopartícula y material para una energía del espectro de rayos X de 180 kVp.

La figura A.5 muestra la energía depositada por fotón incidente de 180 kVp para cada material y se incluye la NP de agua para representar lo que pasa en el medio sino hubiera presencia de NP.

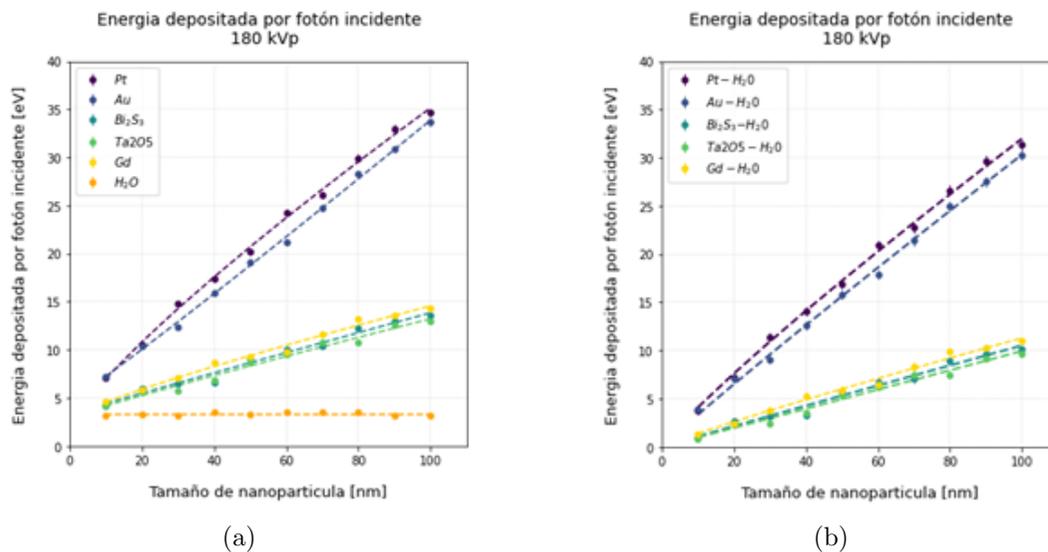


Figura A.5: (a) Energía depositada para todos los materiales con un haz incidente de energía del espectro de rayos X de 180 kVp. (b) Energía depositada en presencia de la nanopartícula irradiada con un haz de fotones del espectro de 180 kVp.

La energía depositada por evento exitoso para un haz de fotones de 180 kVp se muestra en la figura A.6.

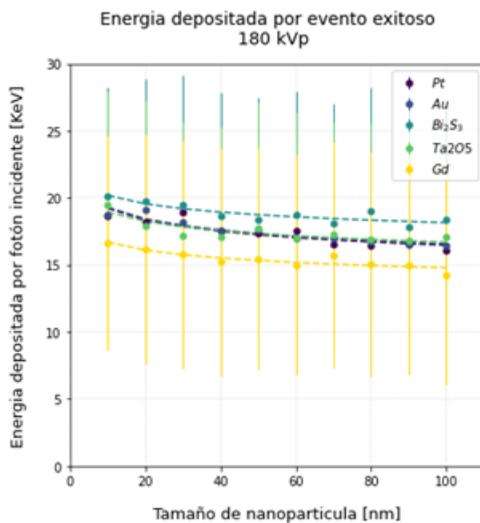


Figura A.6: Energía depositada por evento exitoso irradiado con un haz de fotones del espectro de 40 kVp.

En las figuras (A.2, A.4, A.6) se observa que a mayor tamaño de NP disminuye la energía depositada por los electrones secundarios debido a que para que estos puedan salir de la NP van a perder más energía a lo largo del trayecto y cuando salen de la nanopartícula su energía es menor.

Bibliografía

- [1] “World Health Organization,” sep 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] Globocan 2018, “Cancer today,” Tech. Rep.
- [3] F. Bray, A. Znaor, P. Cueva, and Col, *Planificación y Desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios*, 2015, vol. 43.
- [4] C. Elith, S. E. Dempsey, N. Findlay, and H. M. Warren-Forward, “An introduction to the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques, tomotherapy, and VMAT,” *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, vol. 42, no. 1, pp. 37–43, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmir.2010.11.005>
- [5] F. Moradi, K. Rezaee Ebrahim Saraee, S. F. Abdul Sani, and D. A. Bradley, “Metallic nanoparticle radiosensitization: The role of Monte Carlo simulations towards progress,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 180, p. 109294, 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109294>
- [6] A. V. Mesa, A. Norman, T. D. Solberg, J. J. Demarco, and J. B. Smathers, “Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 44, no. 8, pp. 1955–1968, 1999.
- [7] F. A. Geser, “Caracterización dosimétrica y monitoreo in situ para hadronterapia .” 2019.
- [8] Fernando Rivas Navarro, “Recidiva anastomótica post-neoadyuvancia en cáncer de recto: correlación clínico-patológica,” *La tesis doctoral en teorico y empirico*, p. 146, 2014.
- [9] J. Bernier, E. J. Hall, and A. Giaccia, “Radiation oncology: A century of achievements,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 4, no. 9, pp. 737–747, 2004.
- [10] V. Á. Ramírez Agudelo, “Estudio de Factibilidad para la Unidad de Radioterapia del Centro Oncológico de Antioquia S.A.” p. 75, 2014.
- [11] A. Sam Beddar, P. J. Biggs, S. Chang, G. A. Ezzell, B. A. Faddegon, F. W. Hensley, and M. D. Mills, “Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72,” *Medical Physics*, vol. 33, no. 5, pp. 1476–1489, 2006.
- [12] V. M. Muñoz, G. Gil, and P. Nigorra, “100 Años De Radioterapia,” pp. 130–138, 1898. [Online]. Available: http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/archives/Medicina/_Balear_/1995v10n/3p130.dir/Medicina_Balear_1995v10n3p130.pdf

-
- [13] L. Torres, “Las radiaciones en la vida cotidiana,” p. 245, 2017.
- [14] N. York, “Los radioisótopos en el tratamiento de cáncer,” pp. 25–27.
- [15] L. T. D. L. Á. R. PAREDES, “INFLUENCIA DE LA COMUNICACIÓN DEL PROFESIONAL EN RADIOLOGÍA CON EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA SOBRE LA PROTECCIÓN RADIOLÓGICA A LOS PACIENTES TRATADOS EN EL ÁREA DE TELETERAPIA, HOSPITAL MÉDICO QUIRÚRGICO Y ONCOLÓGICO DEL INS,” *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 2017.
- [16] “Papel de la radioterapia en el siglo XXI.” [Online]. Available: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000400001
- [17] U. o. M. M. C. Benedick A.Fraass(Departament of Radiation Oncology, “the development of conformal radiation therapy.”
- [18] J. Switon and G. G. Hill, “Clinical oncology,” *W.B. Saunders Co., Philadelphia*, vol. m, pp. 288–296, 1977.
- [19] A. S. V., “Radioterapia de intensidad modulada (IMRT),” *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 22, no. 6, pp. 834–843, 2011. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(11\)70496-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(11)70496-5)
- [20] C. X. Yu, “Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: An alternative to tomotherapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 40, no. 9, pp. 1435–1449, 1995.
- [21] D. A. Palma, W. F. Verbakel, K. Otto, and S. Senan, “New developments in arc radiation therapy: A review,” *Cancer Treatment Reviews*, vol. 36, no. 5, pp. 393–399, 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.01.004>
- [22] T. Bortfeld, “Optimized planning using physical objectives and constraints,” *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 9, no. 1, pp. 20–34, 1999.
- [23] L. Cetina, T. Wegman, A. García-Arias, M. Candelaria, A. Dueñas-González, and 1, “Radiosensibilizantes En Cáncer Cérvicouterino,” *Instituto Nacional de Cancerología Mexico*, vol. 22, pp. 4–29, 2006. [Online]. Available: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172192290.pdf>
- [24] D. M. Herold, I. J. Das, C. C. Stobbe, R. V. Iyer, and J. D. Chapman, “Gold microspheres: A selective technique for producing biologically effective dose enhancement,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 76, no. 10, pp. 1357–1364, 2000.
- [25] Z. Kuncic and S. Lacombe, “Nanoparticle radio-enhancement: Principles, progress and application to cancer treatment,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 63, no. 2, 2018.
- [26] I. Miladi, C. Alric, S. Dufort, P. Mowat, A. Dutour, C. Mandon, G. Laurent, E. Bräuer-Krisch, N. Herath, J. L. Coll, M. Dutreix, F. Lux, R. Bazzi, C. Billotey, M. Janier, P. Perriat, G. Le Duc, S. Roux, and O. Tillement, “The in vivo radiosensitizing effect of gold nanoparticles based mri contrast agents,” *Small*, vol. 10, no. 6, pp. 1116–1124, 2014.
-

-
- [27] N. Su, Y. Dang, G. Liang, and G. Liu, "Iodine-125-labeled cRGD-gold nanoparticles as tumor-targeted radiosensitizer and imaging agent," *Nanoscale Research Letters*, vol. 10, no. 1, 2015.
- [28] T. Wolfe, D. Chatterjee, J. Lee, J. D. Grant, S. Bhattarai, R. Taylor, G. Goodrich, P. Nicolucci, and S. Krishnan, "Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, vol. 11, no. 5, pp. 1277–1283, 2015. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2014.12.016>
- [29] Y. Dou, Y. Guo, X. Li, X. Li, S. Wang, L. Wang, G. Lv, X. Zhang, H. Wang, X. Gong, and J. Chang, "Size-Tuning Ionization to Optimize Gold Nanoparticles for Simultaneous Enhanced CT Imaging and Radiotherapy," *ACS Nano*, vol. 10, no. 2, pp. 2536–2548, 2016.
- [30] J. L. Bridot, A. C. Faure, S. Laurent, C. Rivière, C. Billotey, B. Hiba, M. Janier, V. Josserand, J. L. Coll, L. V. Elst, R. Muller, S. Roux, P. Perriat, and O. Tillement, "Hybrid gadolinium oxide nanoparticles: Multimodal contrast agents for in vivo imaging," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, no. 16, pp. 5076–5084, 2007.
- [31] S. Dufort, G. Le Duc, M. Salomé, V. Bentivegna, L. Sancey, E. Bräuer-Krisch, H. Requardt, F. Lux, J. L. Coll, P. Perriat, S. Roux, and O. Tillement, "The High Radiosensitizing Efficiency of a Trace of Gadolinium-Based Nanoparticles in Tumors," *Scientific Reports*, vol. 6, no. June, pp. 1–8, 2016.
- [32] A. Detappe, S. Kunjachan, P. Drané, S. Kotb, M. Myronakis, D. E. Biancur, T. Ireland, M. Wagar, F. Lux, O. Tillement, and R. Berbeco, "Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification," *Scientific Reports*, vol. 6, no. June, pp. 1–8, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/srep34040>
- [33] A. Detappe, S. Kunjachan, L. Sancey, V. Motto-Ros, D. Biancur, P. Drane, R. Guieze, G. M. Makrigiorgos, O. Tillement, R. Langer, and R. Berbeco, "Advanced multimodal nanoparticles delay tumor progression with clinical radiation therapy," *Journal of Controlled Release*, vol. 238, pp. 103–113, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.021>
- [34] H. Alejo-Martinez, A. C. Sevilla-Moreno, A. Ondo-Méndez, J. H. Quintero, and C. J. Páez, "Comparison of Bi 2 S 3 and Ta 2 O 5 as alternative materials to gold in nanoparticles used as agents to increase the dose in radiotherapy," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1247, no. 1, 2019.
- [35] A. K. Rath and N. Sahoo, *Particle radiotherapy: Emerging technology for treatment of cancer*, 2016.
- [36] M. Hossain and M. Su, "Nanoparticle location and material-dependent dose enhancement in X-ray radiation therapy," *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 116, no. 43, pp. 23 047–23 052, 2012.
- [37] Cunningham, "The Physics of Radiology 4th ed - H. Johns, J. Cunningham (Charles Thomas, 1983)," 1983.
- [38] S. Cherry, J. Sorenson, and M. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, 2012.
-

-
- [39] J. M. Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, *The Essential Physics of Medical Imaging*, third edit ed., L. R. E. R. . de diciembre de 2011), Ed., 2010.
- [40] A. A. Ridha, “(PDF) Chapter Four (Interaction of Radiation with Matter),” no. September, 2016. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/307588101{-}Chapter{-}Four{-}Interaction{-}of{-}Radiation{-}with{-}Matter>
- [41] E. B. Podgorsak, *Radiation oncology physics*, 2005, vol. 52, no. 20.
- [42] T. Page, E. Loss, and I. Scattering, “Fundamentals of ionizing radiation dosimetry - Pedro Andreo.”
- [43] E. J. Hall and S. Willson, *Radiobiology for the radiologist*, 7th ed.
- [44] E. B. Podgorsak., “Radiation Physics for Medical Physicists. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering.” *Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg*, 2010.
- [45] “XCOM: Element Options.” [Online]. Available: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/Xcom/xcom2>
- [46] ICRU Report 37, *on Radiation Units and Measurements ICRU Report 37*, 1984.
- [47] S. Incerti, G. Baldacchino, M. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. Francis, P. GuÈye, A. Mantero, B. Mascialino, P. Moretto, P. Nieminen, C. Villagrasa, and C. Zacharotou, “THE Geant4-DNA project,” *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*, vol. 1, no. 2, pp. 157–178, 2010.
- [48] G.-D. COLLABORATION, “Geant4-DNA.” [Online]. Available: <http://geant4-dna.org/>
- [49] M. P. Little, “Risks associated with ionizing radiation,” *British Medical Bulletin*, vol. 68, no. May, pp. 259–275, 2003.
- [50] Pianetta Piero, “Section 3-2 Electron Ranges in Matter.” [Online]. Available: <https://xdb.lbl.gov/Section3/Sec{-}3-2.html>
- [51] K. T. Butterworth, S. J. McMahon, F. J. Currell, and K. M. Prise, “Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization,” *Nanoscale*, vol. 4, no. 16, pp. 4830–4838, 2012.
- [52] S. D. Perrault, C. Walkey, T. Jennings, H. C. Fischer, and W. C. Chan, “Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design,” *Nano Letters*, vol. 9, no. 5, pp. 1909–1915, 2009.
- [53] E. Herranz, “Simulaciones Monte Carlo para Radioterapia Intraoperatoria con haces de electrones,” *Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear*, vol. Doctorado, 2013.
- [54] “Stopping Power and Range Tables for Electrons.” [Online]. Available: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/e{-}table.pl>
- [55] S. Her, D. A. Jaffray, and C. Allen, “Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 109, pp. 84–101, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.012>
-

-
- [56] E. A. Sykes, J. Chen, G. Zheng, and W. C. Chan, "Investigating the impact of nanoparticle size on active and passive tumor targeting efficiency," *ACS Nano*, vol. 8, no. 6, pp. 5696–5706, 2014.
- [57] L. Y. Chou and W. C. Chan, "Fluorescence-Tagged Gold Nanoparticles for Rapidly Characterizing the Size-Dependent Biodistribution in Tumor Models," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 1, no. 6, pp. 714–721, 2012.
- [58] Y. Pan, A. Leifert, D. Ruau, S. Neuss, J. Bornemann, G. Schmid, W. Brandau, U. Simon, and W. Jahnke-Dechent, "Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage," *Small*, vol. 5, no. 18, pp. 2067–2076, 2009.
- [59] P. Mukherjee, R. Bhattacharya, P. Wang, L. Wang, S. Basu, J. A. Nagy, A. Atala, D. Mukhopadhyay, and S. Soker, "Antiangiogenic properties of gold nanoparticles," *Clinical Cancer Research*, vol. 11, no. 9, pp. 3530–3534, 2005.
- [60] R. Bhattacharya, C. R. Patra, R. Verma, S. Kumar, P. R. Greipp, and P. Mukherjee, "Gold nanoparticles inhibit the proliferation of multiple myeloma cells," *Advanced Materials*, vol. 19, no. 5, pp. 711–716, 2007.
- [61] L. Wang, Y. Liu, W. Li, X. Jiang, Y. Ji, X. Wu, L. Xu, Y. Qiu, K. Zhao, T. Wei, Y. Li, Y. Zhao, and C. Chen, "Selective targeting of gold nanorods at the mitochondria of cancer cells: Implications for cancer therapy," *Nano Letters*, vol. 11, no. 2, pp. 772–780, 2011.
- [62] L. Christofer Adding, G. L. Bannenberg, and L. E. Gustafsson, "Basic experimental studies and clinical aspects of gadolinium salts and chelates," *Cardiovascular Drug Reviews*, vol. 19, no. 1, pp. 41–56, 2001.
- [63] E. Blanco, H. Shen, and M. Ferrari, "Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery," *Nature Biotechnology*, vol. 33, no. 9, pp. 941–951, 2015.
- [64] S. Nie, "Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine Opsonization & phagocytosis," vol. 5, no. 4, pp. 523–528, 2010.
- [65] X. Bai, J. Zhang, Y. N. Chang, W. Gu, R. Lei, Y. Qin, S. Xia, S. Ma, Y. Liang, K. Chen, J. Li, B. Sun, and G. Xing, "Nanoparticles with high-surface negative-charge density disturb the metabolism of low-density lipoprotein in cells," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 9, 2018.
- [66] C. Zhou, M. Long, Y. Qin, X. Sun, and J. Zheng, "Luminescent gold nanoparticles with efficient renal clearance," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 50, no. 14, pp. 3168–3172, 2011.
- [67] W. S. Cho, M. Cho, J. Jeong, M. Choi, B. S. Han, H. S. Shin, J. Hong, B. H. Chung, J. Jeong, and M. H. Cho, "Size-dependent tissue kinetics of PEG-coated gold nanoparticles," *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 245, no. 1, pp. 116–123, 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2010.02.013>
- [68] Fernández Almudena, "Aplicaciones de la nanomedicina para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama," pp. 1–19, 2017.
-

- [69] “ROOT.” [Online]. Available: <https://root.cern/about/>
- [70] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytráček, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell’Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J. J. Gomez Cadenas, I. Gonzalez, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F. W. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampen, V. Lara, V. Lefebvre, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatsu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O’Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M. G. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J. P. Wellisch, T. Wenaus, D. C. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschesche, “GEANT4 - A simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, 2003.
- [71] “Overview — geant4.web.cern.ch.” [Online]. Available: <https://geant4.web.cern.ch/node/1>
- [72] “Low Energy Electromagnetic Physics - Livermore — geant4.web.cern.ch.” [Online]. Available: <https://geant4.web.cern.ch/node/1619>
- [73] “Physics List.” [Online]. Available: <http://geant4-dna.in2p3.fr/styled-3/styled-9/index.html>
- [74] M. H. Su and Ming, “Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy,” Oxford, 2017.