

Microdosimetría de la radioterapia con protones usando nano-partículas de oro como agentes sensibilizadores

Andrés Camilo Sevilla Moreno

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2022

Microdosimetría de la radioterapia con protones usando nano-partículas de oro como agentes sensibilizadores

Andrés Camilo Sevilla Moreno

Trabajo final presentado como requisito para optar al título de
Magíster en Física Médica

Director:
Héctor F. Castro, Ph.D.

Grupo de Investigación:
Grupo de Física de Bajas Temperaturas y Magnetismo - CRYOMAG

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2022

Para la personita que llena mi vida de alegría, orgullo y motivación
Andrés Santiago

Resumen

Microdosimetría de la radioterapia con protones usando nano-partículas de oro como agentes sensibilizadores

La radioterapia con protones es uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento del cáncer. En comparación con las técnicas modernas de radioterapia con fotones, como lo son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la arcoterapia volumétrica (VMAT), con esta técnica se alcanza una mejor conformación de la dosis en el tejido tumoral al mismo tiempo que se disminuye la dosis en estructuras a riesgo cercanas y tejido sano circundante. De forma semejante, desde principios de los años 2000, experimentos de irradiación de líneas celulares (in-vitro) y tumores en pequeños animales (in-vivo), han demostrado el potencial de las nano-partículas de oro (GNP) para ser utilizadas como agentes sensibilizadores en tratamientos de radioterapia con fotones.

Al respecto, durante los años recientes la comunidad científica ha dirigido su interés hacia una tercera opción potencial para el mejoramiento de la radioterapia, en donde las dos alternativas anteriores convergen, ahora se estudia el incremento del efecto biológico resultado del uso de las GNP en la irradiación con protones. Investigaciones pioneras en las que se irradian líneas celulares (in-vitro) han reportado incrementos hasta del 20% en la efectividad de la protonterapia para producir la muerte de células tumorales cuando en el medio se encuentran GNP.

En este trabajo se estudia la dosimetría de un haz de protones interactuando en un medio acuoso con nano-partículas de oro (GNP), y se analiza tanto el incremento local de dosis, y el incremento del LET como factores que contribuyen significativamente a esta mejora. Para este fin, fue construida una simulación, usando el código Montecarlo Geant4-DNA, por medio de la cual se modela un haz de protones de uso clínico que interactúa con un maniquí de agua y diferentes concentraciones de GNP de forma esférica.

Como resultado se cuantifica la energía depositada, la longitud de la trayectoria recorrida y el LET promedio de los protones en agua, se comparan los resultados variando los valores de diámetro de las GNP en el rango de 1 - 20 nm y las concentraciones de oro en el rango de 5 - 25 mg/ml. Se encuentra que las nano-partículas de oro en el medio acuoso actúan como moderadores del haz de protones, de manera tal que se alcanza la región de dosis máxima (Pico de Bragg) en una trayectoria más corta de los protones. Se estiman incrementos en el LET, al final del recorrido, de entre 7% y 38% para concentraciones de oro de 5 y 25 mg/ml respectivamente, como consecuencia se evidencian incrementos de la dosis absorbida hasta del 10%.

Palabras clave: Radioterapia, protonterapia, nano-partículas, simulación computacional, Geant4-DNA.

Abstract

Microdosimetry of proton radiotherapy using gold nanoparticles as sensitizing agents

Proton radiation therapy is one of the most promising approaches to treating cancer. Compared to modern photon radiotherapy techniques, such as intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT), this technique achieves better dose conformation in the tumor tissue, at the same time, the dose in nearby structures at risk and surrounding healthy tissue is reduced. Similarly, since the early 2000s, in irradiation experiments of cell lines (in-vitro) and tumors in small animals (in-vivo), the potential of gold nanoparticles (GNP) has been demonstrated to be used as sensitizing agents in photon radiotherapy treatments.

In this regard, during recent years the scientific community has focused its interest towards a third potential option for the radiotherapy improvement, where the two previous alternatives converge, the increase in the biological effect resulting from the use of GNP in proton irradiation is now being studied. Pioneering researches in which cell lines are irradiated (in-vitro) have reported increases of up to 20 % in the effectiveness of proton therapy to produce tumor cell death when GNP is deposited in the medium.

In this work, the dosimetry of a proton beam interacting in an aqueous medium with gold nanoparticles (GNP) is studied, and both the local dose and the LET increases in the Bragg peak region are analyzed as contributing factors to this improvement. For this purpose, a simulation was built, using the Monte-carlo Geant4-DNA code, by means of which a beam of protons for clinical use is modeled that interacts with a phantom of water and different concentrations of spherical GNP.

As results, the energy deposited, path length and LET average of protons in water are estimated. The results are compared by varying the diameter values of the GNP in the range of 1 - 20 nm and the concentrations of gold in the range of 5 - 25 mg/ml. Gold nanoparticles in the aqueous medium are found to moderate the proton beam, such that the region of maximum dose (Bragg peak) is reached in a shorter proton path. Increases in the LET, at the end of the run, between 7 % and 38 % are estimated for gold concentrations of 5 and 25 mg/ml respectively, as a consequence, increases in the absorbed dose of up to 10 % are evidenced.

Keywords: Radiotherapy, Protontherapy, nano-particles, computational simulation, Geant4-DNA.

Contenido

1	Introducción	1
2	Estado del Arte	6
2.1	Terapia con haces de protones	6
2.2	Nano-partículas como sensibilizadores en radioterapia	7
2.2.1	Protonterapia optimizada con nano-partículas	8
3	Objetivos	9
4	Aspectos Teóricos	10
4.1	Sección eficaz	10
4.2	Interacción de los protones con la materia	11
4.2.1	Dispersión inelástica	11
4.2.2	Dispersión elástica	12
4.2.3	Colisión radiativa	12
4.3	Pérdida de energía por unidad de recorrido	13
4.4	Rango	14
4.4.1	Fluctuación del Rango	16
4.5	Distribución de dosis en profundidad	17
4.5.1	Pico de Bragg	17
4.6	Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones	19
4.6.1	Interacción de la radiación con el tejido biológico	19
4.6.2	Transferencia Lineal de Energía (LET) y Eficiencia Biológica Relativa (RBE)	20
4.6.3	Curvas de supervivencia	22
4.6.4	Características de las curvas de supervivencia celular	23
4.6.5	Modelo Lineal Cuadrático	24
4.7	Entrega del Haz de Radiación	24
4.7.1	Producción y Transporte del Haz	24
4.7.2	Técnicas de Entrega del Haz	26
4.8	Nano-partículas como sensibilizadores en radioterapia	27
4.8.1	Nano-partículas de oro (GNP)	27
4.9	Simulación	28
4.9.1	Kit de herramientas de simulación Montecarlo Geant4	28
4.10	Geant4-DNA	29
4.11	ROOT	29

Contenido

5	Descripción de la simulación	30
5.1	Geometría	30
5.1.1	Parámetros de la geometría	34
5.2	Generador de primarios	35
5.2.1	Parámetros del generador de primarios	36
5.3	Lista de física	37
5.4	Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua	38
6	Microdosimetría de la protonterapia optimizada con nano-partículas de oro	42
6.1	Descripción	42
6.2	Estimación de la energía depositada	43
6.3	Estimación de la longitud de la trayectoria recorrida por los protones	44
6.4	Estimación del LET promedio	46
6.5	Tamaño de la nano-partícula	47
7	Conclusiones y perspectivas futuras	49

Lista de Figuras

1-1	Perfiles de dosis en profundidad para haces de fotones utilizados en radioterapia externa	1
1-2	Conformación volumétrica de dosis en la terapia con haces externos de fotones	2
1-3	Perfiles de dosis en profundidad para un haz de protones de uso clínico a diferentes energías.	3
1-4	Conformación volumétrica de dosis para el caso de la terapia con protones	3
1-5	Comparación de la distribución de dosis para un tratamiento de carcinoma nasofaríngeo con radioterapia IMRT y protonterapia.	4
4-1	Representación gráfica de la sección eficaz. Un haz de partículas incide en un objetivo de área A , se encuentra que hay dispersión de partículas en el ángulo sólido $d\Omega$ por unidad de tiempo y unidad de área.	11
4-2	Representación esquemática de los mecanismos de interacción de los protones con la materia.	12
4-3	Poder de frenado másico respecto a la energía (E) para protones en agua líquida y oro.	14
4-4	Fracción relativa de la fluencia ϕ del haz de protones en función de la profundidad	15
4-5	Rango de protones (R) en función de la energía (E) en agua líquida.	15
4-6	Fluctuación del rango de protones (R) en agua líquida para un haz de protones de 150 MeV.	17
4-7	Pico Bragg de un haz de protones de 150 MeV interactuado en agua	18
4-8	Pico de Bragg extendido a partir de la contribución de la dosis individual debido a múltiples haces de radiación de diferente energía.	19
4-9	Representación del daño al ADN por acción directa e indirecta de la radiación ionizante.	20
4-10	Transferencia lineal de energía (LET) en función de la energía para un haz de protones. .	21
4-11	Curva de dosis en profundidad y su correspondiente transferencia lineal de energía promedio (LET) para un haz de protones de 200MeV interactuando en agua.	21
4-12	Dependencia de la eficiencia biológica relativa (RBE) respecto a la transferencia lineal de energía (LET) para células de tejido normal AG01522 (fibroblastos humanos), glioblastoma U87 y glándula salival humana HSG, irradiadas con protones e iones de carbono.	22
4-13	Curva de supervivencia típica para un célula de mamífero	23
4-14	Vista esquemática de una fuente de protones en el centro de un ciclotrón y placa de deflexión vertical	25
4-15	Comparación en la distribución de dosis en un plan con dispersión pasiva (izquierda) y plan de tratamiento por escaneo por pencil beam. La técnica de escaneo o pencil beam alcanza una mejor conformación de la distribución de dosis además de que reduce la contribución de dosis en órganos a riesgo y tejido sano circundante (derecha). [10]	26

Lista de Figuras

5-1	Celda unitaria (geometría básica) de NP1/2, se observan tres tipos de volúmenes diferentes: Marco de la celda (Agua), capas de la celda (Agua) y nano-partícula (Material parametrizable).	31
5-2	Ejemplo de una celda unitaria cuya dimensión es calculada a partir de la relación de masas entre el material de la nano-partícula y el volumen de agua de acuerdo con la definición del parámetro de concentración (C_0).	32
5-3	Ejemplo de la función de replica de la celda unitaria en las direcciones \hat{x} , \hat{y} y \hat{z}	32
5-4	Ejemplo de una distribución aleatoria y homogénea de nano-partículas de material, tamaño y concentración parametrizables; construida a partir de las funciones implementadas en NP1/2.	33
5-5	Ejemplo de una construcción completa de la geometría de NP1/2. Se observa un volumen central de agua donde se encuentran las nano-partículas (que modelará el tejido tumoral) y una región externa de solo agua (que modelará el tejido sano circundante). La posición del volumen que contiene las nano-partículas respecto al maniquí de agua y la posición del maniquí respecto al sistema de referencia del "mundo" son parametrizables.	34
5-6	Ejecución de la simulación NP1/2, utilizando el generador de primarios en configuración pencil beam (izquierda) y campo abierto (derecha).	36
5-7	Geometría y haz primario de protones utilizado en la validación de la simulación NP1/2 .	38
5-8	Fluencia relativa y estimación del rango extrapolado de protones en agua para un haz de uso clínico ($E_0 = 5 \text{ keV} - 200 \text{ MeV}$).	39
5-9	Comparación del rango extrapolado de protones en agua calculado por medio de la simulación NP1/2 y medido por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) [4]. La diferencia entre los valores de rango calculado y medido se mantiene por debajo del 2% para todos los valores de energía inicial (E_0) evaluados, lo cual demuestra que la lista de física de los procesos considerados relevantes y demás parámetros de la simulación son adecuados para la evaluación a escala micro-métrica de la pérdida de energía y a su vez para la estimación de la dosis absorbida en la terapia con protones.	41
6-1	Voxel de tejido tumoral construido a partir de una arreglo de $100 \times 100 \times 100$ réplicas de la celda unitaria de NP1/2	42
6-2	Energía depositada sobre el elemento de volumen tumoral, para el caso de protones incidentes con energías entre 10 keV - 200 keV. El tamaño de la nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10 \text{ nm}$	43
6-3	Diferencias relativas de energía depositada y dosis absorbida en el volumen tumoral, para la irradiación con protones de energías entre 10 y 200 keV. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10 \text{ nm}$	44
6-4	Longitud de la trayectoria recorrida por protones incidentes con energías entre 10 keV - 200 keV durante la interacción sobre el elemento de volumen tumoral. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10 \text{ nm}$	45

6-5	Diferencias relativas de la longitud de la trayectoria de los protones en los escenarios de administración de GNP (5 - 25 mg/ml de oro en agua) respecto al escenario de control (0 mg/ml de oro en agua). El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm. En la gráfica se observa que la longitud promedio de la trayectoria de los protones cuando en el medio hay nano-partículas de oro se reduce entre hasta en el 27% para el caso de protones de baja energía $\lesssim 60$ keV.	45
6-6	Valor promedio del LET de protones en interacción con el elemento de volumen tumoral. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm.	46
6-7	Incremento relativo de la transferencia lineal de energía en escenarios con y sin nano-partículas de oro como sensibilizadores. Nótese que para todo el rango de energía analizado el LET promedio de los protones aumenta en función de la concentración de nano-partículas lo que implica a nivel macroscópico que la dosis absorbida aumenta en beneficio de la terapia.	47
6-8	Incremento relativo de la transferencia lineal de energía en escenarios con y sin nano-partículas de oro como sensibilizadores.	48

Lista de Tablas

5-1	Parámetros y valores predefinidos asociados a la construcción de la geometría de NP1/2. Todos los comandos de geometría se encuentran ubicados en el directorio o preámbulo /NP1/geometry/	35
5-2	Parámetros y valores predefinidos asociados al generador de primarios de NP1/2	37
5-3	Módulos de física y procesos incluidos en la lista predefinida de geant4 QGSP_BIC_HP	38
5-4	Rango extrapolado en agua para un haz de protones de uso en radioterapia ($E_0 = 5$ keV - 200 MeV)	40

1. Introducción

El uso de radiaciones ionizantes para tratamiento de cáncer (Radioterapia) ha demostrado ser útil en múltiples casos. Dependiendo de la localización del tumor en el paciente, la radiación puede ser entregada por un haz externo, teleterapia, donde la radiación producida por un generador es colimada en dirección a una parte específica del cuerpo del paciente, o por Braquiterapia, donde un generador o fuente radiactiva es posicionada dentro o en contacto con el volumen que requiere tratamiento. Algunas veces una combinación de estas dos configuraciones es recomendada [5, 6, 11].

Dentro de las opciones terapéuticas de irradiación externa, en la actualidad, se cuenta con múltiples técnicas basadas en la interacción de diferentes tipos de radiación con la materia, principalmente: fotones, electrones, protones, iones pesados y neutrones. Siendo de uso más frecuente, la distribución de fotones producidos por radiación de frenado al hacer colisionar un haz de electrones acelerados a energías de varios MeV sobre un material blanco de alto número atómico (Z).

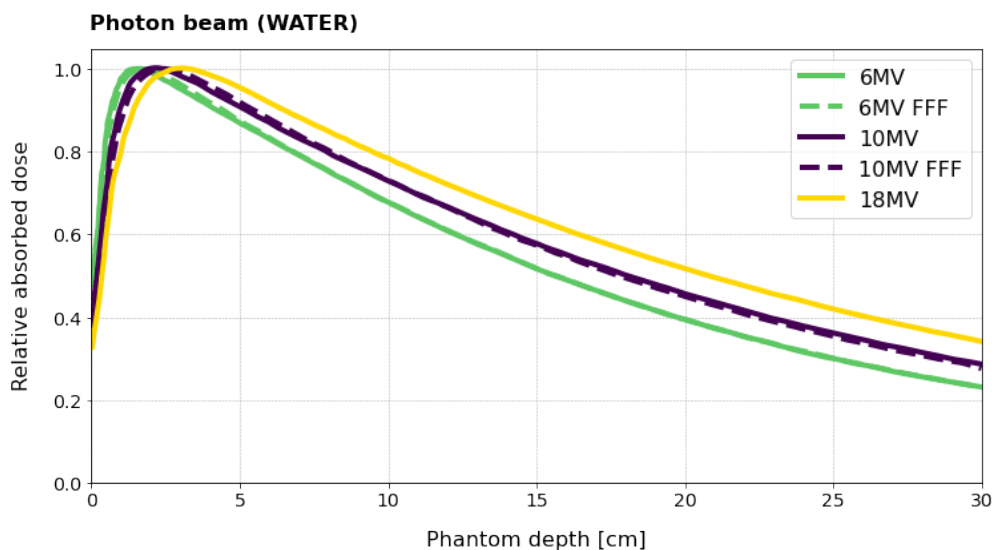


Figura 1-1: Perfiles de dosis en profundidad para haces de fotones utilizados en radioterapia externa. La sigla FFF indica los espectros para equipos sin filtro aplanador (Flattening filter free)

Como se muestra en la Figura 1-1, para el caso de un haz de fotones de uso en radioterapia, el perfil de dosis depositada tiene un valor significativo en superficie ($\sim 60\%$ para un haz de RX de 6MV) y alcanza un valor máximo luego de algunos centímetros ($\sim 1,5\text{cm}$ para un haz de RX de 6MV).

Teniendo en cuenta que es común encontrar casos de lesiones ubicadas en tejido profundo, la conformación de la dosis entregada por los fotones se logra a través de la suma de las contribuciones individuales

1. Introducción

de dosis desde múltiples entradas o campos de radiación focalizados sobre un mismo volumen objetivo de tratamiento, como se muestra en la Figura 1-2.

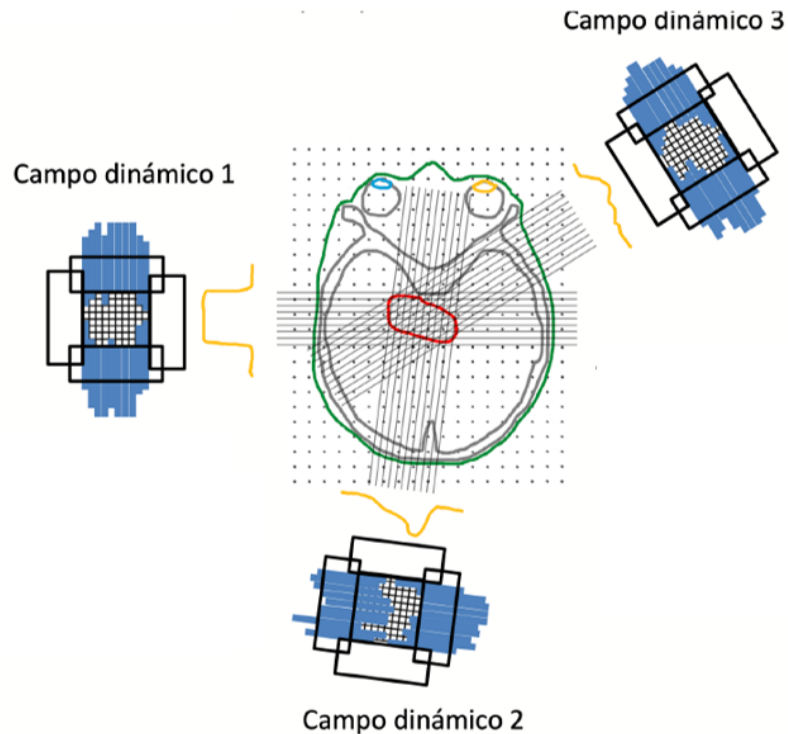


Figura 1-2: Conformación volumétrica de dosis para el caso de la terapia con haces externos de fotones. La distribución de dosis se conforma sobre el volumen tumoral a partir de la suma de las contribuciones individuales desde múltiples entradas focalizadas sobre volumen que requiere tratamiento.

Para el caso de los protones, al ser partículas cargadas pesadas, el proceso de pérdida de energía más probable es debido a reacciones de ionización. A medida que los protones pierden energía cinética por estos procesos, aumenta la transferencia lineal de energía (LET), produciendo un pico en la deposición de energía justo antes de que el protón es absorbido en el medio; esta región de entrega máxima de dosis es conocida como el pico de Bragg, luego de la cual, la dosis cae rápidamente hasta llegar a valores cercanos a cero, como se muestra en la Figura 1-3.

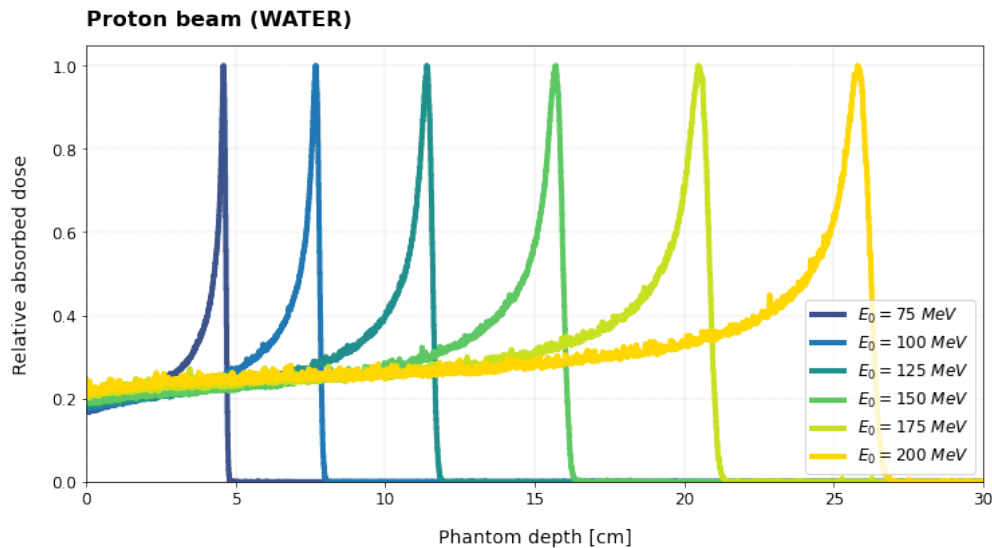


Figura 1-3: Perfiles de dosis en profundidad para un haz de protones de uso clínico a diferentes energías.

En este sentido, durante la planificación del tratamiento con protones, se busca localizar el pico de Bragg en la región tumoral, para este fin, se modula la energía del haz de protones, alcanzando diferentes profundidades de entrega máxima de dosis y se recorren los elementos de volumen que conforman el blanco de tratamiento. Como resultado, se logran conformaciones volumétricas de la dosis incluso en tratamientos con una única entrada de haz, como se muestra en la figura 1-4, manteniendo baja la dosis en tejido sano superficial y en cero en tejido sano localizado posterior al volumen blanco.

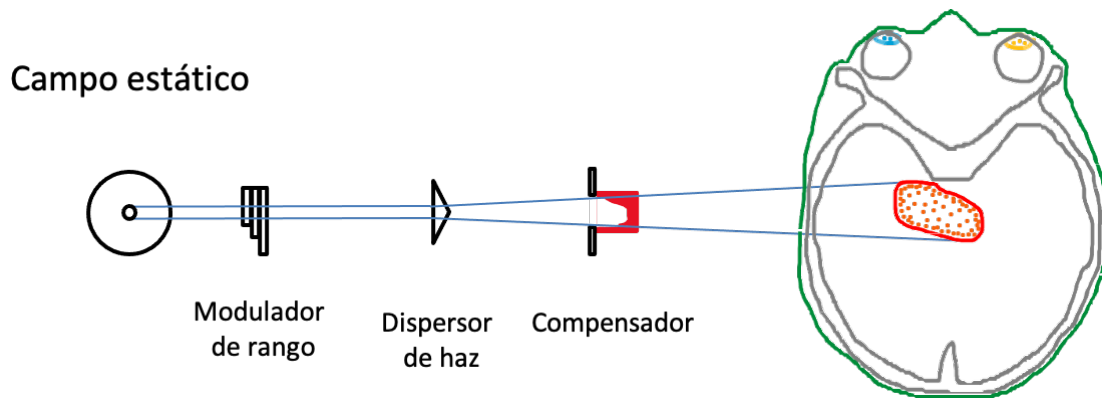


Figura 1-4: Conformación volumétrica de dosis para el caso de la terapia con protones. La modulación del rango de los protones permite alcanzar diferentes profundidades del pico de Bragg y así lograr distribuciones de dosis volumétricas incluso con un solo campo de radiación. Actualmente la modulación del rango se realiza por dispersión pasiva (arriba), a través de una barrera física que atenúa el haz, o por dispersión activa (abajo), escaneando o recorriendo la geometría del volumen tumoral con un haz de protones de energía variable.

En la práctica, la conformación volumétrica de la dosis para el caso de la radioterapia con protones,

1. Introducción

representa una reducción de la dosis total en el tejido sano que rodea el volumen de tratamiento en comparación con la terapia con fotones, ofreciendo ventajas importantes en términos del cumplimiento de los objetivos de dosis cuando el tejido blanco de tratamiento y los órganos a riesgo o tejido sano circundante, que es necesario proteger, se encuentran espacialmente próximos. Particularmente la irradiación con protones es relevante para el tratamiento de ciertas lesiones cancerosas como lo son tumores cerca del cerebro o la médula espinal, así como para el tratamiento de cánceres pediátricos.

En la figura 1-5 se comparan dos planes de tratamiento para un paciente con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, como se observa la cobertura de la dosis de prescripción es muy similar en ambas alternativas; sin embargo, en el caso de la terapia con protones hay una evidente reducción de la contribución de bajas dosis en tejido sano y órganos a riesgo cercanos como lo son: Tallo cerebral, médula y parótidas. Estudios epidemiológicos han evaluado que la terapia con partículas cargadas como los protones, podría beneficiar a los pacientes en aproximadamente el 13 - 16 % de los tratamientos de radioterapia.

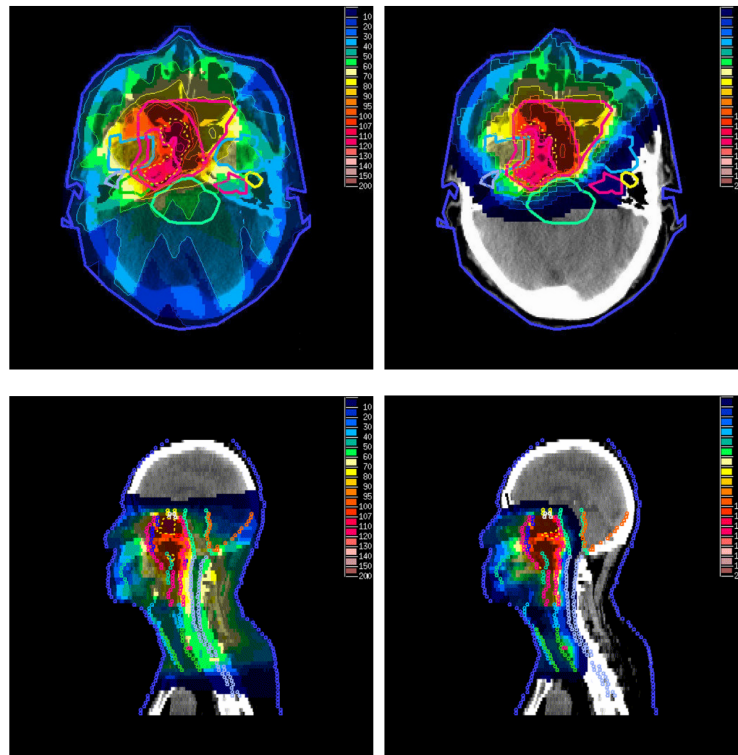


Figura 1-5: Comparación de la distribución de dosis para un tratamiento de carcinoma nasofaríngeo con radioterapia IMRT (Izquierda) y protonterapia (Derecha). La cobertura de la dosis de prescripción sobre el volumen tumoral es similar en ambas alternativas de tratamiento; sin embargo, en el caso de la terapia con protones hay una evidente reducción de la contribución de bajas dosis en tejido sano y órganos a riesgo cercanos.

Por otra parte, durante las últimas dos décadas, en la comunidad científica ha crecido el interés por

estudiar las propiedades dosimétricas de la radioterapia en presencia de nanomateriales de alto número atómico (Z). El interés se centra en que la presencia de estas nano-estructuras ha demostrado mejorar la respuesta y sensibilidad de la células cancerosas a la radioterapia. Específicamente, las nano-partículas de oro (GNP) han demostrado ser una buena elección de material para el diagnóstico y tratamiento debido a sus propiedades físicas, químicas y su biocompatibilidad.

Desde 2004, se han obtenido resultados muy prometedores cuando las irradiaciones de rayos X de baja energía se han combinado con nano-partículas de oro (GNP) [33, 41]. Situación que se atribuye al aumento en la producción de electrones secundarios debido a la ionización de las partículas primarias o por electrones secundarios que interactúan con los átomos de alto Z , la producción de una gran cantidad de electrones secundarios de baja energía y por lo tanto de rango corto, conduce a la deposición de energía localmente mejorada.

Este enfoque de la radioterapia optimizada mediante el uso de nano-partículas es viable debido a la absorción selectiva de estas nano-estructuras en las células tumorales, que puede llegar a ser hasta diez veces más alta respecto a la correspondiente absorción en tejido normal.

Las GNP pueden administrarse por vía intravenosa u oral acompañadas de un medicamento soluble en agua para viajar a través del torrente sanguíneo. Es una característica de las células tumorales que tengan un mayor tamaño, concentración y metabolismo más rápido que las células sanas, de esta manera tienen la capacidad de consumir más sustancias y por lo tanto de absorber más nano-partículas. Como consecuencia de lo anterior, se logra una distribución de GNP acumuladas preferentemente en el tejido tumoral.

Recientemente, se ha planteado la posibilidad de utilizar GNP para la optimización de la radioterapia, en este caso con protones e iones pesados. Al respecto, estudios in-vitro han demostrado un incremento hasta del 20 % en el daño biológico de las células tumorales que son irradiadas en presencia de GNP [38].

Lo anterior representa que los beneficios de la terapia con protones en términos de la conformación de la dosis en el volumen tumoral y la protección de órganos a riesgo podrían incluso ser mayores si la irradiación se realiza en combinación con nano-partículas de alto Z como sensibilizadores.

2. Estado del Arte

2.1. Terapia con haces de protones

La protonterapia es una técnica que tiene origen a finales de la primera mitad del siglo XX, en 1946, Robert Wilson publicó un artículo donde propuso utilizar haces de protones producidos por aceleradores de partículas para tratar tumores profundos [51], en este trabajo se explicó detalladamente el principio físico de la protonterapia así como las técnicas de entrega de la radiación. El estudio de los protones para uso terapéutico tuvo interés particular debido a la propiedad de entrega máxima de dosis justo antes de que las partículas pierden toda su energía cinética y al rango finito del haz.

Tomando el artículo de Wilson como punto de partida, en 1954, el laboratorio Lawrence Berkeley realizó el primer tratamiento con haces de protones para la destrucción de la glándula pituitaria en pacientes con cáncer de seno metastásico sensible a las hormonas [46].

Durante los años 60, se empezaron a realizar tratamientos de radioterapia con protones en el ciclotrón del laboratorio de la Universidad de Harvard [19,20]. Adicionalmente, fueron incluidas en las patologías tratadas: Melanomas coroidales, condrosarcomas, cordomas y varios cánceres situados en el cerebro. Sin embargo, este enfoque temprano de la protonterapia se vio limitado debido a la imposibilidad de la época de realizar proyecciones de imagen tridimensional [21].

A mediados de la década de 1970 se dio inicio a la irradiación con protones para tratamientos de cáncer ocular [16] y tumores más grandes [22], durante esta época se desarrolló la tomografía computarizada y seguidamente los estudios diagnósticos por resonancia magnética (MRI), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos adelantos permitieron mejorar la capacidad de definir el volumen objetivo a tratar.

En los años 90 se construyó la primer instalación dedicada al uso clínico de haces de protones en el Centro Médico de la Universidad de Loma Linda en California [30], en donde han sido tratados alrededor de 12.000 pacientes.

Recientemente se ha demostrado que el uso de la terapia con protones proporciona mejores tratamientos comparados con los de IMRT y otras técnicas de fotones para varios sitios clínicos diferentes. Se ha demostrado que el uso de protones es beneficioso para los tumores de cabeza y cuello [28,44], tumores oculares [12], tumores de mama [29], tumores pediátricos [32,43] y de cáncer de próstata [15,48].

2.2. Nano-partículas como sensibilizadores en radioterapia

Desde 1959, cuando Richard P. Feynman presentó la nanotecnología en su conferencia “There’s plenty of room at the bottom”, se ha realizado un número significativo de avances revolucionarios en este campo [14]; por ejemplo, se inició la producción de varios tipos de estructuras a nivel nanométrico. Entre otras, sustancias particuladas de dimensión menor a 100 nm han sido sintetizadas con base en diferentes elementos, como: Carbono, gadolinio, bismuto, oro y hierro [23].

Una de las aplicaciones de estas nano-estructuras, es su uso en nano-medicina, un enfoque de la ciencia que, a partir de nanotecnología, tiene como objetivo mejorar la eficacia de los tratamientos a medida que el costo de la atención médica y las poblaciones continúan aumentando [13].

Al respecto, desde principio de los años 2000, la posibilidad de usar nano-partículas de oro para optimizar la terapia con radiaciones ha sido explorada [25, 31, 39]. El oro tiene un número atómico alto ($Z=79$), por tanto, la combinación de nano-partículas de oro (GNP) y rayos X aumenta la efectividad o probabilidad de la interacción de los fotones, mejorando la producción de electrones secundarios y a su vez la dosis absorbida en el tejido tumoral. Experimentalmente se ha demostrado el beneficio del uso de GNP en la terapia con fotones, principalmente asociado con electrones (fotoelectrones o electrones Auger) producidos y dispersados desde los átomos de oro. El rango de estos electrones es muy corto y, por lo tanto, una gran cantidad de energía es depositada en las células que contienen las nano-partículas o en la proximidad de las mismas [25].

Numerosos estudios teóricos y experimentales han sido propuestos para investigar el efecto de la radiosensibilización de las nano-partículas de oro. En un estudio pionero, Herold et al., inyectaron varias concentraciones de micro-partículas esféricas de oro, de diámetro 1.5 - 3.0 μm , en ratones y en células in vitro [31]. Estas partículas fueron distribuidas en el tejido tumoral y fueron irradiadas con rayos X del orden de kV y con rayos γ provenientes de una fuente de Cs-137. En este estudio se evidenció un incremento de dosis y muerte celular cuando se irradió con rayos X, pero no para los rayos γ .

En otro estudio, desarrollado por Heinfeld et al., ratones con tumores mamarios recibieron una inyección intravenosa de partículas de oro de diámetro 1.9 nm, hasta alcanzar una concentración de 7 mg Au/g en los tumores [17]. Posteriormente, los ratones fueron sometidos a terapia con rayos X de 250 kV. Los resultados reportaron que después de un año, sobrevivieron el 86 % de los ratones inyectados e irradiados, mientras que sólo el 20 % de los que recibieron radioterapia con rayos X pero no fueron inyectados con las nano-partículas. En contraste, ninguno de los ratones que fueron inyectados pero no recibieron la radioterapia sobrevivió.

Por su parte, algunos trabajos han utilizado simulaciones Montecarlo para analizar el incremento local de dosis debido a la interacción de fotones en el rango de keV a MeV cuando en el medio se depositan nano-partículas de alto Z. Por ejemplo, Cho evaluó los incrementos de dosis con nanopartículas de oro tanto con fotones de baja energía (rayos X de 140 kV e Ir-192) como con una distribución fotones de alta energía (4 a 6 MV), encontrando que la mejora de dosis sobre el volumen tumoral para el caso de rayos X de 140 kVp fue cercana a un factor de 2, mientras que para el caso de Ir-192 el incremento fue

2.2. Nano-partículas como sensibilizadores en radioterapia

aproximadamente de 5 % al 31 %, y para los casos de fotones de 4 y 6 MV, la mejora de la dosis dentro de la región del tumor osciló entre el 1 % al 7 %. En todos los casos la concentración de oro fue de 7 mg/ml en el volumen tumoral [8].

2.2.1. Protonterapia optimizada con nano-partículas

Recientemente, ha crecido el interés por estudiar el uso de nano-partículas de diferentes materiales para mejorar la respuesta de la terapia con protones. Polf et al. [38] estudiaron la efectividad biológica relativa de la radioterapia con haces de protones en células tumorales de próstata con y sin nano-partículas de oro internalizadas. La eficacia de la protonterapia para la destrucción de las células tumorales de próstata aumentó aproximadamente entre 15 % y 20 % para las células que contenían nano-partículas de oro.

Por su parte Tran et al. [47] en el año 2016, presentaron por primera vez la combinación de las capacidades de modelado físico, físico-químico y químico de Geant4-DNA, para el estudio de la irradiación de una nano-partícula esférica de oro sumergida en agua líquida e irradiada con un haz de protones de 2 a 170 MeV. Esta combinación les permitió estudiar la mejora de la dosis absorbida y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) alrededor de la nano-partícula.

Belamri et al. compararon el uso de nano-partículas basadas en platino (PtNP) como alternativa al oro (GNP) y plata (AgNP) para la radiosensibilización de la terapia con protones, como resultado se encontró que en el volumen tumoral simulado (esfera de 1.5 cm de diámetro) se alcanzan incrementos en la dosis por encima del 55 % para el caso de GNP o AgNP, y del 80 % para el caso de las PtNP. Los valores de concentración del material de alto Z en el volumen tumoral fue entre 0 a 4 % [3].

A pesar de que se ha demostrado el efecto sensibilizador del uso de nano-partículas de oro (entre otros metales) cuando se combinan con la protonterapia, actualmente, no se tiene una explicación completa de los mecanismos que causan este beneficio, razón por la cual las investigaciones recientes se han enfocado en proponer y evaluar hipótesis respecto a los procesos físicos, químicos o biológicos más representativos. De igual manera, debido a que múltiples parámetros se relacionan con el proceso de implementación de la técnica, entre otros: Tipo de radiación, energía del haz de radiación, técnica de entrega del tratamiento, forma, material, tamaño y concentración de la nano-estructura, etc. Otra línea de investigación vigente apunta en dirección a buscar los valores “óptimos” de permiten maximizar el efecto sensibilizador.

En este contexto, para el presente trabajo se han planteado las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es el efecto del incremento de la transferencia lineal de energía (LET) en la optimización de la radioterapia con protones mediante el uso de nano-partículas de oro (GNP)?
- ¿Cuales son las características físicas de las nano-partículas de oro GNP, dimensiones y concentración, que favorecen o maximizan el efecto sensibilizador en la radioterapia con protones?

3. Objetivos

Objetivo General

Caracterizar a escala microscópica la dosis depositada por un haz de protones de radioterapia que interactúa en agua con diferentes concentraciones de nano-partículas de oro (GNP) utilizadas como agentes sensibilizadores.

Objetivos Específicos

1. Construir y validar una simulación Montecarlo basada en Geant-DNA para la interacción de haces de protones incidiendo en un maniquí de agua con diferentes concentraciones GNP.
2. Estimar el incremento de dosis localmente depositada para un haz de protones en agua y una GNP.
3. Calcular la transferencia lineal de energía (LET) promedio en el pico de Bragg para un haz de protones que interactúa en un medio acuoso y diferentes concentraciones de GNP.
4. Determinar los valores de tamaño y concentración de las GNP que favorecen el incremento de dosis local y el daño en tejido tumoral en la terapia con protones .

4. Aspectos Teóricos

4.1. Sección eficaz

Las colisiones son el principal mecanismo de interacción entre partículas cargadas. Para explicar el concepto de sección eficaz transversal, partimos de la intensidad del haz de partículas que incide, I_0 , y el número de partículas que pasan a través de una unidad de área vertical durante una unidad de tiempo. La dirección de la partícula incidente cambia por la colisión, esto es llamado dispersión, y la probabilidad de que esta ocurra está representada por la sección eficaz diferencial $d\sigma/d\Omega$ [18], lo anterior es la fracción promedio de las partículas dispersadas en $d\Omega$ por unidad de tiempo por unidad de flujo F . Matemáticamente está definida como:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{\text{Número de partículas dispersas en el ángulo } d\Omega \text{ por unidad de tiempo}}{\text{Número de partículas incidentes}} \quad (4-1)$$

De la figura 4-1 el ángulo sólido elemental está dado por la ecuación 4-2 debido a la propiedad de simetría alrededor del eje incidente de las partículas.

$$d\Omega = 2\pi \sin(\theta)d\theta \quad (4-2)$$

Ahora bien, la sección eficaz describe la absorción de radiación en la materia, midiendo la probabilidad de que un flujo de partículas o fotones interactúen con la materia mediante algún proceso particular. El total de colisiones ocurridas es proporcional al número de partículas incidentes y al número de blancos dispersores. Nótese que, la sección eficaz tiene dimensiones de área, aunque teóricamente representa la medida de la probabilidad de interacción, es decir, cuanto mayor es la cantidad, mayor es la probabilidad de interactuar. La figura 4-1 es la representación gráfica de este concepto, considerando un flujo de partículas incidentes (F) por unidad de área por unidad de tiempo, la cantidad de partículas incidentes dispersadas en el ángulo sólido $d\Omega$, fluctúa en diferentes periodos finitos de tiempo de medición debido a la aleatoriedad de los parámetros de impacto. Sin embargo, si se promedia muchos períodos de medición finitos, este número tiende a ser $dN(\theta, \phi)/d\Omega$, donde $N(\theta, \phi)$ es el número promedio de partículas dispersadas por unidad de tiempo en la dirección de (θ, ϕ) [24]. Entonces la sección eficaz diferencial se define como la ecuación 4-3:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega}(E, \Omega) = \frac{1}{F} \frac{dN(\theta, \phi)}{d\Omega} \quad (4-3)$$

Por lo anterior, el valor de $d\sigma/d\Omega$ variará con la energía de interacción y el ángulo de dispersión de la partícula. En la ecuación 4-4 se presenta la sección eficaz total en función de la energía E de la partícula incidente calculada como la integral de $d\sigma/d\Omega$ sobre todos los ángulos sólidos.

$$\sigma(E) = \int d\Omega \frac{d\sigma}{d\Omega} \quad (4-4)$$

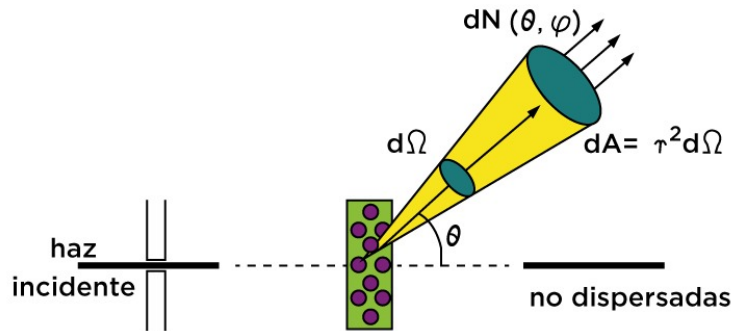


Figura 4-1: Representación gráfica de la sección eficaz. Un haz de partículas incide en un objetivo de área A, se encuentra que hay dispersión de partículas en el ángulo sólido $d\Omega$ por unidad de tiempo y unidad de área.

4.2. Interacción de los protones con la materia

Cuando un haz de protones de energía en el rango clínico ($\sim 0 - 200$ MeV) atraviesa un medio material, diferentes mecanismos de interacción pueden ocurrir. En la figura 4-2 se ilustran los procesos predominantes:

- Pérdida de energía del protón debido a interacciones inelásticas tipo Coulomb con los electrones orbitales.
- Desviación de la trayectoria del protón debido a la dispersión elástica tipo Coulomb con los núcleos atómicos.
- Pérdida del protón primario y creación de partículas secundarias (protón, electrón, neutrón y radiación gamma) por interacciones inelásticas con los núcleos.

A continuación se describe cada uno de los procesos de interacción de acuerdo con su contribución en la transferencia de energía al medio material:

4.2.1. Dispersión inelástica

En las colisiones inelásticas, la energía transferida por los protones al medio material produce ionización o excitación de los átomos. En promedio, la energía transferida en cada colisión es una fracción muy

4.2. Interacción de los protones con la materia

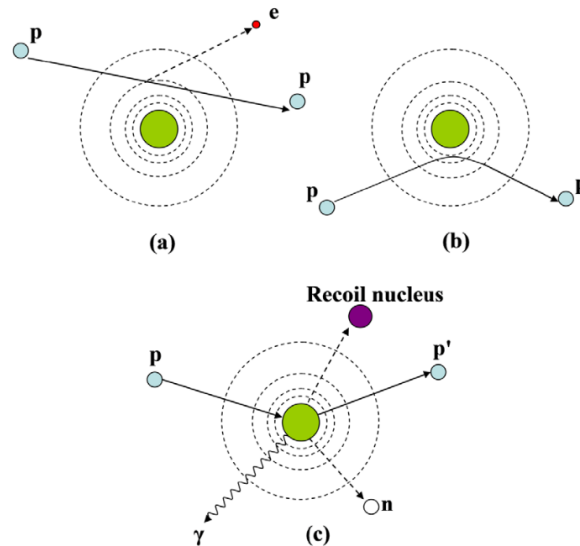


Figura 4-2: Representación esquemática de los mecanismos de interacción de los protones con la materia.

pequeña (\sim eV) de la energía cinética total de la partícula. A pesar de lo anterior, el número de átomos en el material es del orden de la constante de Avogadro ($\sim 10^{23}$), razón por la cual el número de colisiones; y por lo tanto, la pérdida acumulada de la energía por unidad de recorrido es muy alta (hasta 100 keV/ μ m).

4.2.2. Dispersión elástica

Para este tipo de colisiones se conservan tanto la energía cinética como la cantidad de movimiento del sistema. La partícula proyectil se desvía de su trayectoria, cediendo parte de su energía y excitando los electrones atómicos del material blanco. En las colisiones elásticas no se produce ninguna alteración de la estructura atómica o nuclear del medio [2].

4.2.3. Colisión radiativa

La partícula cargada se frena o desvía en su interacción con los átomos del medio emitiendo ondas electromagnéticas (fotones) denominados radiación de frenado o Bremsstrahlung. Se produce con mayor probabilidad en las proximidades del núcleo atómico como consecuencia de pequeñas desviaciones de la partícula incidente [2].

Las partículas pueden también sufrir colisiones con los núcleos atómicos, produciendo reacciones nucleares, pero estos procesos son relativamente muy improbables y en consecuencia, no contribuyen de manera significativa en la transferencia de energía al medio. Así pues, la interacción Coulombiana de los protones con la materia, es el proceso principal.

4.3. Pérdida de energía por unidad de recorrido

Aunque las colisiones de los protones con el medio material son de naturaleza estadística, siguiendo una probabilidad mecanocuántica, las fluctuaciones macroscópicas de la pérdida de energía son pequeñas, lo que permite describir la interacción del haz de protones a partir de la pérdida de energía promedio por unidad de recorrido ($-\frac{dE}{dx}$), esta cantidad es comúnmente definida en la literatura como "Poder de frenado lineal" (S).

El "Poder de frenado lineal" (S) para partículas cargadas pesadas de alta energía debido a la interacción con los electrones presentes en el medio material se describe por medio de la ecuación de Bethe-Bloch:

$$S = -\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (4-5)$$

donde: $2\pi N_a r_e^2 m_e c^2$ es una constante igual a $0,1535 \text{ MeVcm}^2/\text{g}$

y

r_e = Electrón clásico con radio $2,817 \times 10^{-13} \text{ cm}$

m_e = Masa del electrón

N_a = Número de Avogadro = $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

I = Potencial de excitación medio

Z = Número atómico del material

A = Peso atómico del material absorbente

ρ = Densidad de absorción del material

z = Carga de la partícula incidente en unidades de e^-

$\beta = v/c$ de la particular incidente

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

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:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \quad (4-6)$$

Con el propósito de realizar un análisis cualitativo, la ecuación de Bethe-Bloch puede aproximarse a la siguiente expresión para partículas cargadas con $z = 1$:

4.4. Rango

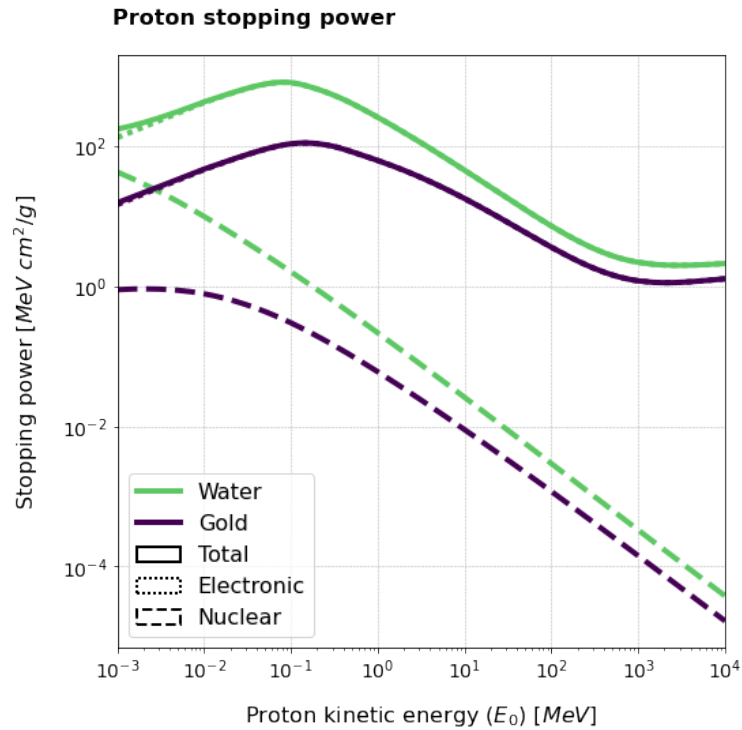


Figura 4-3: Poder de frenado másico respecto a la energía (E) para protones en agua líquida y oro.

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \approx 2 \frac{Z^2}{\beta^2} [\text{MeV/cm}] \quad (4-7)$$

Nótese que, para todas las partículas cargadas, la pérdida de energía por unidad de recorrido aumenta al disminuir la energía.

4.4. Rango

El concepto de rango se define como la profundidad a la cual la mitad de los protones han interactuado con un medio y han perdido toda su energía, ver figura 4-4. Consecuentemente, el rango es inherentemente una cantidad promedio, definida para un haz y no para una partícula individual.

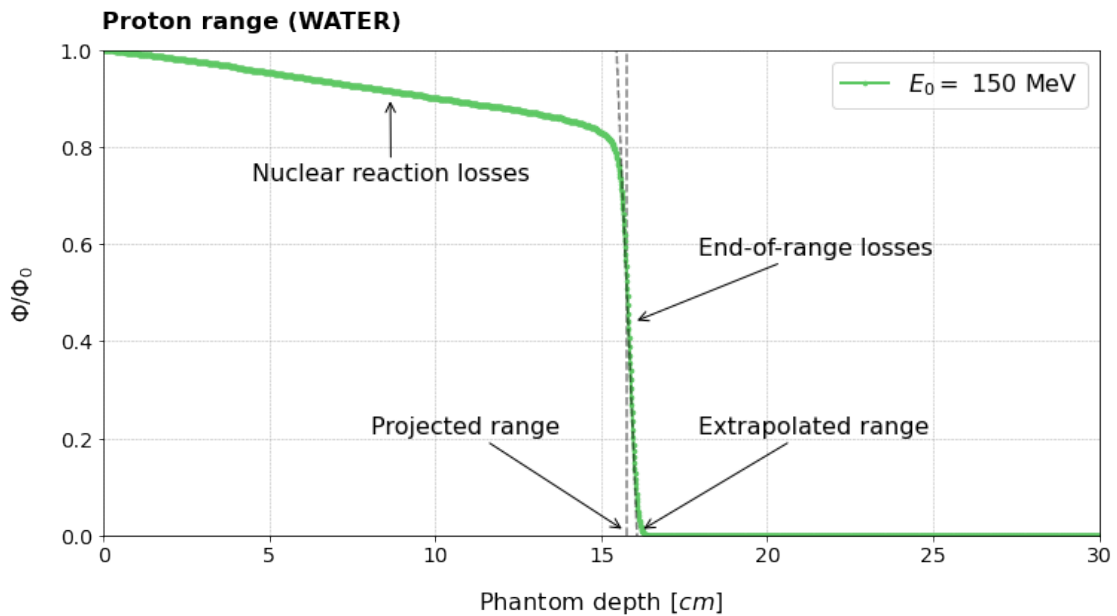


Figura 4-4: Fracción relativa de la fluencia ϕ del haz de protones en función de la profundidad. El rango o alcance máximo del haz se define como la profundidad a la cual la mitad de los protones incidentes han interactuado y perdido toda su energía cinética.

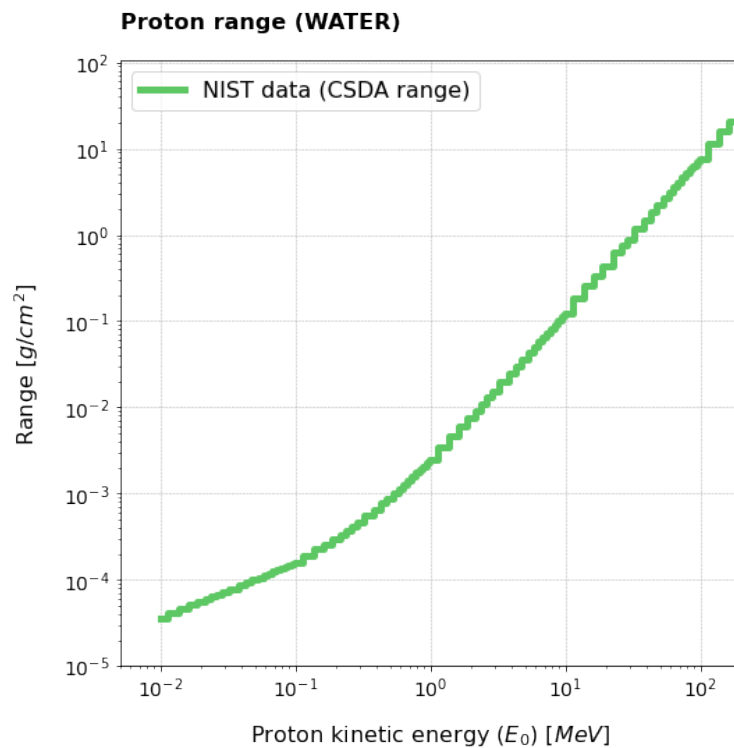


Figura 4-5: Rango de protones (R) en función de la energía (E) en agua líquida.

4.4. Rango

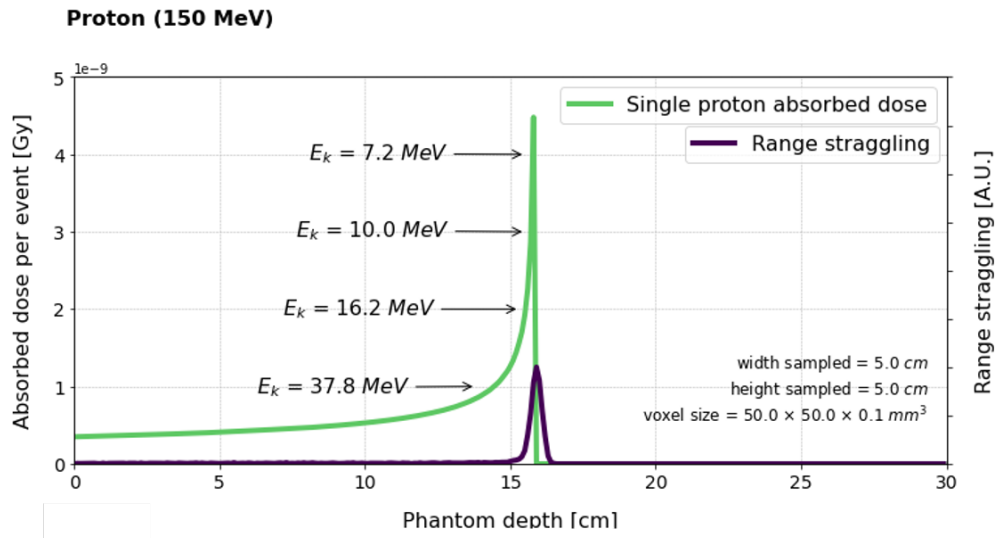
Para el caso de los protones, la trayectoria seguida en la interacción con un medio material es casi una línea recta, por esta razón en promedio la longitud de la trayectoria recorrida y el rango son casi iguales. Este hecho simple pero importante permite que muchos cálculos de rango de protones se puedan realizar mediante aproximaciones numéricas o analíticas sencillas. Una primera aproximación del rango de un haz de protones es considerar la definición de poder de frenado para protones, suponiendo que los iones viajan solo en línea recta (dispersión lateral insignificante) y que los protones pierden energía de manera continua, el rango (R) puede calcularse como:

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} dE' \approx \sum_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} \Delta E' \quad (4-8)$$

Donde E es la energía cinética del protón incidente. Como fue discutido anteriormente, esta ecuación es exactamente la longitud de la trayectoria recorrida; sin embargo, es una muy buena aproximación del rango para la mayoría de situaciones clínicas.

4.4.1. Fluctuación del Rango

Dado que la pérdida de energía de un haz de protones ocurre como un número finito (aunque muy grande) de interacciones individuales, el rango tiene un error estadístico. En otras palabras, los protones, incluso si su energía inicial es exactamente la misma, no todos se detendrán exactamente a la misma profundidad. Este fenómeno se denomina fluctuación de rango.



4.5. Distribución de dosis en profundidad

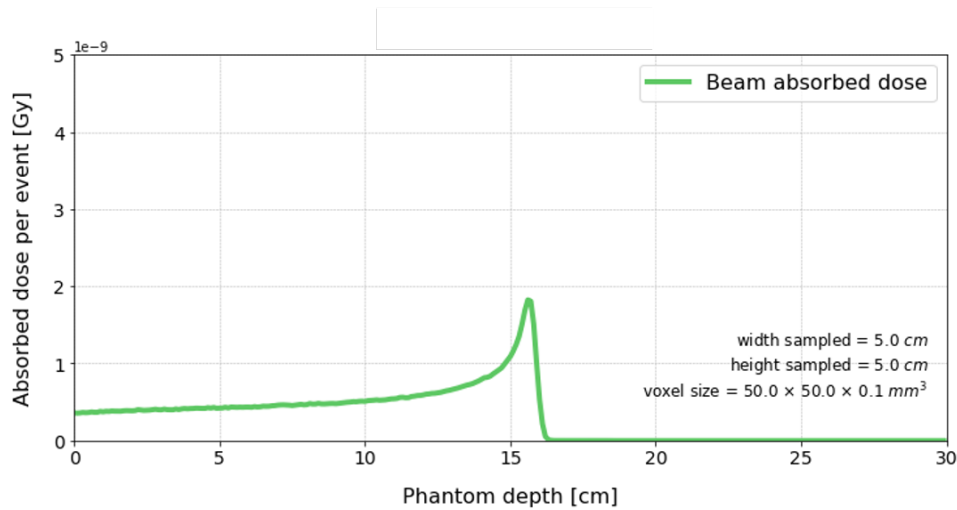


Figura 4-6: Fluctuación del rango de protones (R) en agua líquida para un haz de protones de 150 MeV.

En la figura 4-6 (arriba - verde) se presenta la distribución de dosis en profundidad para un único protón de energía inicial $E_0=150$ MeV que interactúa en un medio de agua de acuerdo con la pérdida de energía promedio por unidad de recorrido descrita por la ecuación de Bethe-Bloch. Nótese que a medida que el protón pierde energía cinética (E_k), la dosis absorbida en el medio aumenta hasta un valor máximo cuando el protón es totalmente detenido ($E_k = 0$).

Sin embargo, debido a la fluctuación del rango, ver figura 4-6 (arriba - morado), la distribución de dosis en profundidad para un haz de muchos protones es dispersada provocando que el pico de máxima absorción disminuya su valor, como se muestra en la figura 4-6 (abajo).

4.5. Distribución de dosis en profundidad

4.5.1. Pico de Bragg

Como se puede observar en la figura 4-3, a medida que una partícula cargada se ralentiza en la materia la razón de pérdida de energía por unidad de recorrido aumenta. Lo anterior quiere decir que un haz de protones depositará más energía por unidad de recorrido hacia el final de su trayectoria.

Este efecto se evidencia en la figura 4-7 donde se muestra la distribución de dosis en profundidad para un haz de protones a lo largo de su trayectoria. Esta gráfica se conoce como curva de Bragg y, permite observar que, la entrega máxima de dosis se da justo antes de que el haz de protones es totalmente absorbido en el medio material. En esta curva se identifican varias regiones características que son descritas a continuación resaltando los procesos físicos que predominan:

- **Región de build-up nuclear:** Se encuentra cerca de la superficie del material, donde la dosis absorbida aumenta con la profundidad debido a la acumulación de protones secundarios que son atribuibles a las interacciones nucleares inelásticas inducidas por protones primarios incidentes.

4.5. Distribución de dosis en profundidad

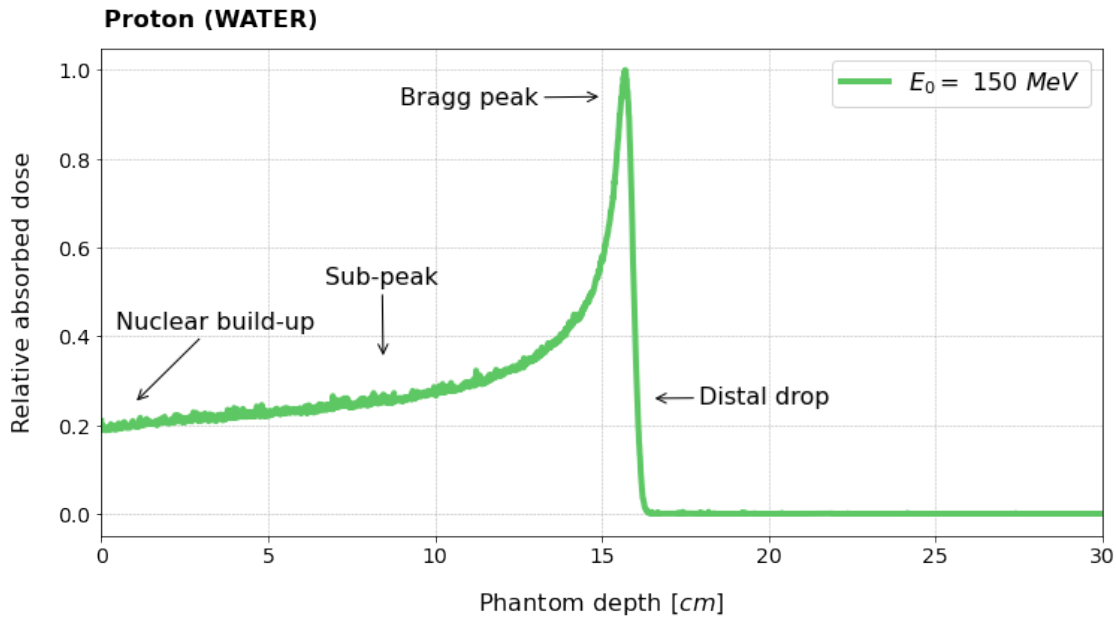


Figura 4-7: Pico Bragg de un haz de protones de 150 MeV interactuado en agua. Se muestran las regiones Build-up nuclear, sub-pico, pico y caída distal. También se observan las profundidades características: distal- 50 % (z_{d50}), profundidad donde ocurre el Pico de Bragg z_{peak} , distal-80 % (z_{d80}), distal-20 % (z_{d20}), distancia entre profundidades z_{d80} y z_{d20} l_{d80d20} [35]

- **Región de sub-pico:** Inicia en la superficie del material hasta la profundidad donde se genera el pico de bragg (z_{peak}). Los procesos físicos involucrados son: Pérdida de energía por colisiones inelásticas con los electrones atómicos del material, pérdida de algunos protones y liberación de partículas secundarias debido a interacciones nucleares inelásticas, acumulación de deflexiones laterales que conducen a una expansión lateral del haz y a una reducción de la fluencia de protones en el eje central debido a la dispersión múltiple.
- **Región pico:** Ubicado en la región de entrega máxima de dosis z_{peak} . Los procesos físicos que ocurren en esta ubicación y/o a la altura del pico de bragg son principalmente: Pérdida de energía por colisiones inelásticas con los electrones atómicos del material, dispersión múltiple de coulomb y reacciones nucleares inelásticas en un grado mucho menor (para campos pequeños).
- **Región de caída distal:** Se presenta en profundidades mayores que la del pico de Bragg, z_{peak} . El ancho de esta región se establece de acuerdo a la práctica. Sin embargo, en muchas situaciones, la región de caída distal termina en una profundidad donde la dosis cae por debajo de un valor umbral, por ejemplo, el 1 % de la dosis en el pico de Bragg, $D(z_{peak})$; en la práctica dosimétrica esta región se ubica entre la profundidad del 80 % al 20 % de la dosis.
- **Distal-50 % de profundidad:** es la profundidad (z_{d50}) a la cual la dosis es igual a la mitad de la dosis absorbida en la profundidad máxima, es decir $D(z_{peak})/2$; otras profundidades distales, como por ejemplo, z_{d90} , z_{d50} y z_{d20} se definen de manera similar.

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

- **80 % a 20 % de longitud de caída distal:** distancia entre las profundidades distal-80 % y distal-20 %, indicada por l_{d80d20} .

Para la conformación volumétrica de la dosis en protonterapia se modula la energía de los protones incidentes, de manera tal que se logra variar la profundidad del pico de Bragg en pasos discretos. En la practica el pico de bragg es medido con gran precisión para poder diseñar los moduladores de alcance o variar la energía inicial del haz y así expandir el pico a partir de la superposición de las contribuciones individuales de dosis cada haz, como se muestra en la figura 4-8.

En este mismo sentido, durante el proceso de planificación del tratamiento en el TPS (Sistema de planificación de tratamiento), se aborda como un problema de optimización la búsqueda de los valores de peso relativo o fluencia de protones para cada elemento del campo de radiación que logran una distribución homogénea de dosis en el volumen tumoral de acuerdo con la prescripción médica y minimizan la contribución de bajas dosis en estructuras a riesgo cercanas y tejido sano circundante.

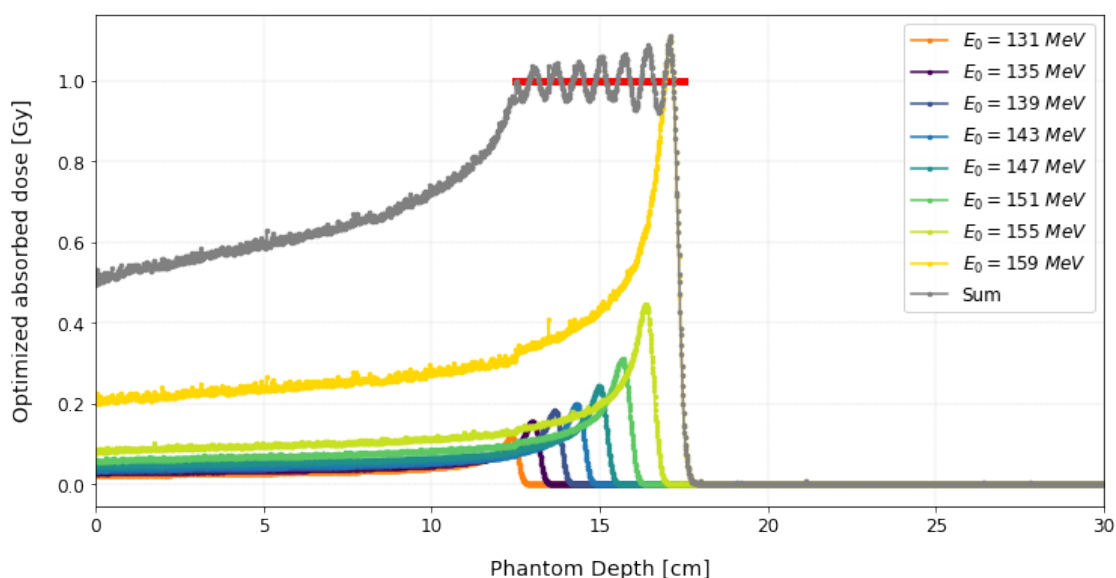


Figura 4-8: Pico de Bragg extendido a partir de la contribución de la dosis individual debido a múltiples haces de radiación de diferente energía.

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

4.6.1. Interacción de la radiación con el tejido biológico

La radiación ionizante al interactuar con el tejido puede depositar energía en cualquiera de los constituyentes celulares; sin embargo, el blanco más crítico es el núcleo de la célula debido a que una ruptura directa de las cadenas de ADN produce un mayor daño y tiene más probabilidad de conducir a la inviabilidad y muerte celular. Otros depósitos de energía, por ejemplo en el citoplasma celular y demás organelos requieren de una dosis mayor para causar un daño comparable [26]. Como se muestra en la figura 4-9 el daño al ADN celular puede ser causado de dos maneras:

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

- **Acción directa:** La radiación interactúa directamente con el ADN celular. Los átomos del ADN pueden ser ionizados o excitados por medio de la interacción Coulumbiana dando inicio a una cadena de eventos físico-químicos que pueden ocasionar la inviabilidad y muerte celular. Esta es la principal forma de interacción de radiaciones de alta transferencia lineal de energía (LET) en medios biológicos [42].
- **Acción indirecta:** La radiación interactúa con moléculas y átomos principalmente de agua, produciendo dentro de la célula especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres, los cuales a través de su difusión en la célula pueden dañar el ADN. En la interacción con el agua se originan radicales tales como H_2O^+ (ion agua) y OH^- (radical hidroxilo), los cuales son de corta vida y muy reactivos [26].

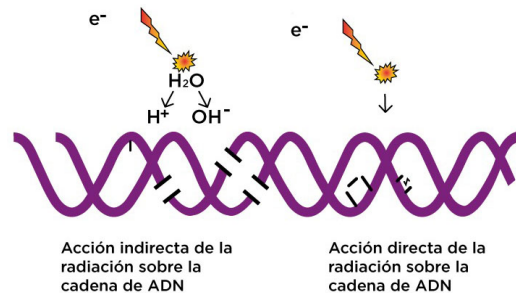


Figura 4-9: Representación del daño al ADN por acción directa e indirecta de la radiación ionizante.

4.6.2. Transferencia Lineal de Energía (LET) y Eficiencia Biológica Relativa (RBE)

La transferencia lineal de energía (LET) se define como la energía impartida promedio por una partícula cargada a lo largo de su trayectoria. Por ejemplo, en piel un haz de protones usado en terapia ($E_0 \sim 150$ MeV) transfiere al medio entre 0.8 y 2 keV/ μ m; luego, a medida que los protones interactúan con el medio y se ralentizan el LET incrementa drásticamente hasta llegar a valores cercanos a 100 keV/ μ m en tejido profundo, ver figura 4-10.

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

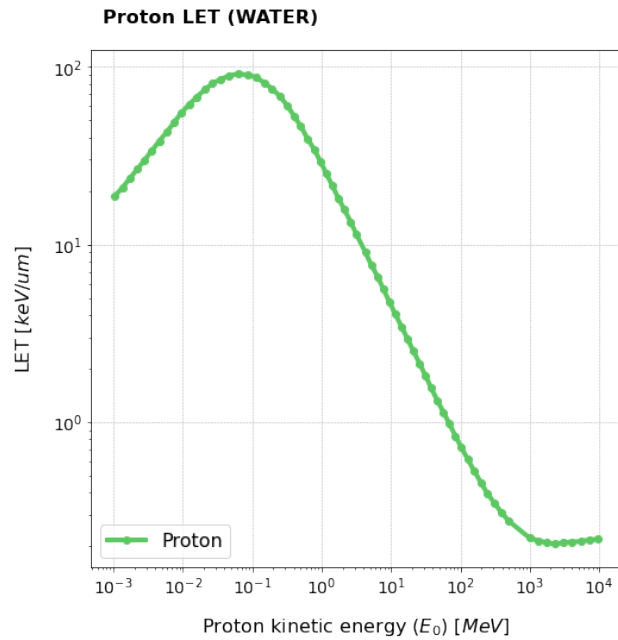


Figura 4-10: Transferencia lineal de energía (LET) en función de la energía para un haz de protones.

En la Figura 4-11 se presenta el LET y la correspondiente dosis depositada por un haz de protones en función de la profundidad. Se observa la región de entrega máxima de dosis (Pico de Bragg) justo antes de que las partículas pierden toda su energía cinética y son absorbidas en el medio material, este comportamiento permite la orientación terapéutica en tumores profundos.

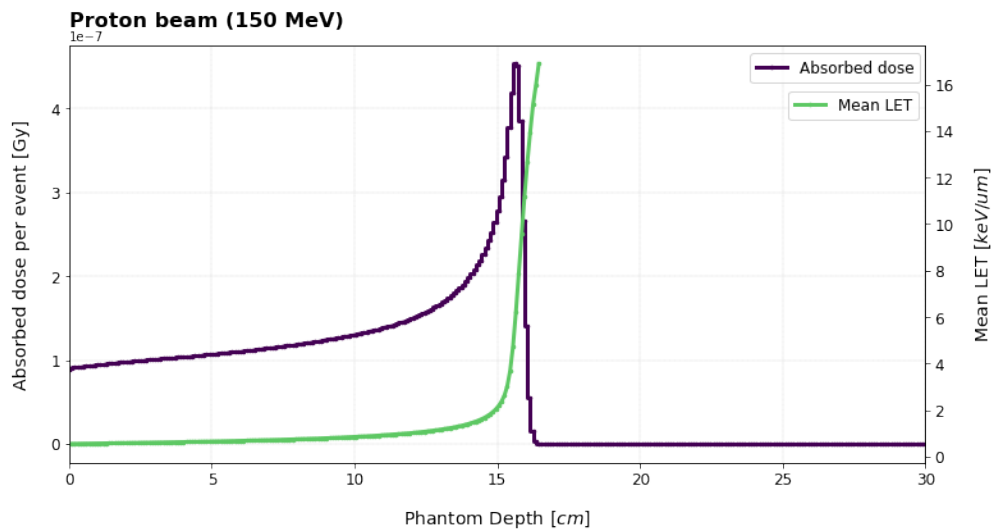


Figura 4-11: Curva de dosis en profundidad y su correspondiente transferencia lineal de energía promedio (LET) para un haz de protones de 200MeV interactuando en agua.

En la terapia con radiaciones son los electrones producidos por la ionización del medio los que, por

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

ruptura directa mono o bicatenaria del ADN o la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), generan daño biológico en las células tumorales. Al respecto, para el caso de las partículas ligeras y pesadas (entre otros: protones, neutrones, α e iones de carbono) la transferencia lineal de energía (LET) al medio y por lo tanto el número de electrones liberados por unidad de longitud son significativamente más altos si se comparan con los correspondientes a la irradiación con fotones o electrones, este hecho conlleva para el caso de estas partículas, se produzca mayor daño biológico por unidad de dosis.

La eficiencia biológica relativa (RBE) es un concepto ambiguo, que no puede ser definido solo por la radiación impartida; varía de acuerdo al tipo de partícula, su energía, dosis, tipo de células, nivel de oxigenación, etc [1]. El RBE se define como el cociente entre la dosis absorbida de referencia (generalmente obtenida con fotones) y la dosis de la partícula que se estudia, en este caso protones, que da el mismo efecto biológico.

$$RBE = \frac{\text{Dosis de referencia}}{\text{Dosis del tipo de radiación de interés}} \Big|_{\text{Isoefecto}} = \frac{D_R}{D_i} \Big|_{\text{Isoefecto}} \quad (4-9)$$

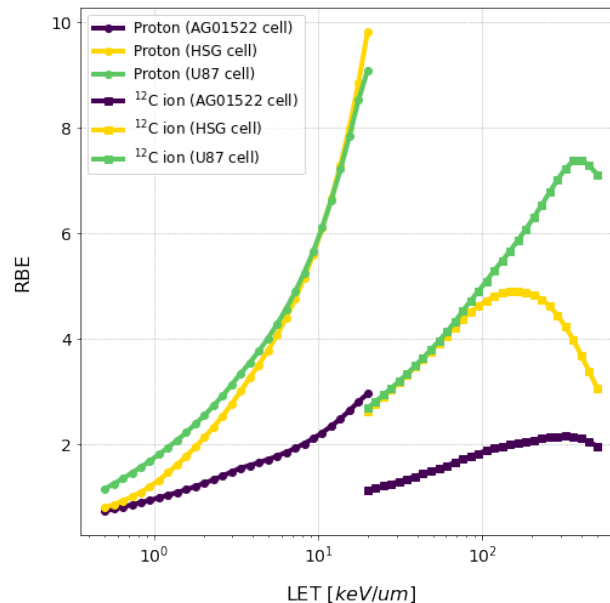


Figura 4-12: Dependencia de la eficiencia biológica relativa (RBE) respecto a la transferencia lineal de energía (LET) para células de tejido normal AG01522 (fibroblastos humanos), glioblastoma U87 y glándula salival humana HSG, irradiadas con protones e iones de carbono.

4.6.3. Curvas de supervivencia

Luego de irradiar un tejido con una cierta dosis de radiación, las células que lo componen pueden sufrir daño. Como respuesta, los mecanismos de reparación celular intentarán arreglar las rupturas generadas en el ADN, y en el caso de no conseguirlo la célula pierde su viabilidad, y se induce su muerte sin dejar progenie que continúe la línea. De esta manera, si partimos de un número inicial de células N_0 antes

4.6. Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

de irradiar el tejido, y tras ella solo sobrevive un número N de las N_0 células iniciales [42], se define la fracción de supervivencia celular (S) como:

$$S = \frac{N}{N_0} \quad (4-10)$$

Diferentes procedimientos experimentales permiten medir, tanto in-vivo como in-vitro, las fracciones de supervivencia celular para diferentes organismos y tejidos irradiados, evidenciando que la fracción de supervivencia celular depende de la dosis irradiada sobre el material biológico, $s = s(D)$; la relación experimental de dicha dependencia determina la llamada curva de supervivencia celular.

4.6.4. Características de las curvas de supervivencia celular

Aunque las curvas de supervivencia celular varían dependiendo del organismo y tejidos irradiados, el tipo de radiación ionizante empleado, las propiedades celulares específicas y otros parámetros, hay una serie de características comunes a todas las curvas de supervivencia celular. Un ejemplo típico de curva de supervivencia celular de una célula de mamífero puede verse en la figura 4-13

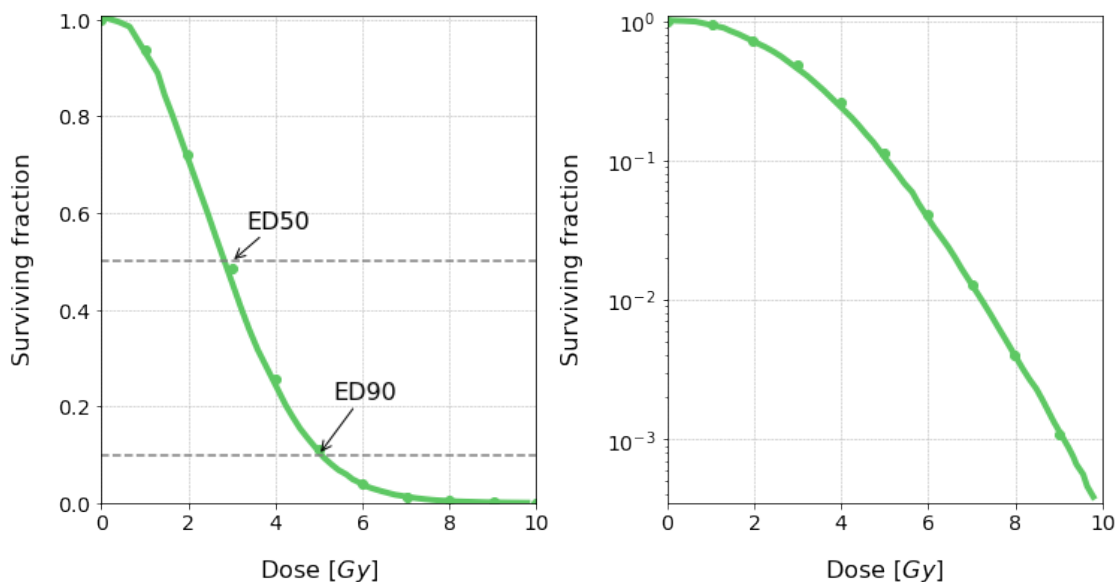


Figura 4-13: Curva de supervivencia típica para un célula de mamífero. (izquierda) Curva de supervivencia celular en una representación lineal. (derecha) Curva de supervivencia celular en una representación semilogarítmica.

En radiobiología no suele presentarse la curva representada en escala lineal, si no la correspondiente en escala semi-logarítmica, representando en el eje de ordenadas el logaritmo natural de la supervivencia celular y en el de abscisas la dosis en escala lineal. Esta representación (semi-logarítmica) es útil porque se intuye un comportamiento exponencial en la curva y permite diferenciar dos tipos de curvas de supervivencia celular [7]: Exponenciales puras y curvas con hombros.

4.7. Entrega del Haz de Radiación

4.6.5. Modelo Lineal Cuadrático

En la literatura, se han propuesto diferentes modelos teóricos a partir de los datos experimentales, para explicar el comportamiento de las curvas de supervivencia como función del tipo de células o las condiciones de irradiación, y así explicar los resultados obtenidos. El modelo más aceptado actualmente es el denominado modelo lineal cuadrático. Este modelo propone que la célula muere como consecuencia de dos posibilidades:

- Que el daño celular sea irreparable.
- Que se produzca un daño reparable por la célula.

En consecuencia, la curva de supervivencia se determina por dos componentes; uno linealmente proporcional a la dosis de radiación, relacionado con el daño irreparable (daño letal), y otro proporcional al cuadrado de la dosis, relacionado con el daño reparable (daño subletal) [42], según este modelo la fracción superviviente es igual a:

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 \quad (4-11)$$

donde αD es el término lineal, proporcional a la dosis, y βD^2 el término cuadrático, proporcional al cuadrado de la dosis; por esto el modelo recibe el nombre de lineal-cuadrático.

4.7. Entrega del Haz de Radiación

4.7.1. Producción y Transporte del Haz

Los protones utilizados en radioterapia son generados por un acelerador de partículas, ciclotrón o sincrotrón, que permite acelerar los protones hasta las energías requeridas para la entrega del tratamiento. Como producto inicial se emplean moléculas de hidrógeno, las cuales se separan en electrones y protones usando un campo eléctrico de alta intensidad. Una vez obtenidos los protones, estos se aceleran hasta que la energía del haz es suficiente para alcanzar el borde distal del tumor, el haz de protones se transporta por medio de guías formadas por lentes electromagnéticas hasta el cabezal del equipo de tratamiento donde la fluencia de los protones es modulada mediante una de las dos técnicas disponibles: dispersión pasiva y pencil beam [35].

- **Ciclotrón:** Un ciclotrón consta de dos electrodos, llamados 'dees' debido a su forma, en una cámara de vacío. Esta cámara de vacío es plana y se encuentra en un espacio estrecho entre los polos de un imán que crea un campo magnético perpendicular. Se alimenta una corriente de partículas cargadas al centro de la cámara y se aplica un voltaje alterno de alta frecuencia a través de los electrodos. Este voltaje atrae y repele alternadamente las partículas cargadas haciendo que se aceleren [40]. El campo magnético mantiene las partículas en una trayectoria circular, a medida que se incrementa la energía de las partículas en cada ciclo, los protones trazan una circunferencia cada vez más grande o espiral hasta que alcanzan el borde exterior de la cámara.

4.7. Entrega del Haz de Radiación

Las cavidades de radiofrecuencia de los ciclotrones, son una serie de estructuras huecas donde se aplica un voltaje que oscila de manera longitudinal acelerando las partículas cada vez que estas atraviesan las cavidades.

La ventaja más importante de un ciclotrón es la disponibilidad continua del haz, y que su intensidad se puede ajustar muy rápidamente a prácticamente cualquier valor deseado. Aunque pulsado en la radiofrecuencia del voltaje de aceleración, la intensidad del haz puede ser considerado continuo para todas las aplicaciones en terapia de partículas. Otra ventaja es la capacidad de cambiar la energía del haz rápidamente al utilizar los componentes apropiados para la moderación de la energía y direccionamiento del haz de radiación.

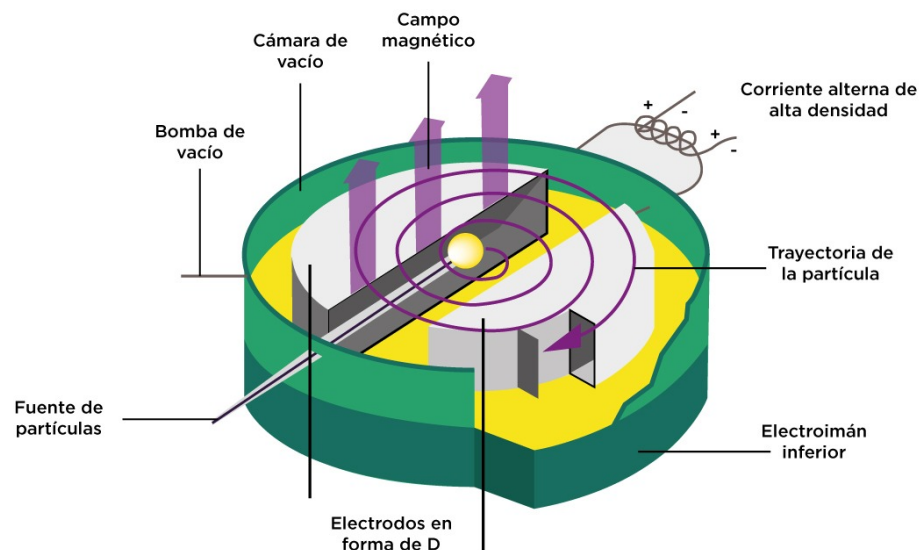


Figura 4-14: Vista esquemática de una fuente de protones en el centro de un ciclotrón y placa de deflexión vertical. [40]

- **Sincrotrón:** A diferencia de un ciclotrón donde se aplica un campo magnético (\vec{B}) constante para curvar la trayectoria de las partículas, que son aceleradas mediante un campo eléctrico \vec{E} también constante, en un sincrotrón el campo magnético, varía de manera tal que mantiene la trayectoria de los protones sobre una circunferencia del mismo radio en cada ciclo. El \vec{B} dentro del anillo que encierra el haz aumenta de forma sincrónica, restringiendo los protones dentro de una orbita estable.

Finalmente, cuando los protones tienen la energía requerida para el tratamiento, mediante una serie de imanes de enfoque y flexión se insertan en la línea del haz y se dirigen a la sala de tratamiento [49].

4.7. Entrega del Haz de Radiación

4.7.2. Técnicas de Entrega del Haz

- **Dispersión Pasiva:** Esta técnica usa como principio la modulación de la fluencia del haz a partir de una barrera física. En la dispersión pasiva, el haz de protones monoenergético se modula para coincidir con el objetivo por medio del uso de un modulador de rango específico para cada paciente y tratamiento, de manera que el rango del haz coincida con el borde distal del blanco [40].

Las principales desventajas de la dispersión pasiva son que el borde distal también determina el perfil de dosis proximal y que para cada objetivo debe construirse un modulador de rango específico. Por lo tanto, el uso de esta tecnología está disminuyendo y es propensa a ser reemplazada con el escaneo con pencil beam.

- **Pencil Beam:** La técnica de pencil beam ofrece actualmente la mejor flexibilidad para dar forma a la distribución de dosis. Aparte de una dosis integral reducida con respecto a los haces dispersos, es posible la formación de un campo robusto así como una modulación de intensidad [27]. Al “pintar la dosis” usando la técnica de pencil beam, el desplazamiento lateral se realiza mediante imanes de escaneo rápido. La velocidad de los imanes de barrido alcanza desplazamientos del haz de aproximadamente 1 cm/ms en el isocentro, reduciendo el tiempo de tratamiento.

En la figura 4-15 se realiza la comparación de la distribución de dosis para la técnica de dispersión pasiva del haz y escaneo o pencil beam (en ambas figuras la isodosis roja es el punto de mayor dosis que coincide con el volumen objetivo) [10]. La técnica de escaneo o pencil beam alcanza una mejor conformación de la distribución de dosis además de que reduce la contribución de dosis en órganos a riesgo y tejido sano circundante.

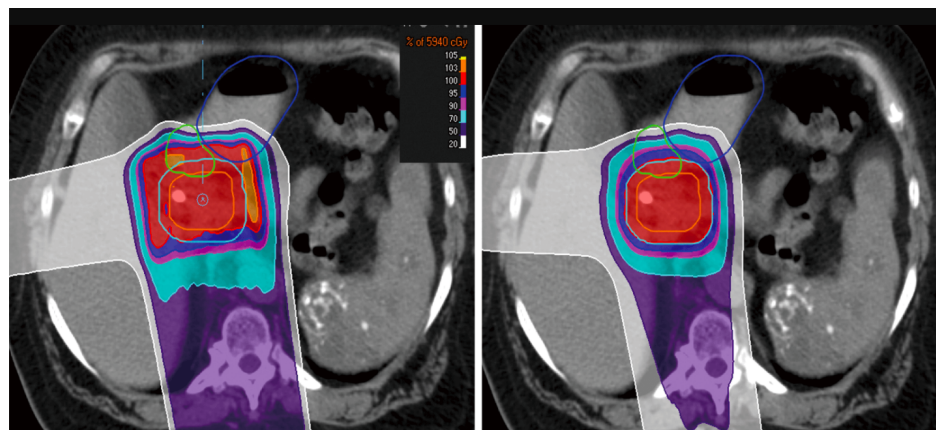


Figura 4-15: Comparación en la distribución de dosis en un plan con dispersión pasiva (izquierda) y plan de tratamiento por escaneo por pencil beam. La técnica de escaneo o pencil beam alcanza una mejor conformación de la distribución de dosis además de que reduce la contribución de dosis en órganos a riesgo y tejido sano circundante (derecha). [10]

4.8. Nano-partículas como sensibilizadores en radioterapia

Las nano-partículas son estructuras, en principio esféricas, cuyas dimensiones están por debajo de los 100 nm de diámetro. Se han utilizado en aplicaciones médicas como agentes de contraste en imágenes, cápsulas de administración de fármacos y como potenciadores de la terapia con radiaciones, entre otras.

Diferentes aspectos físicos y químicos deben ser considerados al sintetizar nano-partículas para una aplicación específica, por ejemplo: Material, forma, tamaño, revestimiento de la superficie y la carga neta. Para el caso de la radioterapia mejorada con nano-partículas, todos estos parámetros influyen en la captación celular y por extensión influyen en la respuesta biológica al tratamiento. Por lo tanto, encontrar un diseño óptimo de nano-partículas no es un problema trivial debido a la gran cantidad de parámetros ajustables. Al respecto, el alcance de este trabajo se ha dirigido hacia el estudio del uso de nano-partículas de oro esféricas sin recubrimiento, debido a: Su alto número atómico ($Z=79$), es el tipo de nano-partícula que más se ha caracterizado como potencial radiosensibilizador, y se demostrado experimentalmente los beneficios de su uso otras aplicaciones clínicas.

4.8.1. Nano-partículas de oro (GNP)

Algunas de las propiedades de las nano-partículas de oro (GNP), que las hacen buenos candidatos para su uso como sensibilizadores en las terapias con radiaciones son las siguientes:

1. **Fácil emparejamiento:** Como ventaja sobre muchas otras nano-partículas, las GNP pueden formar enlaces químicos estables. Esto permite que las GNP se unan a una amplia variedad de ligandos orgánicos o polímeros con una función específica. Las modificaciones de la superficie dotan a las GNP de excelentes capacidades de biocompatibilidad, focalización y administración de fármacos.
2. **Biocompatibilidad:** La biocompatibilidad de las GNP 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 GNP in-vivo, y puede mejorarse mediante la modificación de la superficie usando recubrimientos. Las medidas para optimizar la farmacocinética de las GNP son aumentar la vida media de la circulación mediante la reducción del aclaramiento por el sistema de fagocitos mononucleares (MPS) u optimizar el tamaño físico. El polietilenglicol (PEG) se ha aplicado ampliamente para disminuir la fagocitosis de GNP por MPS y la vida media de la circulación aumenta a medida que aumenta la longitud de las cadenas de PEG [37]. En comparación con las GNP de 100 nm, las GNP de 15 nm pueden circular in-vivo durante más tiempo [45]. Sin embargo, las GNP más pequeños (menos de 6 nm) serán rápidamente filtrados y eliminados por los riñones [9].
3. **Entrega:** Las GNP se pueden combinar con fármacos de quimioterapia, proteínas o ácidos nucleicos mediante adsorción electrostática o enlaces covalentes. Esta propiedad, junto con su biocompatibilidad, las convierte en el suministro más prometedor para la orientación de tumores. Para la inmunoterapia, las GNP se pueden cargar con anticuerpos diana inmunes y estimular la activación

4.9. Simulación

de las células inmunitarias.

4. **Actividad biológica:** Las GNP 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 GNP. Las GNP más pequeñas (menos de 2 nm) pueden inducir estrés oxidativo celular, daño mitocondrial e interacciones del ADN para matar las células cancerosas. Las GNP más grandes no mostraron el mismo efecto letal a la misma concentración [36]. Las GNP 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 [34]. Además, también se ha observado que las GNP aumentan la apoptosis e inhiben la proliferación de células cancerosas [34]. Igualmente, se ha demostrado que las GNP 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 [50].

4.9. Simulación

4.9.1. Kit de herramientas de simulación Montecarlo Geant4

Geant4 (GEometry ANd Tracking) es un conjunto de herramientas y librerías escrito sobre C++ orientado a objetos, para la simulación de procesos de interacción radiación-materia. Actualmente, Geant4 se ha extendido hasta ser considerado un código Montecarlo de propósito general y es ampliamente utilizado en diferentes campos del conocimiento, entre otros: Aplicaciones espaciales, física médica, dosimetría de radiaciones, microdosimetría, radiobiología, protección radiológica, estudios de blindajes y óptica.

La estructura de Geant4 está basada en 17 clases o categorías principales, cada una desarrollada de manera independiente. A continuación se presentan algunas de las características y funcionalidades más destacadas:

- **Global:** Hacen parte de esta categoría las clases relacionadas con la definición del sistema de unidades, constantes, tipos de variable y generadores de números aleatorios.
- **Materiales, partículas, representación gráfica y geometría:** Se incluye la definición de los volúmenes que describen la geometría de simulación y la navegación entre sus componentes.
- **Procesos:** Se referencian los modelos físicos requeridos en la simulación, a partir de los cuales se computa la sección eficaz total y se decide el resultado final de una interacción.
- **Rastreo (Traking):** Se maneja la contribución de un proceso o interacción en la evolución del estado de una partícula.
- **Readout:** Permite almacenar, acumular o calcular el valor de cantidades de interés durante la ejecución de la simulación.

GEANT4 permite al usuario desarrollador de la aplicación o simulación, el cálculo y almacenamiento de las magnitudes de interés a partir de la información de cada interacción de manera individual o del historial acumulado para un conjunto de interacciones. También es posible combinar ambas metodologías en la misma simulación.

4.10. Geant4-DNA

Geant4-DNA es una extensión de código abierto incluida desde el año 2007 en las librerías de Geant4, el principal objetivo de Geant4-DNA es proveer herramientas para la simulación del daño biológico generado por la radiación ionizante a escala celular y sub-celular.

El proyecto Geant4-DNA tiene tres ejes 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 (etapa física).
- Desarrollo de modelos para simular la creación, difusión y reacciones de especies químicas (etapas físico-químicas y químicas).
- Modelado de geometrías detalladas de ADN u otros objetivos biológicos con el fin de ser capaz de calcular el daño biológico inducido en ellos.

4.11. ROOT

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.

5. Descripción de la simulación

Para el presente trabajo fue construida una simulación Montecarlo basada en el kit de herramientas y librerías de Geant4, la simulación denominada NP1/2, modela un haz de protones de uso clínico interactuando en un maniquí de agua con diferentes concentraciones de nano-partículas de oro de forma esférica. Como toda aplicación sobre Geant4, NP1/2 requiere por lo menos de la implementación de tres componentes que son descritos a continuación, estos son: Descripción de la geometría, generador de primarios y descripción de la física.

5.1. Geometría

El elemento principal de la geometría de NP1/2 es una celda unitaria que se replica en las direcciones \hat{x} , \hat{y} y \hat{z} dependiendo de tres parámetros definidos al momento de ejecución de la simulación. La celda unitaria esta conformada por tres tipos de volúmenes diferentes:

- **Nano-partícula:** Es un volumen esférico, de radio (r) y material parametrizables, que se encuentra en el centro de la celda unitaria.
- **Marco de la celda:** Es un volumen cúbico de agua, centrado en la nano-partícula y de tamaño parametrizable, que encierra todo el conjunto de volúmenes de la celda unitaria. El lado (l) del cubo que define el tamaño de la celda debe ser mayor o igual al diámetro de la nano-partícula.
- **Capas de la celda:** Es un conjunto de cascarones esféricos, centrados en la nano-partícula y de cantidad (n) parametrizable, que permiten segmentar radialmente el volumen de agua de la celda. Los radios menor (R_{MIN}) y mayor (R_{MAX}) del cascaron i -esimo del conjunto están definidos por las siguientes ecuaciones:

$$R_{\text{MIN}} = (i - 1) \frac{l/2 - r}{n} + r, \quad R_{\text{MAX}} = i \frac{l/2 - r}{n} + r \quad (5-1)$$

En la figura 5-1 se muestra una vista en perspectiva de los componentes de la celda unidad de NP1/2:

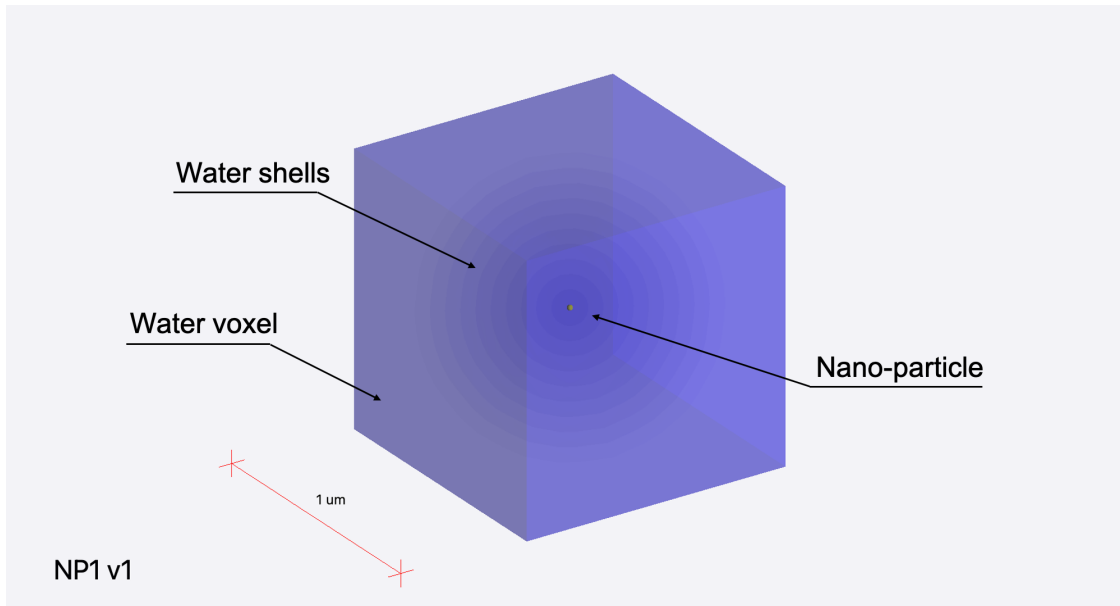


Figura 5-1: Celda unitaria (geometría básica) de NP1/2, se observan tres tipos de volúmenes diferentes: Marco de la celda (Agua), capas de la celda (Agua) y nano-partícula (Material parametrizable).

Cuando es requerido, es posible determinar el valor del lado (l) de la celda a partir de un parámetro auxiliar de concentración del material de la nano-partícula en el agua (C_0), medido en unidades de partes por millón (ppm) o masa del material de la nano-partícula por unidad de volumen de agua (mg/ml). Este cálculo se realiza en NP1/2 a partir de la siguiente ecuación:

$$l = \sqrt[3]{\frac{1}{C_0} \frac{\rho_{NP}}{\rho} \frac{4}{3} \pi r^3} \quad (5-2)$$

donde

l = Lado del cubo de la celda unidad

r = Radio de la nano-partícula

ρ_{NP} = Densidad del material de la nano-partícula

ρ = Densidad del medio

C_0 = Concentración del material de la nano-partícula en el medio

Por ejemplo para el caso de una nano-partícula de oro de 10 nm de radio, y un valor de concentración de oro en agua (C_0) definido igual a 500 mg/ml, NP1/2 calcula el valor del lado (l) igual a 54.50 nm y construye el marco de la celda para la cual se corresponde la relación de masas entre oro y agua con el parámetro de concentración. En la figura 5-2 se muestra la construcción de la geometría resultante.

5.1. Geometría

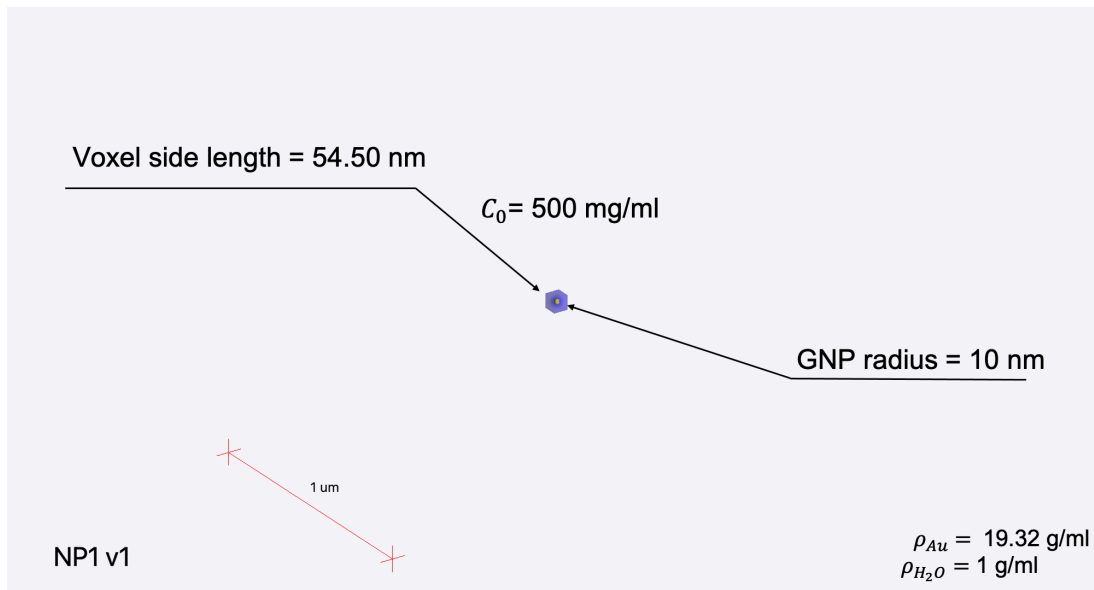


Figura 5-2: Ejemplo de una celda unitaria cuya dimensión es calculada a partir de la relación de masas entre el material de la nano-partícula y el volumen de agua de acuerdo con la definición del parámetro de concentración (C_0).

Utilizando la función de replica para tener un conjunto de $10 \times 10 \times 10$ celdas unidad de acuerdo con el ejemplo anterior, se obtiene la construcción geométrica que se muestra en la figura 5-3.

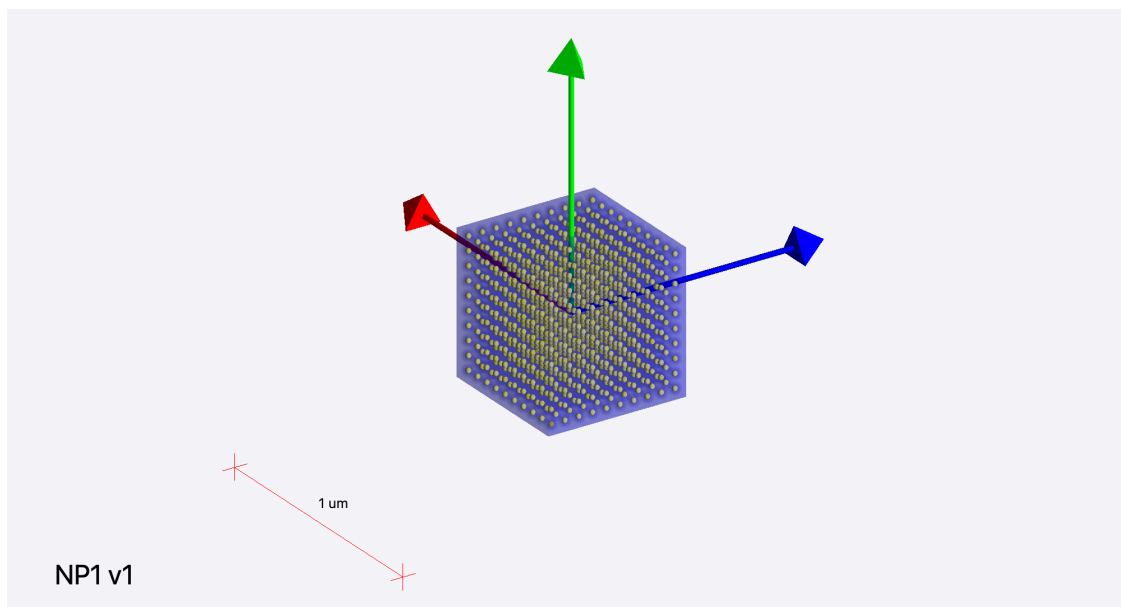


Figura 5-3: Ejemplo de la función de replica de la celda unitaria en las direcciones \hat{x} , \hat{y} y \hat{z} .

Nótese de la figura 5-3 que, para un conjunto de celdas unitarias el valor de concentración C_0 , en el

ejemplo anterior igual a 500 mg/ml, es en realidad un valor de concentración máxima para el caso en que hay una nano-partícula en cada una de las celdas unitarias. Sin embargo, suponga ahora un nuevo ejemplo en que se requiere de una distribución aleatoria de nano-partículas en agua a una concentración (C) de 100 mg/ml. En este caso es suficiente con seleccionar $1/5$ (C/C_0) de las celdas unitarias de la figura 5-3, para que en ellas se coloque una nano-partícula y en las $4/5$ ($1-C/C_0$) celdas restantes solo dejar el volumen de agua. La selección de las celdas en las que serán colocadas las nano-partículas se realiza mediante la evaluación por Montecarlo, en cada celda, de una función distribución de probabilidad binomial definida así:

$$PDF = \begin{cases} \frac{C}{C_0} & \text{Si} \\ 1 - \frac{C}{C_0} & \text{No} \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{se coloca nano-partícula en la celda} \\ \end{array} \quad (5-3)$$

Partiendo de lo anterior y teniendo en cuenta que la evaluación de la función distribución de probabilidad se realiza al momento de la ejecución de la simulación, con una semilla Montecarlo que depende del reloj de la máquina, se tendrá entonces para cada corrida de NP1/2, una distribución aleatoria de nano-partículas en el medio a una concentración C , definida en el ejemplo igual a 100 mg/ml, ver figura 5-4.

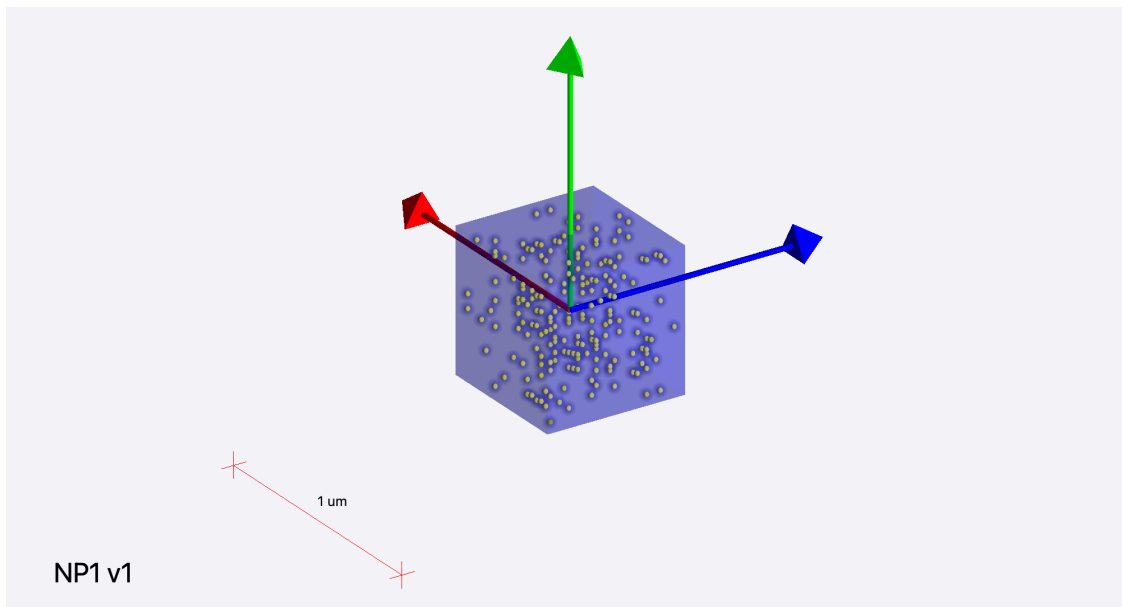


Figura 5-4: Ejemplo de una distribución aleatoria y homogénea de nano-partículas de material, tamaño y concentración parametrizables; construida a partir de las funciones implementadas en NP1/2.

Finalmente, el conjunto de celdas unitarias (con y sin nano-partícula) se ubica en el centro de un maniquí cúbico de agua de tamaño parametrizable como se muestra en la figura 5-5

5.1. Geometría

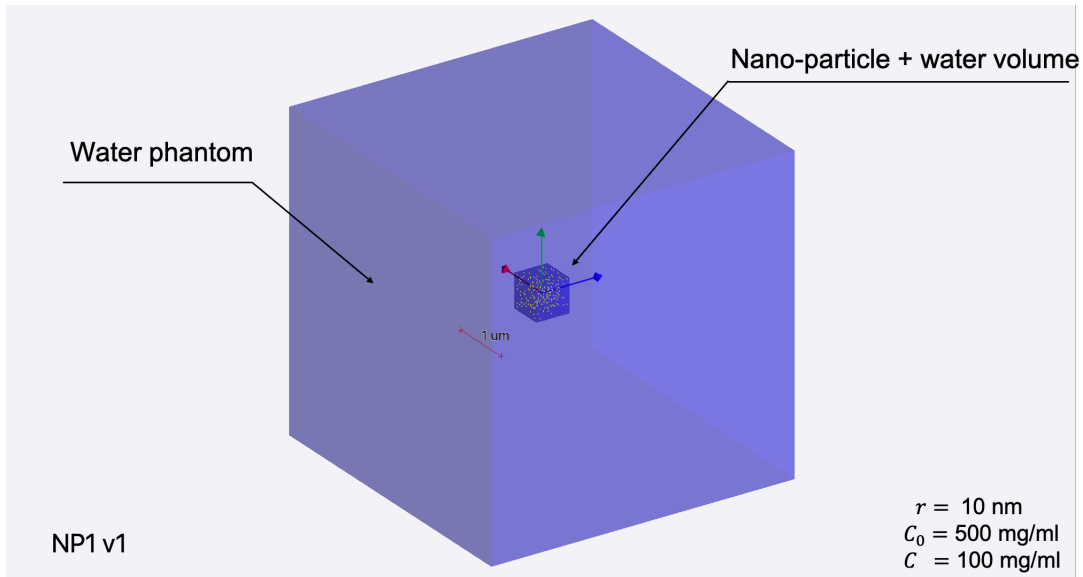


Figura 5-5: Ejemplo de una construcción completa de la geometría de NP1/2. Se observa un volumen central de agua donde se encuentran las nano-partículas (que modelará el tejido tumoral) y una región externa de solo agua (que modelará el tejido sano circundante). La posición del volumen que contiene las nano-partículas respecto al maniquí de agua y la posición del maniquí respecto al sistema de referencia del "mundo" son parametrizables.

5.1.1. Parámetros de la geometría

Los valores predefinidos de los parámetros de NP1/2 son descritos en un archivo de configuración o archivo macro que es leído por la aplicación justo después de que esta se inicia; sin embargo, en caso de ser requerido, estos valores pueden ser modificados durante la ejecución de la simulación mediante instrucciones de la línea de comando de Geant4. En la tabla 5-1 se presenta el listado de comandos mediante los que se establecen los valores de los parámetros de la geometría.

Comando	Descripción	Valor predefinido
SetNanoParticleMaterial	Material de la nano-partícula, cadena de caracteres restringida al conjunto (G4_Au, G4_Ag, G4_Pt, G4_Pb, Ta2O5, Bi2S3)	G4_Au
SetNanoParticleRadius	Radio de la nano-partícula, número decimal mayor a cero y unidad de magnitud física longitud	10 nm
SetWaterVoxelSideLength	Radio de la nano-partícula, número decimal mayor a cero y unidad de magnitud física longitud	1 um
SetVoxelsXNo	Número de réplicas de la celda unidad en dirección al eje \hat{x} , número entero mayor a cero	1
SetVoxelsYNo	Número de réplicas de la celda unidad en dirección al eje \hat{y} , número entero mayor a cero	1
SetVoxelsZNo	Número de réplicas de la celda unidad en dirección al eje \hat{z} , número entero mayor a cero	1

5.2. Generador de primarios

Comando	Descripción	Valor predefinido
SetConcentration0	Concentración máxima (C_0) para una distribución de nano-partículas en agua, a partir de este valor se calcula el tamaño de la celda unitaria, número decimal mayor a cero y unidad de magnitud física masa / volumen	500 mg/ml
SetConcentration	Concentración (C) de una distribución de nano-partículas en agua, número decimal mayor a cero y unidad de magnitud física masa / volumen	500 mg/ml

Tabla 5-1: Parámetros y valores predefinidos asociados a la construcción de la geometría de NP1/2. Todos los comandos de geometría se encuentran ubicados en el directorio o preámbulo /NP1/geometry/

5.2. Generador de primarios

En NP1/2 se hace uso de la clase *G4GeneralParticleSource* de Geant4 para modelar el haz de radiación o distribución de primarios a partir de la cual se inicia la simulación. Mediante archivos macro de la aplicación se han implementado dos configuraciones diferentes de primarios:

- **Pencil beam:** Haz de protones de energía (E_0) parametrizable, con sección transversal circular de radio (R) parametrizable y sin dispersión angular.
- **Campo abierto:** Haz de protones de energía (E_0) parametrizable, con sección transversal cuadrada de manera tal que se corresponde con la proyección del volumen blanco vista desde la dirección del campo de radiación.

En la figura 5-6 se muestra la ejecución de la simulación NP1/2 empleando como generador de primarios un haz de protones de 150 keV en configuración pencil beam y campo abierto. Téngase en cuenta que, para el caso de volúmenes de diferentes dimensiones, en la configuración de campo abierto, el lado del cuadrado de la sección transversal se modifica para adaptarse al correspondiente tamaño del volumen blanco.

5.2. Generador de primarios

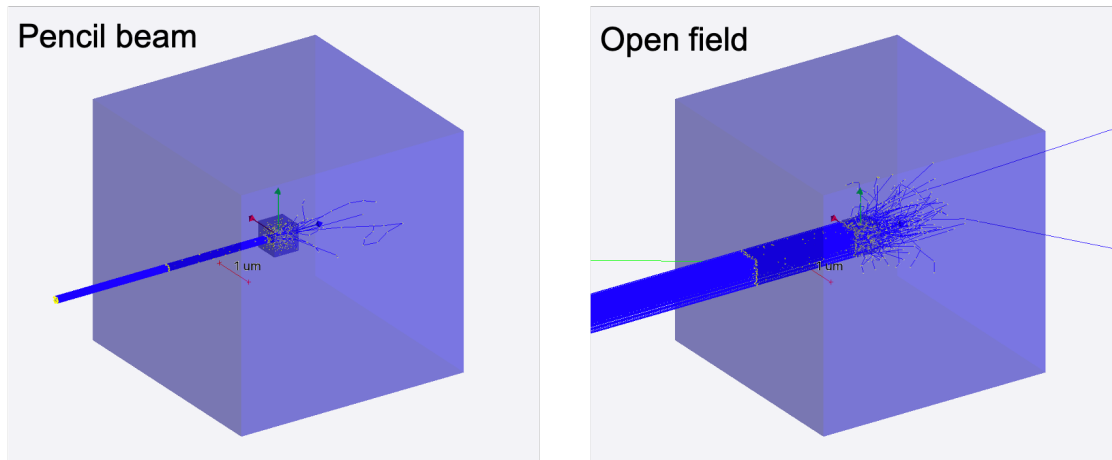


Figura 5-6: Ejecución de la simulación NP1/2, utilizando el generador de primarios en configuración pencil beam (izquierda) y campo abierto (derecha).

5.2.1. Parámetros del generador de primarios

En la tabla 5-2 se presenta el listado de comandos empleados para definir, mediante la interfaz de Geant4, los parámetros del generador de primarios.

Comando	Descripción	Valor predefinido
/gps/particle	Partícula o primario que será generado, cadena de caracteres restringida al conjunto (proton, e-, gamma, entre otras definidas en la lista de física de la aplicación)	proton
/gps/position	Vector posición del generador de primarios. Arreglo de cuatro componentes, las tres primeras tipo número decimal y la última tipo unidad de magnitud física longitud	0. 0. -5 um
/gps/direction	Vector o dirección del momento lineal de las partículas o primarios generados, arreglo de tres componentes tipo número decimal	0. 0. 1.
/gps/energy	Energía inicial E_0 de la partícula o primario, número decimal mayor a cero y unidad de magnitud física energía	200 keV

Comando	Descripción	Valor predefinido
/control/execute	Ejecución del archivo macro para configuración del haz de radiación. NP1/2 incluye dos archivos, beam/circular_plane.mac y beam/square_plane.mac, asociados a las correspondientes configuraciones pencil beam y campo abierto	beam/circular_plane.mac
/gps/pos/radius	Para el caso de un haz en configuración de pencil beam, mediante este comando se define el radio de la circunferencia definida por la sección transversal del haz de radiación.	100 nm
/NP1/source/SetSquareBeamTo	Para el caso de un haz en configuración de campo abierto, mediante este comando se establece el volumen de la geometría que será conformado por la sección transversal cuadrada del haz de radiación.	waterBox_phys

Tabla 5-2: Parámetros y valores predefinidos asociados al generador de primarios de NP1/2

5.3. Lista de física

La física de la simulación NP1/2 se ha construido a partir de los procesos electromagnéticos estándar para bajas energías y procesos de dispersión de hadrones que se encuentran incluidos en QGSP_BIC_HP, una de las listas de física predefinidas de Geant4. En la tabla 5-3 se presenta la descripción general de los módulos y procesos incluidos.

Adicionalmente, para el caso de la región definida por los volúmenes de agua de las celdas unitarias de NP1/2 y para fotones o partículas cargadas de energía menor a 1 MeV, se activan los procesos de la lista de física DNA_Opt0 de Geant4-DNA, permitiendo evaluar la deposición de energía en estos volúmenes con precisión micro y nano-métrica.

Módulo de física	Descripción
G4EmStandardPhysics	Física de procesos electromagnéticos a bajas energías, se incluyen: G4PhotoElectricEffect, G4ComptonScattering, G4GammaConversion, G4eCoulombScatteringModel, G4eIonisation, G4eBremsstrahlung, G4eplusAnnihilation, G4hIonisation, G4UAtomicDeexcitation.
G4EmExtraPhysics	Física de radiación de sincrotrón y procesos gamma-nuclear
G4DecayPhysics	Física de los decaimientos radiactivos

5.4. Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua

Módulo de física	Descripción
G4HadronElasticPhysicsHP	Física de procesos de dispersión elástica de hadrones (opción de alta precisión).
HadronPhysicsQGSP_BIC_HP	Física de la interacción de hadrones a altas energías.
G4StoppingPhysics	Física de la captura nuclear de partículas negativas en reposo.
G4IonPhysics	Física de la interacción de partículas alfa y otros iones ligeros con los núcleos del material blanco
Opciones adicionales	En NP1/2 se han activado los procesos de fluorescencia y emisión de electrones Auger incluidos en QGSP_BIC_HP.

Tabla 5-3: Módulos de física y procesos incluidos en la lista predefinida de geant4 QGSP_BIC_HP

5.4. Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua

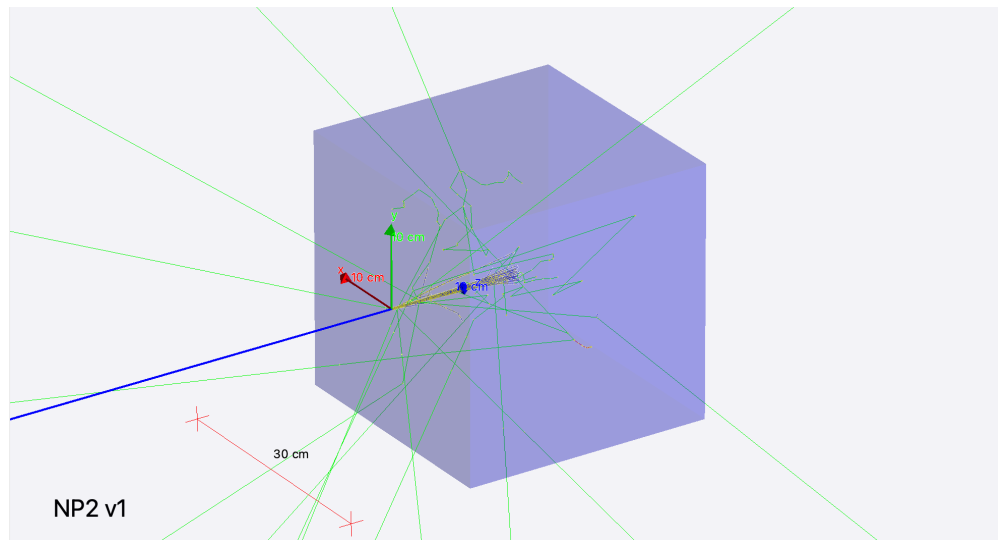


Figura 5-7: Geometría y haz primario de protones utilizado en la validación de la simulación NP1/2 .

Para la validación de la simulación NP1/2 se ha estimado el valor del rango extrapolado de un haz de protones de uso clínico interactuando en agua. En la figura 5-7 se muestra la construcción geométrica empleada en la validación, se ha utilizado un maniquí de agua (sin la presencia de nano-partículas) con forma cúbica de 30cm de lado y un haz monoenergético de protones entre 5 keV y 200 MeV en configuración pencil beam.

5.4. Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua

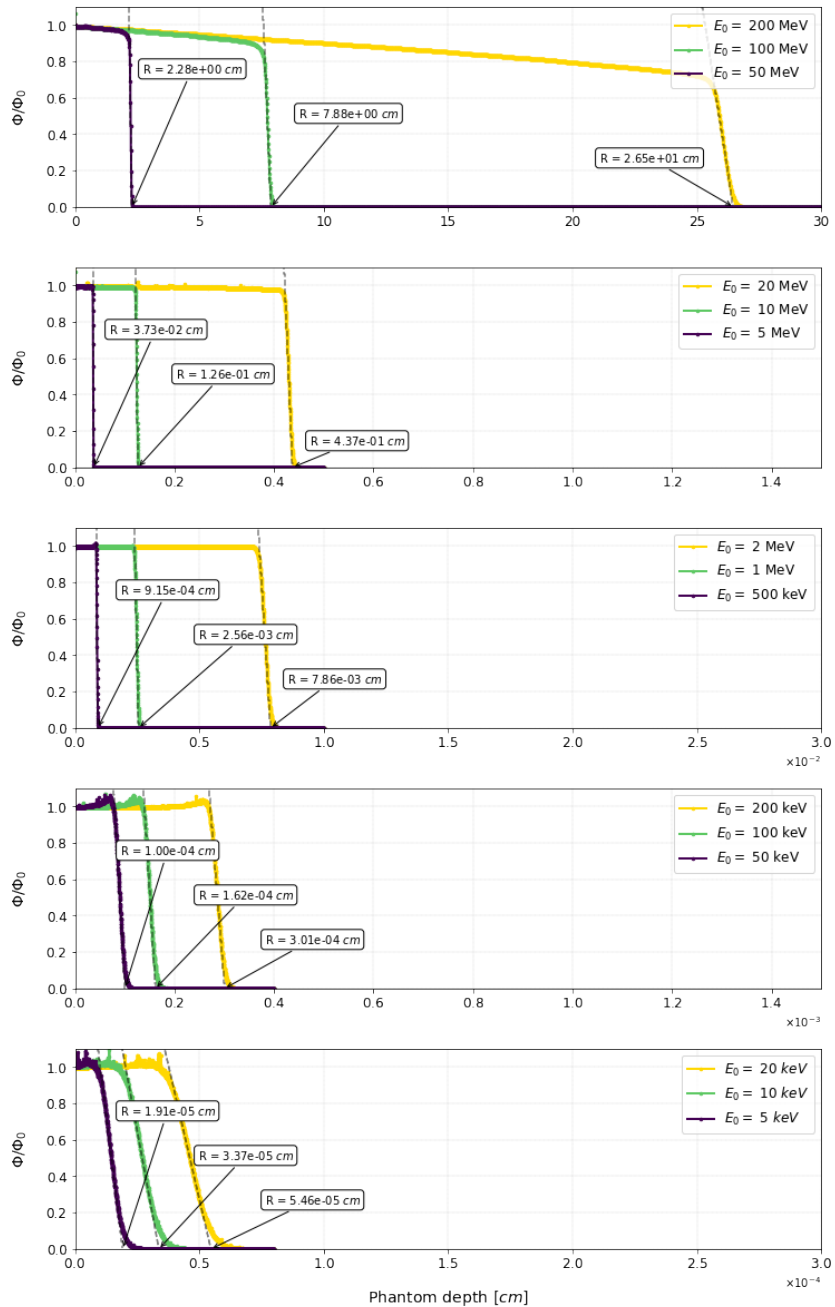


Figura 5-8: Fluencia relativa y estimación del rango extrapolado de protones en agua para un haz de uso clínico ($E_0 = 5$ keV - 200 MeV).

En la figura 5-8 se presentan los resultados de fluencia relativa de protones a partir de los que se estima el rango extrapolado. La tabla 5-4 consolida los valores obtenidos y el error estadístico asociado al método Montecarlo, estos datos han sido comparados con los resultados experimentales reportados por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST por sus siglas en inglés) [4] encontrando una desviación media de 1.2% entre los valores de rango calculado y medido experimentalmente.

5.4. Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua

Proton energy [MeV]	Rango calculado (R) [g/cm ²]	ΔR [g/cm ²]	Rango medido (NIST) [g/cm ²]
200	2.65×10^1	5.0×10^{-1}	2.60×10^1
100	7.88×10^0	2.0×10^{-1}	7.72×10^0
50	2.28×10^0	3.0×10^{-1}	2.23×10^0
20	4.37×10^{-1}	5.0×10^{-3}	4.26×10^{-1}
10	1.26×10^{-1}	4.0×10^{-3}	1.23×10^{-1}
5	3.73×10^{-2}	2.0×10^{-3}	3.62×10^{-2}
2	7.86×10^{-3}	8.0×10^{-5}	7.56×10^{-3}
1	2.56×10^{-2}	6.0×10^{-5}	2.46×10^{-3}
0.5	9.15×10^{-4}	3.0×10^{-5}	8.87×10^{-4}
0.2	3.01×10^{-4}	3.0×10^{-6}	2.97×10^{-4}
0.1	1.62×10^{-4}	2.0×10^{-6}	1.61×10^{-4}
0.05	1.00×10^{-4}	1.0×10^{-6}	9.94×10^{-5}
0.02	5.46×10^{-5}	3.0×10^{-7}	5.58×10^{-5}
0.01	3.37×10^{-5}	2.0×10^{-7}	3.60×10^{-5}

Tabla 5-4: Rango extrapolado en agua para un haz de protones de uso en radioterapia ($E_0 = 5$ keV - 200 MeV)

En la figura 5-9 se comparan las curvas de rango estimado en la validación de NP1/2 y medido por NIST. Nótese que la desviación entre las dos curvas se mantiene por debajo del 2% para todos los valores de energía inicial (E_0) evaluados.

En este sentido, se demuestra que la lista de física de los procesos considerados relevantes y demás parámetros de la simulación son adecuados para la evaluación a escala micro-métrica de la pérdida de energía y a su vez para la estimación de la dosis absorbida en la terapia con protones.

5.4. Validación a partir del cálculo del rango de protones en agua

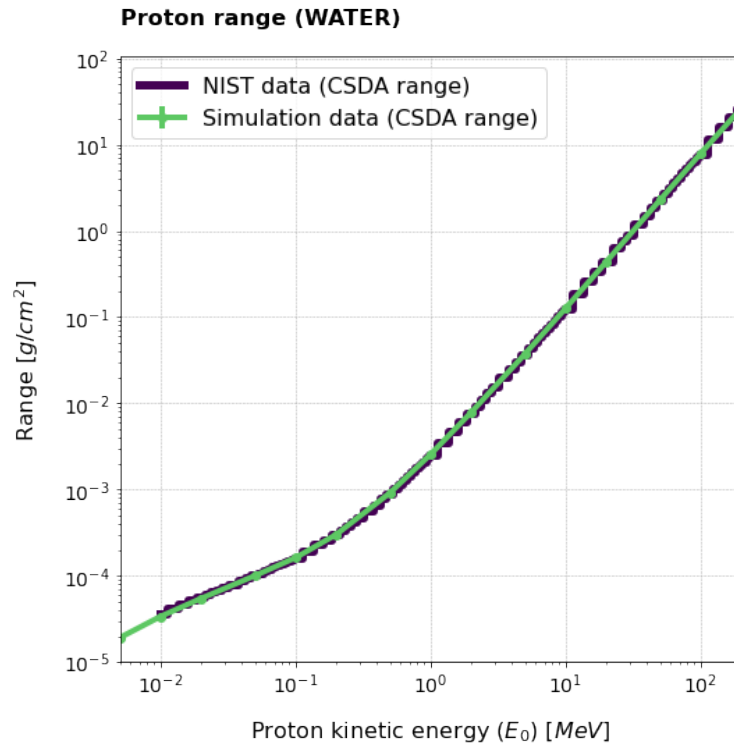


Figura 5-9: Comparación del rango extrapolado de protones en agua calculado por medio de la simulación NP1/2 y medido por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) [4]. La diferencia entre los valores de rango calculado y medido se mantiene por debajo del 2% para todos los valores de energía inicial (E_0) evaluados, lo cual demuestra que la lista de física de los procesos considerados relevantes y demás parámetros de la simulación son adecuados para la evaluación a escala micro-métrica de la pérdida de energía y a su vez para la estimación de la dosis absorbida en la terapia con protones.

6. Microdosimetría de la protonterapia optimizada con nano-partículas de oro

6.1. Descripción

En esta sección, se simula un elemento de volumen (voxel), de escala micrométrica, que hace parte de una lesión o tumor tratada con protonterapia. Dicho volumen se modela como un cubo de $5.450 \mu\text{m}$ de lado construido a partir de $100 \times 100 \times 100$ réplicas de la celda unitaria de NP1/2. En la figura 6-1 se muestra una vista en perspectiva de la geometría construida (voxel).

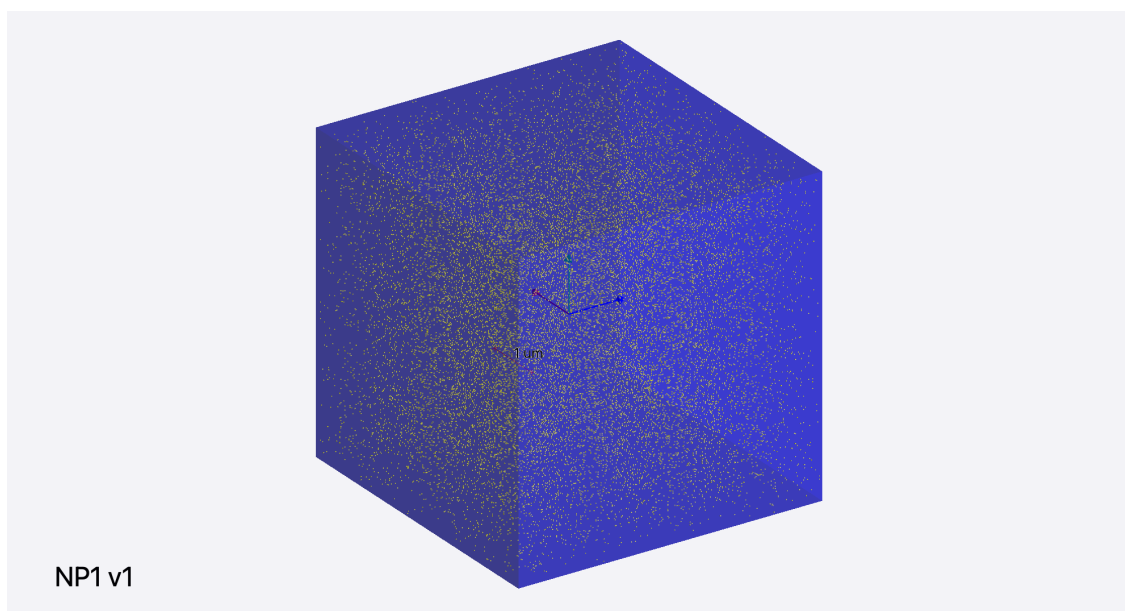


Figura 6-1: Voxel de tejido tumoral construido a partir de una arreglo de $100 \times 100 \times 100$ réplicas de la celda unitaria de NP1/2 .

Sobre el denominado "voxel tumoral", se distribuyen aleatoriamente nano-partículas esféricas de oro (GNP) de radio (r) y concentración (C) constantes, definidos en los intervalos: $r = 1 - 20 \text{ nm}$ y $C = 5 - 25 \text{ mg/ml}$ respectivamente.

El haz de radiación se modela como un campo abierto de protones monoenergéticos que cubre todo el "voxel tumoral". La energía del haz de protones se varía entre 1keV y 200keV . Rango de energía en el cual el poder de frenado y por consiguiente la pérdida de energía por unidad de recorrido es máxima, como se muestra en la figura 4-3.

6.2. Estimación de la energía depositada

En la gráfica 6-2 se presentan los resultados de estimación de la energía depositada promedio sobre el elemento de volumen tumoral para diferentes concentraciones de nano-partículas de oro (GNP). Comparando los escenarios de administración de nano-partículas (5 - 25 mg/ml de oro en agua) respecto al escenario de control (0 mg/ml de oro en agua) se encuentran diferencias absolutas de la energía depositada ΔE_{dep} en el rango de -1 a 8 keV para protones incidentes de energía cinética E_0 entre 10 keV y 200 keV. De igual manera, se identifica que para el caso de protones incidentes con energía ≈ 100 keV la energía depositada y por lo tanto la dosis absorbida en el volumen tumoral disminuye en función de la concentración de nano-partículas de oro en el agua.

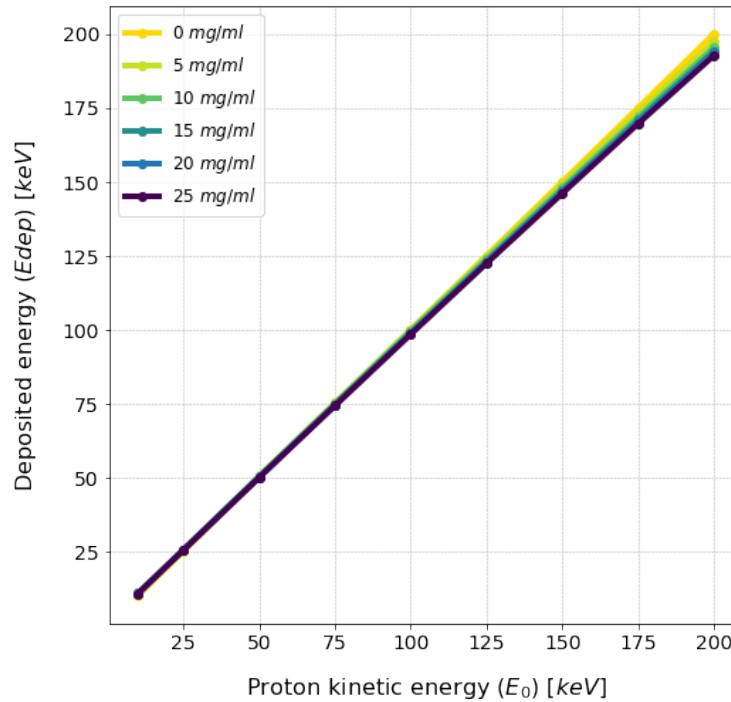


Figura 6-2: Energía depositada sobre el elemento de volumen tumoral, para el caso de protones incidentes con energías entre 10 keV - 200 keV. El tamaño de la nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm.

Correspondientemente, en la figura 6-3 se presentan las diferencias relativas de energía depositada entre los escenarios con y sin nano-partículas:

$$\text{Diferencia relativa de energía depositada} = \frac{\Delta E_{dep_c}(E_0)}{E_{dep_0}(E_0)} := \frac{E_{dep_c}(E_0) - E_{dep_0}(E_0)}{E_{dep_0}(E_0)} \quad (6-1)$$

donde c es la concentración de nano-partículas de oro en el medio acuoso y E_{dep_c} es el valor de energía depositada por un haz de protones de energía cinética inicial E_0 que interactúa en un medio de agua con una concentración c de nano-partículas de oro.

6.3. Estimación de la longitud de la trayectoria recorrida por los protones

Al respecto se observa que, para el caso de protones incidentes de energía $\lesssim 60$ keV la energía depositada puede incrementar hasta un 8%, en contraste, para protones de energía $\gtrsim 100$ keV la energía depositada disminuye hasta en un -4%.

Las diferencias negativas en la deposición de energía total se debe a que las nano-partículas actúan como moderadores del haz de protones, de manera que parte de la energía de los protones es cedida en cada colisión con los electrones o núcleos de la nano-partícula. A su vez algunos electrones secundarios son liberados al medio material entregando energía de manera local. Sin embargo, para protones con energía cinética $\gtrsim 100$ keV la contribución global de la energía depositada por secundarios es menor que la energía pérdida por interacción de los protones con las nano-partículas.

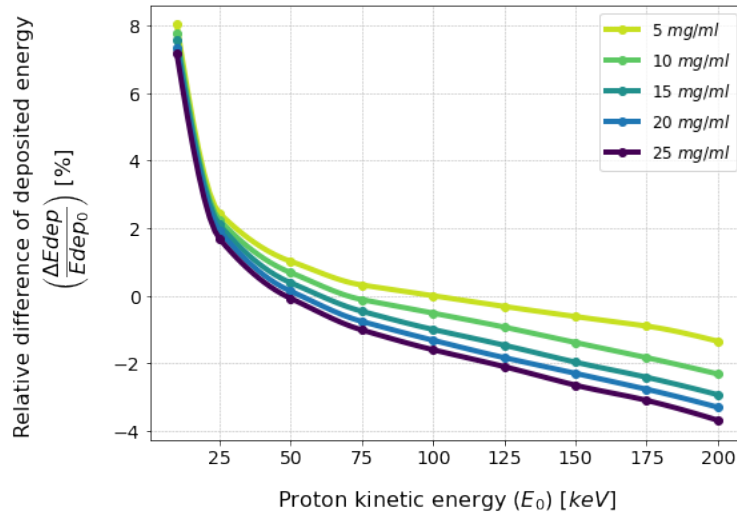


Figura 6-3: Diferencias relativas de energía depositada y dosis absorbida en el volumen tumoral, para la irradiación con protones de energías entre 10 y 200 keV. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm

6.3. Estimación de la longitud de la trayectoria recorrida por los protones

Para la estimación de la longitud de la trayectoria de los protones en el volumen tumoral, se incluyó en NP1/2 una clase de usuario derivada de la clase abstracta *G4SteepingAction* de Geant4. Utilizando esta clase, para cada paso o elemento de la trayectoria de los protones en el agua se registró la longitud del paso en una variable *G4Accumulable*, que luego se guardó en un archivo log de ejecución de la simulación.

En la figura 6-4 se presenta la estimación del promedio de la longitud de la trayectoria recorrida por los protones en el volumen tumoral. Nótese que para todos los casos (energía del protón incidente K_0 entre 10 y 200 keV) la longitud del camino recorrido disminuye en función del incremento en la concentración de nano-partículas de oro.

6.3. Estimación de la longitud de la trayectoria recorrida por los protones

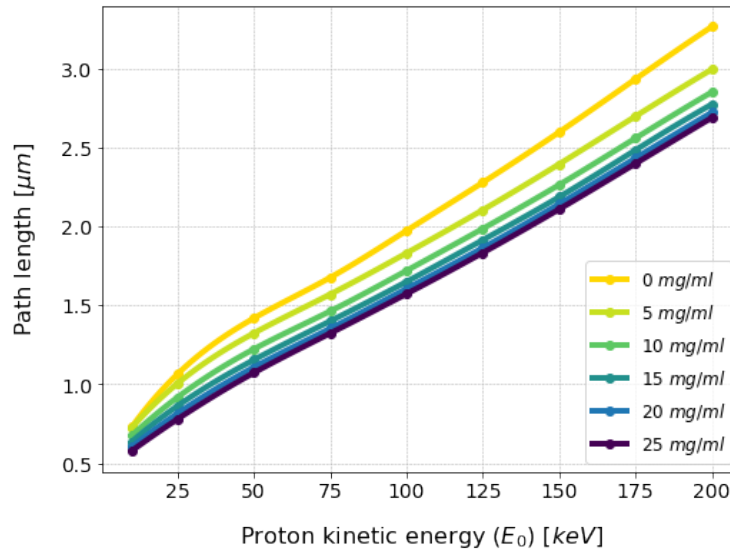


Figura 6-4: Longitud de la trayectoria recorrida por protones incidentes con energías entre 10 keV - 200 keV durante la interacción sobre el elemento de volumen tumoral. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm

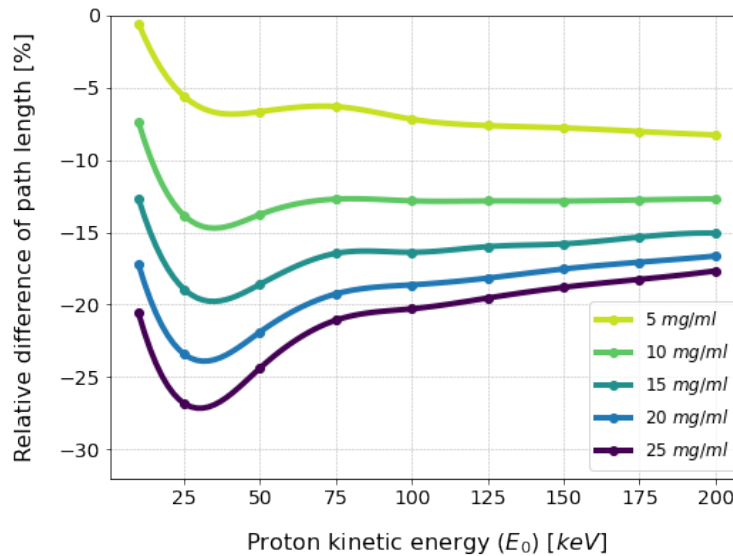


Figura 6-5: Diferencias relativas de la longitud de la trayectoria de los protones en los escenarios de administración de GNP (5 - 25 mg/ml de oro en agua) respecto al escenario de control (0 mg/ml de oro en agua). El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm. En la gráfica se observa que la longitud promedio de la trayectoria de los protones cuando en el medio hay nano-partículas de oro se reduce entre hasta en el 27% para el caso de protones de baja energía ≈ 60 keV.

En la figura 6-5 se presenta la diferencia relativa en la longitud de la trayectoria recorrida por los

6.4. Estimación del LET promedio

protones cuando en el medio material hay diferentes concentraciones nanopartículas de oro. En la gráfica se observa que la longitud promedio de la trayectoria de los protones cuando en el medio hay nano-partículas de oro se reduce entre hasta en el 27 % para el caso de protones de baja energía ≈ 60 keV. Este resultado es beneficioso para la optimización de la protonterapia objeto del presente estudio, debido a que la disminución de la trayectoria recorrida por los protones contribuye al aumento del LET y a su vez a la concentración del deposito de energía por unidad de volumen, es decir contribuye al aumento de la dosis absorbida en el medio.

6.4. Estimación del LET promedio

En esta sección se presenta el LET promedio de los protones a lo largo de su trayectoria en el elemento de volumen tumoral. En las figuras 6-6 y 6-7 se observa un comportamiento muy interesante del LET: A medida que se incrementa la concentración de nano-partículas en el volumen tumoral, la energía total transferida por los protones disminuye, figura 6-3; sin embargo, debido a la reducción del camino o trayectoria que los protones recorren en el volumen, figura 6-5, se presenta un incremento neto de la transferencia de energía promedio por unidad de recorrido, como se muestra en la figura 6-6.

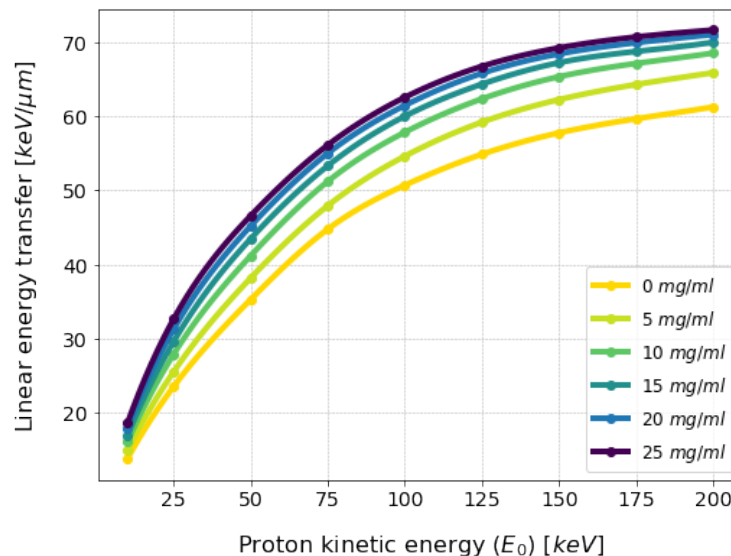


Figura 6-6: Valor promedio del LET de protones en interacción con el elemento de volumen tumoral. El tamaño de nano-partícula se ha dejado constante en $r = 10$ nm.

Cómo se observa en la figura 6-7, para protones de baja energía del orden de 60 KeV se alcanzan incrementos entre el 7% y el 38% para concentraciones de nano-partículas de oro entre 5 mg/ml y 25 mg/ml respectivamente. Aún más interesante, nótese que para todo el rango de energía analizado el LET promedio de los protones aumenta en función de la concentración de nano-partículas lo que implica a nivel macroscópico que la energía depositada por el haz de radiación se concentra en un volumen más pequeño. En otras palabras, este resultado muestra que la presencia de nano-partículas de oro en el medio material potencialmente mejora la terapia con protones debido a que se aumenta la dosis absorbida en el volumen tumoral manteniendo constante la dosis de entrada en tejido sano.

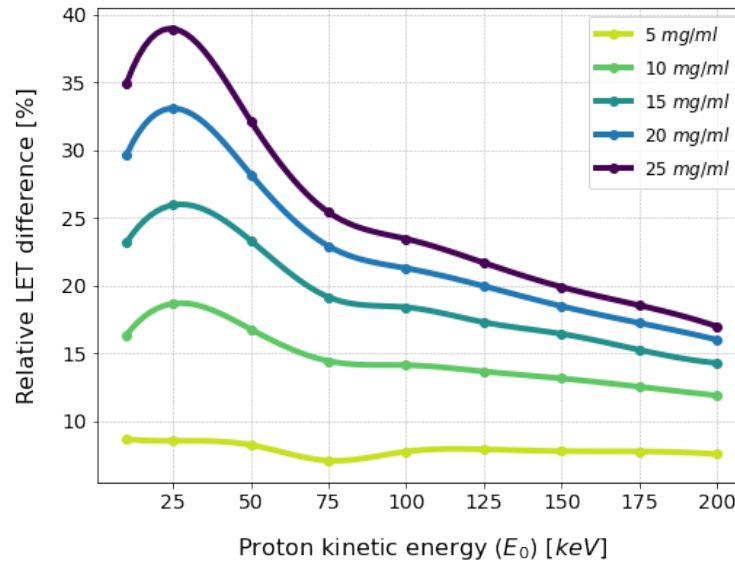


Figura 6-7: Incremento relativo de la transferencia lineal de energía en escenarios con y sin nano-partículas de oro como sensibilizadores. Nótese que para todo el rango de energía analizado el LET promedio de los protones aumenta en función de la concentración de nano-partículas lo que implica a nivel macroscópico que la dosis absorbida aumenta en beneficio de la terapia.

Es importante resaltar que, la protonterapia se realiza con haces de energía inicial en el rango de 50 MeV a 250 MeV. Estos el valores de energía inicial son definidos en función de la profundidad del volumen de tratamiento con el objetivo de localizar el pico de Bragg sobre este volumen. Sin embargo, independientemente la energía inicial, los protones entregan el máximo de dosis al final de su recorrido cuando la energía cinética de los protones es del orden de 100 keV.

6.5. Tamaño de la nano-partícula

Se realiza un estudio variando el tamaño de la nano-partícula para encontrar su valor óptimo, para este fin se evalúa el incremento relativo del LET promedio de los protones en función del tamaño de la nano-partícula. En este caso la energía del protón incidente se ha definido en un valor igual a 100 keV. los demás parámetros de la simulación permanecen constantes. Se presentan los resultados en la figura 6-8.

6.5. Tamaño de la nano-partícula

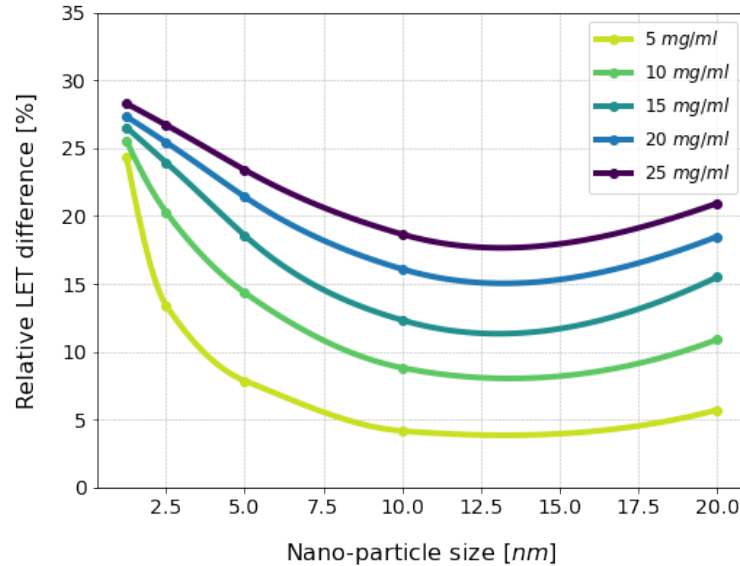


Figura 6-8: Incremento relativo de la transferencia lineal de energía en escenarios con y sin nano-partículas de oro como sensibilizadores.

Nótese de la figura 6-8 qué, para el caso de protones de baja energía (~ 100 keV) el efecto del incremento en la transferencia lineal de energía (LET) alcanzado para un mismo valor de concentración de oro en agua puede incluso mejorar cuando las nano-partículas de oro tienen tamaños del orden de 1 nm.

Este comportamiento se debe a dos procesos que se dan en simultáneo, por una parte tamaños más pequeños de las nano-partículas permiten que los electrones secundarios liberados por procesos de ionización logren salir con mayor facilidad de la nano-partícula. Por otra parte, la moderación del haz de protones a partir de la interacción con volúmenes más pequeños de las nano-partículas reduce la contribución de total de la energía perdida en la interacción con los electrones atómicos o núcleos de oro y aumenta la contribución de la energía depositada en el volumen tumoral.

7. Conclusiones y perspectivas futuras

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo, se evidencia que el uso potencial de nano-partículas de oro como radio-sensibilizadores en la terapia con protones, tiene fundamento en la ocurrencia de dos procesos físicos que se dan en simultáneo durante la entrega del tratamiento:

- Los protones al interactuar con las nano-partículas que se encuentran en el medio tumoral, liberan electrones secundarios por procesos de ionización. Estos electrones de baja energía y por lo tanto de rango corto, incrementan la dosis local alrededor de las nano-partículas y correspondientemente contribuyen al tratamiento. Se han estimado incrementos de dosis hasta del 55 % hasta 1 μm radial a la nano-partícula de oro.
- Las nano-partículas actúan como moderadores de los protones, haciendo que se ralenticen y alcancen la región de máxima entrega de dosis, o pico de Bragg, en un recorrido más corto. Como resultado la energía depositada por el haz de protones se concentra en un volumen más pequeño y por lo tanto se incrementa la dosis absorbida. Se han observado incrementos relativos del LET promedio hasta del 38 % para una distribución aleatoria de nano-partículas de oro de 10 nm de radio y concentración de 25 mg/ml de oro en agua, como consecuencia se evidencian incrementos de la dosis absorbida hasta del 10 %.

Adicionalmente, en este trabajo fueron analizados dos parámetros relevantes para la optimización de la protonterapia mediante el uso de nano-partículas de oro:

- Se ha observado que a mayor concentración de las nano-partículas de oro en el medio tumoral se mejora el efecto de incremento de la dosis absorbida. Se reconoce que el valor óptimo de concentración de nano-partículas depende de aspectos biológicos asociados a la toxicidad del oro en medio, que no están dentro del alcance de este trabajo.
- Se identifica que a menor tamaño de las nano-partículas de oro se mejora el efecto de incremento de dosis en el volumen tumoral principalmente debido a que la moderación del haz de protones a partir de la interacción con volúmenes más pequeños de las nano-partículas reduce la contribución de total de la energía perdida en la interacción con los electrones atómicos o núcleos de oro y aumenta la contribución de la energía depositada en el volumen tumoral.

En el marco del desarrollo de esta técnica, se ha generado una dinámica científica activa donde múltiples profesionales de las áreas de: Física, biología, química, medicina y TI, trabajan de manera coordinada. En específico este trabajo permitirá diseñar mejores experimentos y optimizar los recursos durante la ejecución de las actividades del proyecto "Determinación de perfiles metabolómicos de radio-sensibilidad y optimización de la radioterapia usando nano-partículas en tumores tiroideos y glioma: un enfoque traslacional" ejecutado de manera conjunta entre la Universidad el Rosario, la Universidad ECCI y el Servicio Geológico Colombiano, tomando como base los resultados encontrados sobre las características

7. Conclusiones y perspectivas futuras

de tamaño y concentración de nano-partículas que aquí fueron evaluados.

Finalmente, se espera continuar la presente investigación con la implementación, en una próxima etapa, de un código para postprocesamiento de los resultados de dosis y LET obtenidos con NP1/2. Este código implementará el modelo radiobiológico conocido como Modelo de Efecto Local (LEM por sus siglas en inglés), para así: Cuantificar la mejora en la respuesta biológica de la protonterapia optimizada con nano-partículas de oro, simular maniqués matemáticos y antropomórficos. Todos los productos de la investigación presente y futura: Resultados, código fuente de la simulación Geant4, código de análisis de datos serán publicados en el repositorio de libre acceso ubicado en la dirección: <https://github.com/acsevillam/NP1>.

Bibliografía

- [1] *Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy*. Number 461 in Technical Reports Series. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Vienna, 2008.
- [2] Pedro Andreo, David T. Burns, Alan E. Nahum, Jan Seuntjens, and Frank Herbert Attix. *Fundamentals of ionizing radiation dosimetry - Pedro Andreo*.
- [3] Chafika Belamri, Anis Samy Amine Dib, and Ahmed H. Belbachir. Monte Carlo simulation of proton therapy using bio-nanomaterials. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 15(3):290–295, 2016.
- [4] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker, and J. Chang. Stopping-Power Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions. *NIST Standard Reference Database 124*, 2017.
- [5] John C Blasko, Peter D Grimm, John E Sylsvester, and William Cavanagh. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 57(3):273–278, dec 2000.
- [6] Göran Borghede, Hans Hedelin, Sten Holmäng, Karl Axel Johansson, Frank Aldenborg, Silas Pettersson, Göran Sernbo, Arne Wallgren, and Claes Mercke. Combined treatment with temporary short-term high dose rate Iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 44(3):237–244, sep 1997.
- [7] Mark J. Carvlin. *An Introduction to Radiobiology*, 1991.
- [8] Sang Hyun Cho. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: A preliminary Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*, 50(15), 2005.
- [9] Leo Y.T. Chou and Warren C.W. Chan. Fluorescence-Tagged Gold Nanoparticles for Rapidly Characterizing the Size-Dependent Biodistribution in Tumor Models. *Advanced Healthcare Materials*, 1(6):714–721, 2012.
- [10] Michael Chuong, Shahed N. Badiyan, Man Yam, Zuofeng Li, Katja Langen, William Regine, Christopher Morris, James Snider, Minesh Mehta, Soon Huh, Michael Rutenberg, and Romaine C. Nichols. Pencil beam scanning versus passively scattered proton therapy for unresectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 9(4):687–693, 2018.
- [11] Michael Dattoli, Kent Wallner, Richard Sorace, John Koval, Jennifer Cash, Rudolph Acosta, Charles Brown, James Etheridge, Michael Binder, Richard Brunelle, Novelle Kirwan, Servando Sanchez, Douglas Stein, and Stuart Wasserman. 103Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 35(5):875–879, jul 1996.

Bibliografía

- [12] Rémi Dendale, Livia Lumbroso-Le Rouic, Georges Noel, Loïc Feuvret, Christine Levy, Sabine De-lacroix, Anne Meyer, Catherine Nauraye, Alejandro Mazal, Hamid Mammar, Paul Garcia, François D'Hermies, Eric Frau, Corine Plancher, Bernard Asselain, Pierre Schlienger, Jean Jacques Mazeron, and Laurence Desjardins. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut–Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 65(3):780–787, jul 2006.
- [13] Michael Dickson and Jean Paul Gagnon. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(5):417–429, 2004.
- [14] Richard P. Feynman. There's Plenty of Room at the Bottom. In *Engineering Science*, pages 22–36. 1960.
- [15] Jonas Fontenot, Phillip Taddei, Yuanshui Zheng, Dragan Mirkovic, Thomas Jordan, and Wayne Newhauser. Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 53(6):1677–1688, 2008.
- [16] Evangelos S. Gragoudas. Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas. *Archives of Ophthalmology*, 100(6):928, jun 1982.
- [17] James F. Hainfeld, F. Avraham Dilmanian, Zhong Zhong, Daniel N. Slatkin, John A. Kalef-Ezra, and Henry M. Smilowitz. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Physics in Medicine and Biology*, 55(11):3045–3059, jun 2010.
- [18] Hooshang Nikjoo, Shuzo Uehara, and Dimitris Emfietzoglou. *Interaction of Radiation with Matter*. 2012.
- [19] R N Kjellberg, W H Sweet, W M Preston, and A M Koehler. The bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors. *Transactions of the American Neurological Association (U.S.)*.
- [20] R.N. Kjellberg, A.M. Koehler, W.M. Preston, and W.H. Sweet. Stereotaxic Instrument for Use with the Bragg Peak of a Proton Beam. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 22(3-5):183–189, 1962.
- [21] Gennadii I. Klenov and Vladimir S. Khoroshkov. Hadron therapy: history, status, prospects. *Physics-Uspokhi*, 59(8):807–825, aug 2016.
- [22] A. M. Koehler, R. J. Schneider, and J. M. Sisterson. Flattening of proton dose distributions for large field radiotherapy. *Medical Physics*, 4(4):297–301, 1977.
- [23] Sophie Laurent, Delphine Forge, Marc Port, Alain Roch, Caroline Robic, Luce Vander Elst, and Robert N. Muller. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chemical Reviews*, 108(6):2064–2110, jun 2008.
- [24] William R. Leo and David G. Haase. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, volume 58. 1990.

- [25] Michael K.K. Leung, James C.L. Chow, B. Devika Chithrani, Martin J.G. Lee, Barbara Oms, and David A. Jaffray. Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production. *Medical Physics*, 38(2):624–631, 2011.
- [26] M. P. Little. Risks associated with ionizing radiation. *British Medical Bulletin*, 68:259–275, 2003.
- [27] A. J. Lomax, T. Boehringer, A. Coray, E. Egger, G. Goitein, M. Grossmann, P. Juelke, S. Lin, E. Pedroni, B. Rohrer, W. Roser, B. Rossi, B. Siegenthaler, O. Stadelmann, H. Stauble, C. Vetter, and L. Wissler. Intensity modulated proton therapy: A clinical example. *Medical Physics*, 28(3):317–324, 2001.
- [28] Anthony John Lomax, Michael Goitein, and Judy Adams. Intensity modulation in radiotherapy: Photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiotherapy and Oncology*, 66(1):11–18, 2003.
- [29] Antony J. Lomax, Laura Cella, Damien Weber, John M. Kurtz, and Raymond Miralbell. Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 55(3):785–792, mar 2003.
- [30] B. Ludewigt, J. Siebers, D. Lesyna, D. Miller, J. Nusbaum, J. Slater, J. Johannung, and J. Miranda. A prototype beam delivery system for the proton medical accelerator at Loma Linda. *Medical Physics*, 18(6):1093–1099, 1991.
- [31] D. M. Herold, I. J. Das, C. C. Stobbe,. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. *International Journal of Radiation Biology*, 76(10):1357–1364, jan 2000.
- [32] Shannon M. MacDonald, Sairos Safai, Alexei Trofimov, John Wolfgang, Barbara Fullerton, Beow Y. Yeap, Thomas Bortfeld, Nancy J. Tarbell, and Torunn Yock. Proton Radiotherapy for Childhood Ependymoma: Initial Clinical Outcomes and Dose Comparisons. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 71(4):979–986, jul 2008.
- [33] I. Martínez-Rovira and Y. Prezado. Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles. *Medical Physics*, 42(11):6703–6710, 2015.
- [34] Priyabrata Mukherjee, Resham Bhattacharya, Ping Wang, Ling Wang, Sujit Basu, Janice A. Nagy, Anthony Atala, Debabrata Mukhopadhyay, and Shay Soker. Antiangiogenic properties of gold nanoparticles. *Clinical Cancer Research*, 11(9):3530–3534, 2005.
- [35] Harald Paganetti. Proton therapy physics. *Proton Therapy Physics. Series: Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, ISBN: 978-1-4398-3644-6. CRC Press, Edited by Harald Paganetti*, 12 2011.
- [36] Yu Pan, Annika Leifert, David Ruau, Sabine Neuss, Jörg Bornemann, Günter Schmid, Wolfgang Brandau, Ulrich Simon, and Willi Jahnen-Dechent. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small*, 5(18):2067–2076, 2009.

Bibliografía

- [37] Steven D. Perrault, Carl Walkey, Travis Jennings, Hans C. Fischer, and Warren C.W. Chan. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Letters*, 9(5):1909–1915, 2009.
- [38] Jerimy C. Polf, Lawrence F. Bronk, Wouter H.P. Driessen, Wadih Arap, Renata Pasqualini, and Michael Gillin. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles. *Applied Physics Letters*, 98(19):18–21, 2011.
- [39] James L. Robar, Silvia A. Riccio, and M. A. Martin. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media. *Physics in Medicine and Biology*, 47(14):305, jul 2002.
- [40] Macro Schippers. Beam Delivery Systems for Particle Therapy: Current Status and Recent Developments. *Proton and Carbon Ion Therapy*, 2:29–48, 2012.
- [41] Jan Schuemann, Ross Berbeco, Devika B. Chithrani, Sang Hyun Cho, Rajiv Kumar, Stephen J. McMahon, Srinivas Sridhar, and Sunil Krishnan. Roadmap to clinical use of gold nanoparticles for radiation sensitization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 94(1):189–205, 2016.
- [42] Antonio Brosed Serreta. *Fundamentos de Física Médica*.
- [43] W. H. St. Clair, J. A. Adams, M. Bues, B. C. Fullerton, Sean La Shell, H. M. Kooy, J. S. Loeffler, and N. J. Tarbell. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58(3):727–734, 2004.
- [44] Marloes Steneker, Antony Lomax, and Uwe Schneider. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 80(2):263–267, aug 2006.
- [45] Edward A. Sykes, Juan Chen, Gang Zheng, and Warren C.W. Chan. Investigating the impact of nanoparticle size on active and passive tumor targeting efficiency. *ACS Nano*, 8(6):5696–5706, 2014.
- [46] C. A. Tobias, J. H. Lawrence, J. L. Born, R. K. McCombs, J. E. Roberts, H. O. Anger, B. V.A. Low-Beer, and C. B. Huggins. Pituitary Irradiation with High-Energy Proton Beams A Preliminary Report. *Cancer Research*, 18(2):121–134, 1958.
- [47] H. N. Tran, M. Karamitros, V. N. Ivanchenko, S. Guatelli, S. McKinnon, K. Murakami, T. Sasaki, S. Okada, M. C. Bordage, Z. Francis, Z. El Bitar, M. A. Bernal, J. I. Shin, S. B. Lee, Ph Barberet, T. T. Tran, J. M.C. Brown, T. V. Nhan Hao, and S. Incerti. Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 373:126–139, 2016.

- [48] Alexei Trofimov, Paul L. Nguyen, John J. Coen, Karen P. Doppke, Robert J. Schneider, Judith A. Adams, Thomas R. Bortfeld, Anthony L. Zietman, Thomas F. DeLaney, and William U. Shipley. Radiotherapy Treatment of Early-Stage Prostate Cancer with IMRT and Protons: A Treatment Planning Comparison. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 69(2):444–453, oct 2007.
- [49] Dongxu Wang, Blake Dirksen, Daniel E. Hyer, John M. Buatti, Arshin Sheybani, Eric Dinges, Nicole Felderman, Mindi Tennapel, John E. Bayouth, and Ryan T. Flynn. Impact of spot size on plan quality of spot scanning proton radiosurgery for peripheral brain lesions. *Medical Physics*, 41(12):1–10, 2014.
- [50] Liming Wang, Ying Liu, Wei Li, Xiumei Jiang, Yinglu Ji, Xiaochun Wu, Ligeng Xu, Yang Qiu, Kai Zhao, Taotao Wei, Yufeng Li, Yuliang Zhao, and Chunying Chen. Selective targeting of gold nanorods at the mitochondria of cancer cells: Implications for cancer therapy. *Nano Letters*, 11(2):772–780, 2011.
- [51] R. R. WILSON. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5):487–491, 1946.