

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL

Unidad Monterrey.

# Determinación de la letalidad a nivel celular de la Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste.

Tesis que presenta

**I.B. José Adrián Coral Góngora**

para obtener el Grado de

**Maestro en Ciencias**

en la Especialidad de

**Ingeniería y Física Biomédicas**

Director de la Tesis

**Dr. Héctor M. Garnica Garza**

# Agradecimientos

Quiero agradecer:

A mi asesor, el Dr. Héctor Garnica, por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por su mentoría en los cursos de Física de radiaciones y radioterapia, y por todo su apoyo y asesoramiento durante el desarrollo de esta tesis.

A mis sinodales, la Dra. Roxana Gutiérrez y el Dr. Rafael Guzmán, por sus valiosos comentarios y observaciones en cada una de las presentaciones de avances.

Al CONACyT, por el apoyo económico brindado durante mi estancia en la Maestría.

A mis compañeros de generación, Victoria, Juan, Ramsés, Tomás, Alejandra, Trini, Armando, Jesús, Hanna, Misael; que me ofrecieron su ayuda y amistad durante estos dos años.

A mis compañeros de laboratorio, Simón, Daniel, Norman, Óscar; por compartir gratas experiencias.

A todos los profesores y estudiantes así como a todo el personal administrativo y de intendencia del CINVESTAV-MONTERREY, por compartir sus conocimientos y brindarme asesoría además de facilitarme la estancia en la ciudad.

A Dios, mi familia y amigos. Para sí, para todos.

*A mis padres, hermano y tía, los incondicionales.*

*Por su compañía, paciencia y amor.*

**J.A.C.G.**

# Resumen

La radioterapia mediada por agentes de contraste (RMAC) es una técnica alternativa en radioterapia que utiliza una solución de elementos con alto número atómico como el yodo y el gadolinio, conocidos como agentes de contraste en radiología. Esta técnica consiste en administrar los agentes de contraste en el tumor seguido de irradiación con rayos-X de energías en el orden de 50 a 220 keV, ya que a estas energías hay una mayor absorción fotoeléctrica y se incrementa la producción de electrones secundarios, responsables de interactuar con el tejido biológico y mejorar la radiación impartida. Recientemente se ha propuesto emplear agentes de contraste a base de nanopartículas de oro, bismuto, plata o platino con el fin de investigar tanto teórica como experimentalmente sus propiedades de radiosensibilización y justificar los ensayos clínicos. Sin embargo, poco se ha investigado sobre cuantificar qué tan letal sería la RMAC por medio de conceptos de Microdosimetría utilizando soluciones de estos elementos.

El objetivo de este trabajo es determinar la letalidad celular de los tratamientos RMAC con nanopartículas de oro, gadolinio y bismuto. Para esto se empleó un modelo celular voxelizado obtenido de microscopía confocal y un conjunto de nanopartículas de alto número atómico distribuidas alrededor de la célula, simulando por medio de métodos Monte Carlo la radiación con un espectro de rayos-X de 220 kVp sobre la célula rodeada por una solución de nanopartículas de oro, gadolinio y bismuto. Se calcularon las funciones de distribución microdosimétricas y la transferencia lineal de energía (LET) para determinar el efecto en la letalidad de la radiación resultante que provoca la presencia y/o ausencia de nanopartículas sobre las estructuras celulares. En general, se reportaron incrementos de LET en presencia de las nanopartículas por arriba del 100 % en comparación al caso de referencia y el factor de calidad alcanzó un valor de hasta 3. Además, con una concentración de 5.0 mg-Bi/g-H<sub>2</sub>O se obtuvieron los mayores incrementos de LET respecto al caso de referencia en núcleo y citoplasma. Sin embargo, a una concentración menor de oro, 0.5 mg-Au/g-H<sub>2</sub>O, se alcanzaron incrementos muy similares.

# Abstract

Contrast-enhanced radiation therapy (CERT) is an alternative radiotherapy technique that uses a solution of elements with high atomic number as iodine and gadolinium, known as contrast agents in radiology. This technique consists of introducing the contrast agents into the tumor followed by irradiation with X-rays of energies in the range of 50 to 220 keV, since at these energies there is a greater photoelectric absorption and the production of secondary electrons, which are responsible to interact with the biologic tissue and enhance the imparted radiation, is increased. Recently, it has been proposed to use contrast agents based on gold, bismuth, silver or platinum nanoparticles in order to investigate their theoretically and experimentally radiosensitizing properties and justify clinical trials. However, a very few research has been done on quantifying how lethal the CERT would be by means of microdosimetry concepts using solutions of these elements.

The aim of this work is to determine the cellular lethality of CERT treatments with gold, gadolinium and bismuth nanoparticles. For this, a voxelised cell model obtained from confocal microscopy and a set of high atomic number nanoparticles distributed around the cell were used, simulating by Monte Carlo methods the radiation with an X-ray spectrum of 220 kVp on the cell surrounded by a solution of gold, gadolinium and bismuth nanoparticles. Microdosimetric distribution functions and the linear energy transfer (LET) were calculated to determine the effect on the resulting radiation lethality caused by the presence and/or absence of nanoparticles on cellular structures. In general, LET increments were reported in the presence of the nanoparticles above up 100 % compared to the reference case and the quality factor reached a value of up to 3. In addition, with a concentration of 5.0 mg Bi/g-H<sub>2</sub>O the greatest increment in LET were obtained with respect to the reference case in the nucleus and cytoplasm. However, at a lower concentration of gold, 0.5 mg Au/g-H<sub>2</sub>O, very similar increment were achieved.

# Abreviaturas

<b>NPs</b>	Nanopartículas
<b>AuNPs</b>	Nanopartículas de oro
<b>GdNPs</b>	Nanopartículas de gadolinio
<b>BiNPs</b>	Nanopartículas de bismuto
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RMAC</b>	Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste
<b>IGRT</b>	Radioterapia Guiada por Imágenes
<b>IMRT</b>	Radioterapia de Intensidad Modulada
<b>SBRT</b>	Radioterapia Estereotáctica de Cuerpo
<b>WBRT</b>	Radioterapia Total del Cerebro
<b>MRI</b>	Imágenes por Resonancia Magnética
<b>CT</b>	Tomografía Computarizada
<b>ICRU</b>	Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas
<b>ICRP</b>	Comisión Internacional de Protección Radiológica
<b>LET</b>	Transferencia Lineal de Energía
<b>RBE</b>	Efectividad Biológica Relativa
<b>OER</b>	Factor de Potenciación del Oxígeno
$\bar{y}_D$	Energía Lineal Promedio de la Dosis
$\bar{Q}$	Factor de calidad promedio
<b>MC</b>	Monte Carlo
<b>PENELOPE</b>	Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons

# Índice general

Índice de figuras	VIII
Índice de tablas	XI
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Antecedentes . . . . .	3
1.2. Justificación . . . . .	9
1.3. Planteamiento del problema . . . . .	10
1.4. Hipótesis . . . . .	11
1.5. Objetivos . . . . .	11
1.5.1. Objetivo general . . . . .	11
1.5.2. Objetivos específicos . . . . .	11
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>12</b>
2.1. Fundamentos de Física de Radiaciones . . . . .	12
2.1.1. Radiación Ionizante . . . . .	12
2.1.2. Interacción de los rayos-X con la materia . . . . .	13
2.1.3. Dosimetría de radiaciones ionizantes . . . . .	18
2.2. Fundamentos de radiobiología . . . . .	19
2.2.1. Transferencia Lineal de Energía . . . . .	19
2.2.2. Efectividad biológica relativa . . . . .	21
2.2.3. Factor de calidad . . . . .	21
2.2.4. Efectos radiobiológicos y lesiones radioinducidas. . . . .	23

2.3. Fundamentos de Microdosimetría . . . . .	27
2.3.1. Cantidades microdosimétricas estocásticas . . . . .	29
2.3.2. Distribuciones microdosimétricas . . . . .	32
2.4. Fundamentos del Método Monte Carlo . . . . .	37
2.4.1. Generación de números aleatorios . . . . .	37
2.4.2. El método Monte Carlo para el transporte de radiación . . . . .	38
2.4.3. Código MC PENELOPE . . . . .	39
2.5. Fundamentos del modelo celular voxelizado. . . . .	40
2.6. Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste . . . . .	42
<b>3. Materiales y métodos</b>	<b>46</b>
3.1. Cálculo de las funciones de distribución $f(y)$ en geometrías de referencia . . . . .	46
3.2. Cuantificación del efecto de la presencia de una nanopartícula de alto número atómico sobre $f(y)$ . . . . .	47
3.3. Modelo celular voxelizado . . . . .	48
3.4. Cálculo de las funciones de distribución $f(y)$ en geometrías celulares . . . . .	48
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>51</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>70</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>71</b>



# Índice de figuras

1.1. Radiografías de patas traseras de ratones antes y después de ser inyectados con AuNPs. . . . .	4
2.1. Efecto fotoeléctrico y emisión Auger. . . . .	14
2.2. Efecto Compton. . . . .	15
2.3. Otros mecanismos de interacción de los rayos-X con la materia. . . . .	16
2.4. Coeficientes de atenuación másico del Oro y Agua. . . . .	17
2.5. Clasificación de la radiación ionizante. . . . .	20
2.6. Curva de RBE en función de LET. . . . .	21
2.7. Acción directa e indirecta de la radiación ionizante. . . . .	24
2.8. LET óptimo para producir daño al ADN. . . . .	25
2.9. Posibles trayectorias de una partícula cargada. . . . .	28
2.10. Clasificación de eventos. . . . .	29
2.11. Micro-región de volumen esférico empleado en Microdosimetría. . . . .	31
2.12. Función de densidad. . . . .	33
2.13. Muestreo aleatorio de una distribución $F(x)$ usando el método de transformación inversa. . . . .	38
2.14. Imágenes de una sola célula HaCaT obtenida por microscopía confocal. . . . .	41
2.15. Perfil del estereograma de los fantomas celulares de Wang y cols., tomado a lo largo del plano vertical de la imagen sobre el eje X. . . . .	41
2.16. Gráfica de los coeficientes de atenuación másico de oro, tejido suave y hueso cortical en función de la energía. . . . .	43
2.17. Comparativa de tamaños y formas de NPs que han sido empleadas en la literatura. . . . .	43

2.18. Prototipo de sistema de radioterapia guiada por imágenes modificado para ser implementado en tratamientos con RMAC. . . . .	45
3.1. Representación esquemática para el cálculo estándar de la función $f(y)$ . . . .	47
3.2. Corte 2D del modelo celular de Wang y cols. En verde: citoplasma, y en amarillo: núcleo. . . . .	48
3.3. Modelo representativo de la irradiación de la célula voxelizada aplicando una concentración de NPs. . . . .	49
3.4. Acumulación de AuNPs en lisosomas citoplasmáticos. . . . .	49
3.5. Espectro de la distribución de energía de un haz de rayos-X de 220 kVp filtrado por 2 mm de Cu. . . . .	50
4.1. Espectros microdosimétricos para casos de referencia, en (a) 60 keV y en (b) 100 keV (Línea color negro para $r = 0 \mu\text{m}$ ). . . . .	51
4.2. Espectros microdosimétricos $\log y$ vs $y \cdot f(y)$ para NPs de 50 y 100 nm. . . .	53
4.3. Espectros microdosimétricos para NPs de 50 nm con $E=120$ keV en $r=0\mu\text{m}$ . . . .	55
4.4. Espectros microdosimétricos para NPs de 100 nm con $E=120$ keV en $r=0\mu\text{m}$ . . . .	56
4.5. Energía lineal media de dosis ( $\bar{y}_D$ ) para (a) NPs de 50 nm y (b) 100 nm con energías en el rango de 40 a 220 keV en $r=0\mu\text{m}$ . . . . .	59
4.6. Valores correspondientes a los factores de calidad promedio para cada energía y cada NP. . . . .	60
4.7. Espectro microdosimétrico correspondiente al núcleo y citoplasma en ausencia de NPs y empleando rayos-X de 220 kVp. . . . .	61
4.8. Espectros microdosimétricos de NPs con una concentración de 0.5 mg/g en el núcleo empleando rayos-X de 220 kVp. . . . .	63
4.9. Espectros microdosimétricos de NPs con una concentración de 0.5 mg/g en el citoplasma empleando rayos-X de 220 kVp. . . . .	63
4.10. Espectros microdosimétricos de NPs de 1.0 mg/g en el núcleo empleando rayos-X de 220 kVp. . . . .	64
4.11. Espectros microdosimétricos de NPs de 1.0 mg/g en el citoplasma empleando rayos-X de 220 kVp. . . . .	65
4.12. Espectros microdosimétricos de NPs 5.0 mg/g en el núcleo con rayos-X de 220 kVp. . . . .	66
4.13. Espectros microdosimétricos de NPs 5.0 mg/g en el citoplasma con rayos-X de 220 kVp. . . . .	66

4.14. Valores de $\bar{y}_D$ en citoplasma. . . . .	67
4.15. Valores para factores de calidad promedio en núcleo. . . . .	68
4.16. Valores para factores de calidad promedio en citoplasma. . . . .	69

# Índice de tablas

1.1. Ensayos clínicos con AuNPs. . . . .	6
2.1. Clasificación de los rayos-X por rangos de energía. . . . .	13
2.2. Valores de LET para diferentes tipos de radiación. . . . .	20
2.3. Valores aproximados de LET y RBE para algunos tipos de radiación. . . . .	22
2.4. Relación entre el factor de calidad y la transferencia lineal de energía. . . . .	22
2.5. Propiedades de algunos elementos de alto Z estudiados en RMAC. . . . .	42
4.1. Valores de la energía lineal media de frecuencia para nanopartículas de oro, bismuto y gadolinio de 50 y 100 nm en $r=0 \mu\text{m}$ . . . . .	54
4.2. Valores de $\bar{y}_F$ con $E=120 \text{ keV}$ y en $r=0 \mu\text{m}$ . . . . .	55
4.3. Valores de $\bar{y}_F$ con $E=120 \text{ keV}$ y en $r=0 \mu\text{m}$ . . . . .	56
4.4. Valores de la energía lineal media de dosis y su correspondiente factor de calidad para nanopartículas de oro, bismuto y gadolinio de 50 y 100 nm en $r=0 \mu\text{m}$ . . . . .	58
4.5. Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma en ausencia de NPs. . . . .	61
4.6. Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs con una concentración de $0.5 \text{ mg/g}$ . . . . .	62
4.7. Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs de $1.0 \text{ mg/g}$ . . . . .	64
4.8. Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs de $5.0 \text{ mg/g}$ . . . . .	65

# Capítulo 1

## Introducción

El cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte alrededor del mundo y, de acuerdo a estadísticas recientes, en las siguientes décadas la tendencia de incidencia seguirá en aumento [1]. En México, es la tercera causa de muerte solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. De acuerdo con estadísticas del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), en el año 2020 el porcentaje de todos los nuevos casos de cáncer en México lo lideró el de seno (15.3%), seguido de próstata (13.7%), colorrectal (7.6%), tiroides (5.7%), cervicouterino (4.8%), estómago (4.5%) y pulmón (3.9%) [2]. Este número de casos va en aumento en prácticamente todos los centros oncológicos del país, requiriendo un mayor número de personal médico, así como mayor infraestructura para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

La Radioterapia (RT) emplea radiaciones ionizantes y se utiliza para tratar tumores primarios, así como también para prevenir una reincidencia de cáncer después de haber removido el tumor principal quirúrgicamente. Puede administrarse de manera externa a través de un haz o de manera interna implantando una fuente de radiación como en braquiterapia. La radiación ionizante es altamente efectiva para matar células tumorales, sin embargo, el tejido sano circundante también se ve comprometido. Es por esta razón que el objetivo principal de la radioterapia es el de maximizar la dosis al tumor, pero manteniendo una dosis al tejido sano circundante tan baja como sea posible, minimizando así los efectos. Para lograr esto nuevas estrategias han sido investigadas generando técnicas modernas como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) o la Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT).

En este sentido, siguiendo con la investigación de nuevas técnicas en radioterapia para mejorar la calidad de la dosis absorbida, fue introducido el concepto de Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste (RMAC). Verhaegen y cols. fueron los primeros en utilizar

el término en inglés -contrast-enhanced radiation therapy (CERT)- para referirse a un tipo de técnica que pretende hacer uso de ciertos elementos químicos con alto número atómico, generalmente empleados como medios de contraste en radiología de diagnóstico para radiosensibilizar tumores, contribuyendo de manera importante con esta línea de investigación, que décadas antes era conocida como Fototerapia con rayos-X.

Desde entonces se han estudiado las potenciales aplicaciones de la RMAC empleando diferentes medios de contraste usados en clínica como son el yodo ( $Z=53$ ) y el gadolinio ( $Z=64$ ). Además se ha propuesto el uso de nanopartículas de oro ( $Z=79$ ) y de bismuto ( $Z=83$ ) en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*. Estas Nanopartículas (NPs) pueden usarse como radiosensibilizadores en radioterapia externa o como vehículos o transportadores para administrar radionúclidos terapéuticos en radioterapia interna. De manera particular, las Nanopartículas de oro (AuNPs) son las que más han sido estudiadas y están obteniendo cada vez más aceptación como agente radiosensibilizador, esto por su capacidad de mejorar los efectos de la radiación en el sitio objetivo debido a que aumentan la probabilidad de interacción fotoeléctrica [3]. En el laboratorio de rayos-X del CINVESTAV-Monterrey, a través de simulaciones Monte Carlo, se han realizado estudios evaluando la viabilidad de los tratamientos con RMAC empleando AuNPs, así como cálculos microdosimétricos de las mismas [4, 5].

En el campo de la radiobiología existe una cantidad denominada *Linear Energy Transfer*, que mide la energía promedio depositada por un haz de radiación en un sitio determinado, sus unidades son  $\text{keV}/\mu\text{m}$ . Esta cantidad es relevante en dosimetría y microdosimetría de radiaciones, ya que permite cuantificar la letalidad de los diferentes tipos de radiación empleadas en radioterapia. Los rayos-X de diagnóstico con voltaje máximo de 220 kVp producen un valor de LET alrededor de los  $3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ; por otro lado, partículas como los neutrones de 14 MeV producen un valor de LET de  $12\text{-}100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Se ha demostrado que con un valor mayor de LET y con la misma dosis, la letalidad es mayor. Es decir, radiaciones de bajo LET requieren un aumento de dosis para alcanzar el mismo efecto biológico deseado que en radiaciones de más alto LET.

En este proyecto, empleando simulación Monte Carlo (MC), un modelo voxelizado de una célula obtenido a partir de microscopía confocal y conceptos de Microdosimetría, se evaluó la letalidad a nivel celular de los tratamientos con RMAC. La energía lineal promedio y las funciones de distribución microdosimétricas fueron calculadas para determinar el efecto en la letalidad de la radiación resultante que provoca la presencia y/o ausencia de nanopartículas sobre las estructuras celulares, núcleo y citoplasma.

## 1.1. Antecedentes

La RT se ha empleado en el tratamiento contra el cáncer desde hace más de 100 años, poco tiempo después del descubrimiento de los rayos-X por Wilhelm Roentgen en 1895 y del radio por Marie Curie en 1898. Es utilizada para tratar tumores primarios, así como también para prevenir una reincidencia de cáncer después de haber removido el tumor principal quirúrgicamente. Originalmente el Radio-88 era usado como la fuente de radiación [6], pero luego de un siglo de avances, disponemos de unidades de Cobalto-60 y aceleradores lineales -sophisticadas máquinas capaces de emitir radiaciones ionizantes- que han permitido grandes avances en la precisión y administración de la dosis al tumor. Es por esto que la RT, junto con la quimioterapia y los procedimientos quirúrgicos, constituyen las principales estrategias de tratamiento contra el cáncer en la actualidad [7].

El reto principal de la RT es proporcionar un control tumoral destruyendo las células cancerosas, pero al mismo tiempo respetando el tejido sano circundante. Sin embargo, la dosis que llega a un tumor y al tejido sano normalmente no es selectiva, debido a que el coeficiente de absorción másico de rayos-X para tumor y tejido es muy similar. A fin de cumplir su objetivo, la RT ha avanzado significativamente en las últimas décadas, en parte debido al surgimiento de nuevas técnicas y tecnologías que incluyen: modulación de haces de radiación mediante un colimador multihojas (IMRT), RT guiada por imágenes (IGRT), robótica con más precisión, Radioterapia Estereotáctica de Cuerpo (SBRT), planificación mejorada del tratamiento asistido por computadora e hipofraccionamiento [8].

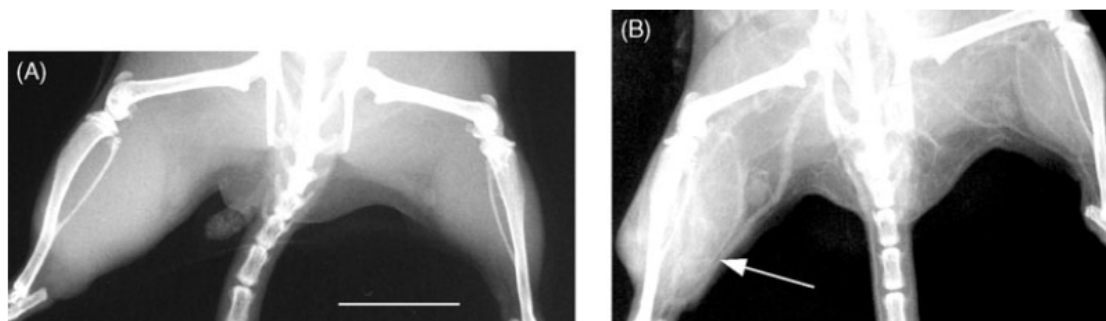
En ese sentido, técnicas alternativas como la RMAC han surgido para mejorar la selectividad entre tumores y tejido sano. Esta técnica propone la aplicación de NPs de elementos de alto número atómico ( $Z$ ) previo al proceso de irradiación con rayos-X en el orden de keV. Los elementos de alto  $Z$  tienen coeficientes de absorción más altos que los tejidos y, por lo tanto, pueden mejorar potencialmente el contraste entre las células sanas y células cancerosas si pueden administrarse preferentemente a los tumores. Además, se ha demostrado que cuando estas NPs se retienen en los tumores, esto conduce a una mejora en el control tumoral después de la radioterapia. Es por esta razón que se han denominado radiosensibilizadores, similares a los medicamentos (isótopos radiactivos) que sensibilizan las células a la radiación [9].

Con los avances que se han logrado en nanotecnología, la RMAC ha cobrado gran relevancia y se sigue investigando activamente como la técnica para mejorar la calidad terapéutica de la RT convencional. Desde que la técnica fue introducida, un gran número de trabajos se han desarrollado empleado NPs de diferentes materiales en procedimientos *in silico* (a través de simulaciones Monte Carlo), *in vitro* (irradiando células cancerosas) e *in vivo* (irradiando

modelos animales). Con la intención puesta en futuros ensayos clínicos en pacientes [10].

Se tiene registro de uno de los primeros trabajos en donde se empleó yodo -que históricamente se ha usado en imágenes por Tomografía Computarizada (CT) como medio de contraste- para radiosensibilizar un tumor, publicado en 1983 por Mello y cols. [11], en donde demostraron que la combinación de rayos-X de baja energía con la inyección de yodo es más eficaz para provocar la regresión de tumores cerebrales en ratones. Más tarde, en 1999, cuando la RMAC era llamada Fototerapia de rayos-X, Mesa y cols. [12] emplearon métodos Monte Carlo para simular el tratamiento de tumores cerebrales incorporando yodo y utilizando un escáner CT modificado (CTRx). Los resultados revelaron el efecto de la concentración de yodo en el tumor sobre la distribución de dosis. Además, realizaron una comparación con el tratamiento de radiocirugía estereotáctica de 10 MeV que mostró el potencial del tratamiento de CTRx y yodo en relación con los tratamientos convencionales. Para el año 2002, Robar y cols. [13] evaluaron la viabilidad de utilizar espectros de fotones en el orden de MeV para lograr una mejora en la dosis al tumor después de la administración de los medios de contraste, yodo y gadolinio.

Un par de años después, Hainfeld y cols. [14] fueron los primeros en realizar estudios in vivo en ratones, inyectando una alta concentración de AuNPs de 1.9nm de diámetro e irradiando durante unos minutos con rayos-X de 250 kVp (ver **Figura 1.1**). Al cabo de un año, la supervivencia con el tratamiento fue del 86 %, contra el 20 % solo con rayos-X y 0 % solo con la inyección de oro. Las AuNPs no mostraron aparente toxicidad y los ratones las fueron eliminando a través de los riñones. Este pionero uso de AuNPs en modelos animales despertó un gran interés por seguir investigando su potencial aplicación y el de otros materiales de alto-Z como agentes potenciadores de la radioterapia, tanto en modelos teóricos como experimentales.



**Figura 1.1:** Radiografías de patas traseras de ratones antes y después de ser inyectados con AuNPs. (A) Antes de la inyección. (B) 2 min. después de inyección intravenosa de 2.7 g Au/kg. La flecha señala un contraste significativo (blanco) del oro en la pierna con el tumor en comparación con la pierna contralateral sana [14].



Fue entonces que, tiempo después, en la publicación de Verhaegen y cols. [15] se definió el término *CERT* -que ahora trataremos como RMAC-, para el cual se estudiaron sus características dosimétricas y microdosimétricas para diferentes energías y concentraciones de los medios de contraste: yodo y gadolinio. Los valores de la energía lineal promedio calculados mostraron que los cambios en la calidad de radiación en las regiones marcadas con los medios de contraste fueron pequeños; siendo la diferencia máxima observada un valor 10 % más alto de la energía lineal promedio en presencia de una solución de yodo comparada con agua. Sin embargo, se concluyó que la RMAC en el orden de keV es una técnica prometedora, siempre que pueda administrarse de manera confiable el medio de contraste.

Garnica-Garza evaluó en 2009, a través de simulaciones Monte Carlo, las distribuciones de dosis absorbidas para RMAC utilizando concentraciones de AuNPs en el rango de 7-10 mg-Au por gramo de tejido para tumores profundos en un tratamiento de cáncer de próstata. Se encontró que siempre que se utilice una técnica de rotación, se obtienen distribuciones de dosis aceptables para el tumor, piel, pared rectal, vejiga, cabezas femorales y huesos pélvicos para un espectro de rayos-X con energías en el rango de 80-200 keV y para concentraciones uniformes, aunque diferentes, de oro en el tumor y el tejido circundante [4]. Desde entonces ha estudiado diferentes consideraciones para planes de tratamiento y optimización de RMAC para tumor cerebral y cáncer de próstata. En 2012, usando simulación Monte Carlo, demostró que tanto la Energía Lineal Promedio de la Dosis ( $\bar{y}_D$ ) -cantidad microdosimétrica equivalente a la LET- como el Factor de calidad promedio ( $\bar{Q}$ ) -factor de ponderación relacionado con la eficiencia biológica relativa- en la vecindad de las AuNPs irradiadas con haces de rayos-X en un rango de 50-220 keV incrementan en comparación con la irradiación en ausencia de las AuNPs. Para realizar estos cálculos fueron considerados conceptos empleados en microdosimetría regional como las regiones microdosimétricas esféricas de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, las cuales se organizaron en una red esférica con una micro-región centrada en la AuNP y las otras ubicadas a diferentes distancias radiales de entre 2 y 30  $\mu\text{m}$  de la AuNP. A través de las esferas se cuantificaron las contribuciones de energía lineal en cada evento de interacción. Para una AuNP de 2 nm de diámetro, el incremento máximo de  $\bar{y}_D$  fue arriba del 100%; mientras que para una AuNP de 100 nm, fue de un 40 %, con la micro-región esférica ubicada a una distancia de 0  $\mu\text{m}$  -la NP centrada en la esfera- con el efecto desapareciendo al alejar la esfera del centro de la NP. En promedio, el factor Q aumentó en un 40 % para la AuNP de 2 nm y un 14 % para la AuNP de 100 nm, limitado también a la vecindad inmediata de la nanopartícula [5].

Desde los hallazgos reportados por Hainfeld y cols., la investigación multidisciplinaria en los campos de física de radiaciones, biología y química ha dado como resultado un gran cre-

cimiento en la teoría de radiosensibilización basada en AuNPs, a través de diferentes estudios donde se han logrado imágenes *in vivo* y terapia con AuNPs en modelos animales, sin embargo la traslación a la práctica clínica ha sido todo un desafío. Hasta el año 2015 se habían investigado clínicamente dos formulaciones con AuNPs (ver **Tabla 1.1**) para el tratamiento del cáncer: (1) CYT-6091, ensayos clínicos Fase 1 con AuNPs coloidales ligadas al factor de necrosis tumoral (TNF) para la administración de TNF (Clinicaltrials.gov, NCT00356980, NCT00436410), y (2) AuroShell®<sup>®</sup>, nanopartículas núcleo de sílice-coraza de Au para ablación fototérmica en cáncer de cabeza y cuello (Clinicaltrials.gov, NCT00848042) y cáncer de pulmón (Clinicaltrials.gov, NCT01679470). Los resultados con CYT-6091 demostraron la administración de Au dirigida al tumor sin efectos tóxicos importantes que limiten la dosis [16].

**Tabla 1.1:** Ensayos clínicos con AuNPs.

Nombre	Forma	Función	Aplicación	Fase
CYT-6091 (Aurimmune™).	Esférica.	Liberación.	Melanoma. Sarcoma.	Fase 1 completa.
Auroshell® <sup>®</sup> (Aurolase™).	Núcleo-Coraza.	Efecto EPR. Ablación fototérmica.	Cáncer de cabeza, cuello y próstata. Tumores de pulmón	No aplicable.

Estos desarrollos proporcionan evidencia prometedora para la posible aplicación clínica de AuNPs; sin embargo, aún no se llevan a cabo evaluaciones clínicas para aplicaciones de radiosensibilización [17], y en gran medida no se han concretado debido a la limitada demostración *in vivo* de su efecto radioterapéutico y a otros problemas, tales como: 1) pobre aclaramiento (dificultad del organismo para excretarlas), 2) decoloración de la piel a niveles altos, 3) la posibilidad de un alto costo (aunque razonable de acuerdo al beneficio). Las partículas de menos de 5 nm pueden salir rápidamente a través de los riñones. Sin embargo, este rápido aclaramiento no da tiempo suficiente para cargar al máximo los tumores u otros objetivos. Otros estudios han evidenciado que el aclaramiento hepático es solo del 9 % en 6 meses [18], esta retención prolongada en el cuerpo puede generar toxicidad a largo plazo y supone un problema para lograr la aprobación de la administración de medicamentos y alimentos (*FDA*). Debido a que las AuNPs son de color rojo en solución, al ser inyectadas grandes cantidades, los macrófagos reclutados en la piel como respuesta ante un agente externo las absorben y se produce decoloración de la piel a largo plazo. Además, el oro también es costoso. Estos

factores presentan desafíos importantes y han impedido el progreso hacia los ensayos clínicos usando AuNPs [19]. Adicionalmente, la mejora en la dosis de rayos-X usando NPs metálicas es mejor con fotones con energías en el orden de keV que con MeV, pero los equipos de MeV son los que se usan clínicamente en la actualidad debido a una mejor penetración en tumores profundos.

Por otra parte, el gadolinio es el elemento del grupo de los lantánidos más utilizado en la clínica como agente de contraste en Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) desde la década de los 80s. Como se ha mencionado, desde 2002 [13, 15], se ha estudiado el uso de Nanopartículas de gadolinio (GdNPs) a través de simulaciones Monte Carlo y en recientes trabajos [20] se mostró que la combinación con NPs basadas en gadolinio (*AGuIX*®) lograron una dosis mejorada significativa *in vitro*, en células murinas de melanoma y mejoraron la supervivencia *in vivo* en ratones con tumores cerebrales agresivos, demostrando la seguridad y eficacia de *AGuIX*® tanto como potencial agente de contraste como radiosensibilizador clínico. Mas recientemente, se ha reportado la aceptación del uso de *AGuIX*® en dos ensayos clínicos Fase 1b [21]; el primero para el tratamiento de metástasis cerebrales con Radioterapia Total del Cerebro (WBRT), y el segundo, para el tratamiento de cáncer de cuello uterino avanzado con radioterapia convencional y braquiterapia. Para el primer ensayo, quince pacientes con 354 metástasis cerebrales recibieron la dosis de *AGuIX*® vía intravenosa (15-100 mg/kg) antes de iniciar el tratamiento con radioterapia total de cerebro (30 Gy en 10 fracciones). No se observaron efectos tóxicos limitantes en la dosis de *AGuIX*® hasta los 100 mg/kg, se observó además selectividad tumoral eficaz de las metástasis y trece de los catorce pacientes tratados tuvieron un beneficio clínico, ya sea con estabilización o reducción del volumen tumoral. Los estudios de MRI mostraron una correlación significativa entre la mejora del contraste y la respuesta del tumor, lo que respalda el efecto radiosensibilizador [22]. Del otro ensayo clínico para tratamiento de cáncer cervicouterino, solo se reportó que dio inicio en mayo del 2018 y a la fecha sigue en proceso de reclutamiento de voluntarios.

Considerando la extensa investigación que circula en la literatura, principalmente con el uso de AuNPs *in vitro* e *in vivo*, seguido de yodo y gadolinio, como agentes potenciadores de la RT, pocos trabajos han investigado una potencial superioridad de otros elementos de alto número atómico (Z) como bien podría ser el bismuto -elemento metálico pesado-, cuyo valor de Z ( $Z = 83$ ) es superior a la de todos los materiales mencionados antes. Algunos trabajos se han enfocado en comparar la dosis mejorada que brindan diferentes materiales en radioterapia con rayos-X. Hossain y Su [23] estudiaron la relación de la dosis administrada a las células con y sin las NPs -conocido como factor DEF- que depende de la composición del material y el tamaño y ubicación de NPs con respecto a la célula y el núcleo. Los materiales

fueron oro, bismuto y platino. Para las fuentes de rayos-X de diagnóstico que emplearon, las Nanopartículas de bismuto (BiNPs) proporcionaron mejoras de dosis más altas que las NPs de oro y platino para un tamaño, concentración y ubicación de NPs determinados.

Otros estudios se han realizado a través de simulaciones Monte Carlo, comparando entre distintos tipos de materiales. Garnica-Garza [24] publicó otro trabajo donde comparó las distribuciones de dosis absorbidas por tres diferentes agentes potenciadores, yodo, gadolinio y bismuto en un tratamiento de radioterapia para cáncer de próstata. Se obtuvieron histogramas dosis-volumen acumulados y curvas de isodosis para el sitio objetivo y para cinco órganos en riesgo. En general, el mejor plan de tratamiento se obtuvo con bismuto seguido muy cerca de gadolinio y yodo; sin embargo, concluyó que a pesar de que las diferencias entre cada plan de tratamiento son significativas no son lo suficientemente grandes para establecer superioridad de estos agentes potenciadores sobre el agente de contraste más convencional.

Adicionalmente, Alqathami y cols. [25] han reportado la medición experimental, con un dosímetro SMART, de la dosis mejorada producto de la interacción de rayos-X de 100 keV con NPs basadas en óxido de bismuto (III) ( $\text{Bi}_2\text{O}_3$ -NPs). En este estudio se registró un aumento en la deposición de dosis en presencia de las NPs de bismuto, demostrando su eficacia para absorber radiación. En otro trabajo, publicado por Cheng y cols. [26], ellos presentaron sus nanorods fabricados con sulfuro de bismuto (III) ( $\text{Bi}_2\text{S}_3$ ). Producto de sus experimentos *in vitro* -con una línea celular de carcinoma de mama (4T1)- e *in vivo* -con un modelo murino con la misma línea celular implantada-, y ensayos clonogénicos de supervivencia en presencia de estos nanoagentes de bismuto, confirmaron que estos podrían potenciar los efectos letales de la radiación amplificando la dosis de radiación local.

## 1.2. Justificación

En los últimos años, las NPs metálicas han sido ampliamente estudiadas en el campo de la teragnóstica -acrónimo de terapéutico y diagnóstico- con importantes aportaciones en el área de oncología e investigación del cáncer, aprovechando sus propiedades como la rápida eliminación del cuerpo, potencial terapéutico y propiedades de contraste. Las NPs sugeridas para potenciar la dosis en radioterapia deben ser de elementos de alto número atómico ( $Z$ ), los cuales son capaces de intensificar la producción de electrones secundarios, electrones Auger o especies reactivas de oxígeno. Entre ellas, surgieron primeramente estudios con NPs a base de oro y yodo que han sido ampliamente estudiadas por Hainfeld y cols. [27] y Garnica-Garza [5]. Debido a que también poseen alto  $Z$  y la capacidad de actuar *in vitro* e *in vivo* como potentes agentes de contraste en resonancia magnética, las NPs basadas en gadolinio (*AGuIX*®) ofrecen otro enfoque en RMAC respecto a las AuNPs, en donde se ha reportado una considerable mayor cantidad de trabajos. Más recientemente, producto de los resultados reportados por Alqathami y cols. [28] se presenta evidencia experimental de la eficacia de ciertas NPs basadas en bismuto como agentes potenciadores de la dosis de radiación. Es debido a estos prometedores antecedentes en el uso de AuNPs, GdNPs y BiNPs en RT que se pretende estudiar su implementación en RMAC para determinar la letalidad a nivel celular de futuros tratamientos.

### 1.3. Planteamiento del problema

La efectividad biológica relativa (RBE) es un factor que se define como la cantidad de dosis absorbida necesaria para producir un cierto efecto biológico en comparación con la necesaria cuando se emplea una radiación de referencia, generalmente rayos-X de 220 keV. De manera que, la radiación es más letal cuando se requiere menos dosis absorbida para lograr los efectos deseados en comparación con radiación de otro tipo. Existe evidencia de que la presencia de agentes de contraste como el yodo y el gadolinio y otros elementos de alto- $Z$  como el oro y el bismuto, aumentan la letalidad de la radiación empleada para impartir dosis absorbida, debido a que absorben rayos-X mediante el efecto fotoeléctrico, liberando fotoelectrones, electrones Auger y fotones de fluorescencia.

Para realizar un aporte con este proyecto, empleando simulación Monte Carlo, modelos geométricos voxelizados de una célula y conceptos de Microdosimetría, se pretende determinar la letalidad celular de los tratamientos con RMAC. Para esto se modelarán los principales componentes de la célula como son el núcleo y el citoplasma y un conjunto de NPs de oro, gadolinio y bismuto distribuidas en el interior y exterior de la célula, los cuales serán irradiados con rayos-X. Se calculará la función de distribución microdosimétrica  $f(y)$  y la energía lineal promedio, para determinar el efecto en la letalidad de la radiación resultante que provoca la presencia y/o ausencia de NPs sobre las estructuras celulares.

## 1.4. Hipótesis

Al ser irradiadas con rayos-X de energías en un rango de 40 a 220 keV, los átomos que componen las nanopartículas empleadas en radioterapia mediada por agentes de contraste emiten electrones Auger, los cuales debido a su alta letalidad mejoran la efectividad radiobiológica de la radiación incidente.

## 1.5. Objetivos

### 1.5.1. Objetivo general

Determinar, a través del cálculo de funciones de distribución microdosimétricas para la energía lineal  $y$ , el cambio en la letalidad de los electrones generados mediante interacción de rayos-X con un medio acuoso que contiene un conjunto de NPs de alto número atómico en comparación con el mismo medio sin las NPs presentes.

### 1.5.2. Objetivos específicos

- I) Calcular la función de distribución microdosimétrica  $f(y)$  que resulta de la irradiación de una AuNP con rayos-X monoenergéticos de energía en el rango de 40 keV a 220 keV, en intervalos de 20 keV, para NPs de 50 nm y 100 nm de diámetro.
- II) Calcular la función de distribución microdosimétrica  $f(y)$  que resulta de la irradiación de una GdNP y una BiNP con rayos-X monoenergéticos de energía en el rango de 40 keV a 220 keV, en intervalos de 20 keV, para NPs de 50 nm y 100 nm de diámetro.
- III) Empleando un modelo celular voxelizado, calcular la función  $f(y)$  en el núcleo celular y citoplasma para una concentración clínicamente significativa de nanopartículas de Au, Gd y Bi, siendo irradiadas con un espectro de rayos-X con energía en el rango de 40 keV a 220 keV.

# Capítulo 2

## Marco Teórico

### 2.1. Fundamentos de Física de Radiaciones

En términos generales, la energía es la capacidad para producir un trabajo como mover un objeto que opone resistencia. La radiación se refiere a la emisión de energía cinética en forma de ondas electromagnéticas o como partículas subatómicas en movimiento que pasan de un sitio a otro. De acuerdo al espectro electromagnético, la radiación se presenta en dos formas: radiación ionizante (rayos cósmicos, rayos- $\gamma$ , rayos-X) y radiación no ionizante (radiación UV, luz visible, infrarrojo, microondas y ondas de radiofrecuencia). Históricamente se ha considerado que la exposición a la radiación ionizante, por tener mayor energía y mayor frecuencia que las no ionizantes, provoca efectos biológicos en los tejidos vivos. Aunque en los últimos años se ha investigado y reportado que la exposición a la radiación no ionizante, principalmente radiación UV, también produce efectos [29].

#### 2.1.1. Radiación Ionizante

En un átomo, el ascenso de un electrón a un nivel más alto de energía sin la expulsión del electrón es llamado excitación. Si la radiación tiene suficiente energía para expulsar uno o más electrones del orbital del átomo, el proceso es llamado ionización y la radiación es ionizante. En Física de radiaciones, la unidad de energía típicamente empleada es el electrón-Volt (eV), el cual se define como “la energía cinética que adquiere un electrón al ser acelerado por una diferencia de potencial de 1 V”. La energía disipada por evento de ionización es alrededor de 33 eV, la cual es más que suficiente para romper enlaces químicos fuertes; p. ej., la energía asociada con un doble enlace carbono-carbono es 4.9 eV [30].



Por lo tanto, la radiación ionizante es capaz de separar enlaces químicos fuertes presentes en las biomoléculas que constituyen a las células.

Algunos tipos de radiación ionizante son las partículas  $\alpha$ , partículas  $\beta$ , positrones, electrones, rayos-X y rayos- $\gamma$ . Por otro lado, los rayos-X se producen cuando electrones acelerados -debido a la aplicación de una diferencia de potencial entre el cátodo y el ánodo- chocan contra un blanco metálico, generalmente Tungsteno, dentro de un tubo al vacío en cuyo interior se encuentran estos polos eléctricos. Cuando estos electrones son frenados en el blanco de Tungsteno, se emite una radiación conocida como Bremsstrahlung (radiación de frenado) y rayos-X característicos, que conforman el espectro típico de rayos-X. La energía máxima de los electrones emitidos la determina el voltaje aplicado al tubo. De forma que si se aplica un voltaje de 220 kV entre el cátodo y el ánodo, los electrones van a adquirir energías ente 0 y 220 keV, formando así la distribución de energías del espectro. Los rayos-X pueden clasificarse de acuerdo con el rango de energía que adquieren. Esta clasificación se ilustra en la **Tabla 2.1**.

**Tabla 2.1:** Clasificación de los rayos-X por rangos de energía [31].

Energía (keV)	Tipo de radiación
0.1-20	Rayos-X de baja energía o suaves
20-100	Rayos-X de diagnóstico
120-300	Rayos-X de ortovoltaje
300-1000	Rayos-X de energía intermedia
>1000	Rayos-X de megavoltaje

### 2.1.2. Interacción de los rayos-X con la materia

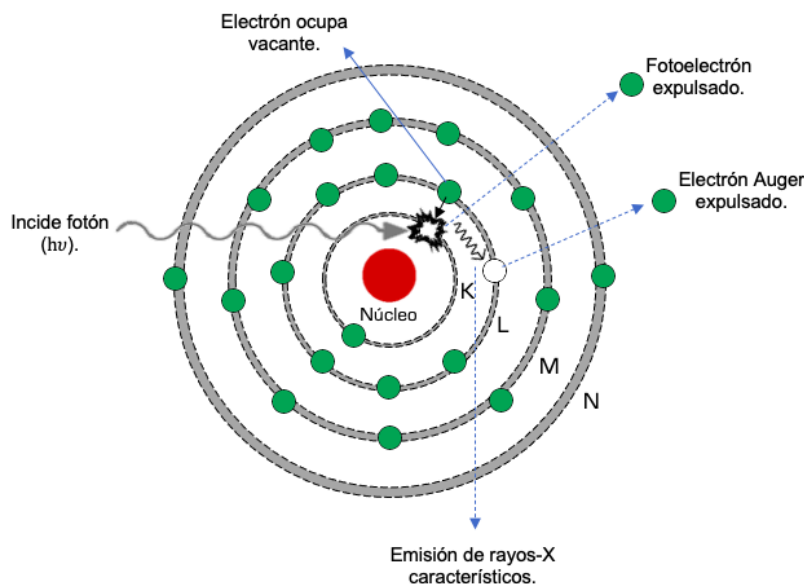
Para el estudio de la interacción de la radiación con la materia, la radiación ionizante puede ser clasificada en electromagnética (rayos-X y radiación  $\gamma$ ) y corpuscular (partículas cargadas pesadas, electrones, neutrones). Al interactuar con la materia, sin importar el tipo, los rayos-X transfieren energía cinética a los electrones que forman parte del medio, poniéndolos en movimiento y desencadenando el proceso de impartición de dosis absorbida a la materia. Cuatro son los mecanismos de interacción de los rayos-X con la materia: efecto fotoeléctrico, efecto Compton, producción de pares y dispersión coherente o de Rayleigh. A continuación se presenta una breve descripción de estos mecanismos, siendo los primeros dos más relevantes para este trabajo de tesis:

## Efecto fotoeléctrico

Albert Einstein, entre otras grandes aportaciones que realizó en Física, obtuvo el premio Nobel de 1921 por la explicación del efecto fotoeléctrico, fenómeno que años antes había sido descubierto por Heinrich Hertz. Este efecto no es más que la emisión de electrones al hacer incidir radiación electromagnética como rayos-X o luz visible sobre un material metálico, a los electrones emitidos se les conoce como fotoelectrones.

Para explicar este principio, Einstein propuso que la radiación incidente es un fotón que tiene energía  $E = h\nu$  -donde  $h$  es la constante de Planck- asumiendo que un fotoelectrón se produce cuando un electrón del metal absorbe completamente un fotón incidente y, por lo tanto, este desaparece. En consecuencia el electrón es expulsado del átomo dejando una vacante o 'hueco' que será ocupado por un electrón de otra capa, lo que provoca la emisión de rayos-X característicos. La energía cinética del electrón ( $T$ ) con la cual es emitido es igual a la energía del fotón ( $h\nu$ ) menos una energía  $\phi$  que el electrón requiere para escapar de la superficie conocida como energía de ligadura o *binding energy*:

$$T = h\nu - \phi \quad (1)$$

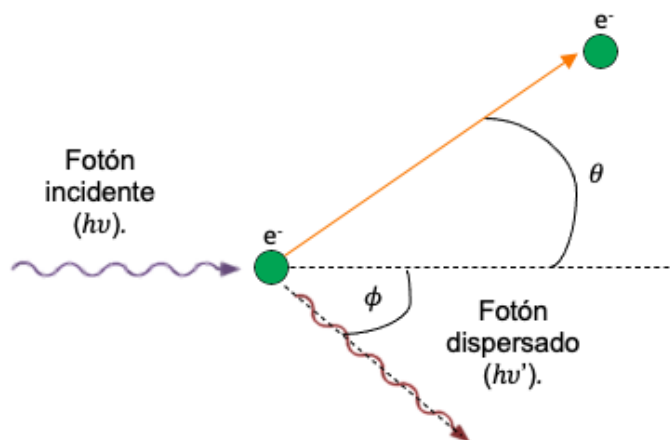


**Figura 2.1:** Efecto fotoeléctrico y emisión Auger. La energía de un fotón incidente es completamente absorbida por un electrón de la capa más interna, provocando la expulsión de un fotoelectrón con una energía cinética igual a la energía del fotón incidente menos la energía de ligadura que mantenía previamente al electrón en órbita ( $T = h\nu - \phi$ ). Si un electrón cambia de nivel de energía se genera un exceso de energía, la cual se emite como rayos-X característicos, pero Meitner y Auger descubrieron que esta energía puede ser transferida a un electrón, expulsándolo del átomo (electrón Auger).

Por otro lado, la *emisión Auger-Meitner* –descubierto originalmente por Lise Meitner y atribuido a Pierre Auger en 1923–, es un proceso fotoeléctrico interno en el cual un átomo con una vacante de electrones en su capa más interna (la capa K) se reajusta a un estado más estable al expulsar uno o más electrones (electrones Auger) en lugar de emitir fotones de rayos-X característicos (ver **Figura 2.1**).

## Efecto Compton

El efecto o dispersión Compton consiste en la interacción de un fotón incidente de energía  $h\nu$  con un electrón libre y en reposo –es decir, un electrón de valencia con momento lineal igual a cero débilmente unido a un átomo–, produciendo en la colisión la dispersión del electrón y del fotón, ahora con energía menor a la incidente (ver **Figura 2.2**).



**Figura 2.2:** Efecto Compton. Diagrama cinemático del efecto Compton, en el cual un fotón incidente interactúa con un electrón libre provocando tanto la expulsión del electrón a un ángulo  $\theta$  y la expulsión del fotón a un ángulo de dispersión  $\phi$ . Adaptado de [32].

Si se define el ángulo de dispersión  $\phi$  como el que se forma entre la dirección del fotón incidente y la dirección del fotón dispersado, la energía  $h\nu'$  del fotón dispersado está dada por la siguiente expresión, donde  $m_0c^2$  es la energía asociada a la masa en reposo del electrón:

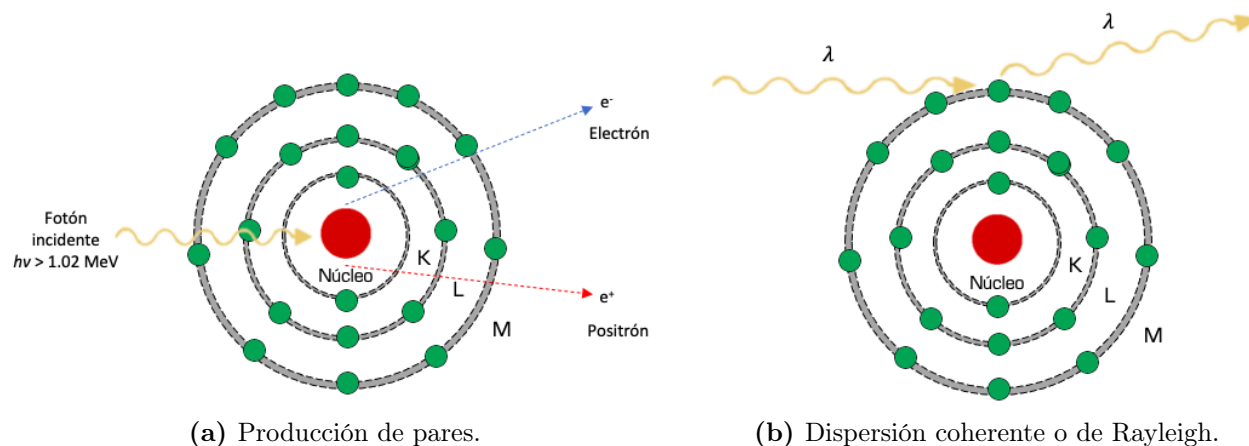
$$h\nu' = \frac{1}{1 + \frac{h\nu}{m_0c^2} (1 - \cos \phi)} \quad (2)$$

## Producción de pares

Para que este mecanismo de interacción tenga lugar se requiere que la energía del fotón incidente sea mayor a 1.022 MeV. En este proceso el fotón interactúa fuertemente con el campo electromagnético del núcleo atómico, cediendo toda su energía para formar un par electrón-positrón (ver **Figura 2.3a**). Debido a que la masa en reposo del electrón ( $m_0c^2$ ) es de 0.511 MeV, el umbral para la producción de pares es de 1.022 MeV. La energía del fotón que exceda este umbral es compartida entre ambas partículas como energía cinética [32].

## Dispersión coherente

También conocida como dispersión clásica o de Rayleigh. Este mecanismo consiste en un foton de baja energía que es absorbido por un electrón el cual se pone en oscilación, este electrón excitado vuelve a irradiar la misma energía a la misma frecuencia que el foton incidente (ver **Figura 2.3b**). No hay transferencia de energía en el proceso, el único efecto es la dispersión del foton en diferentes ángulos.



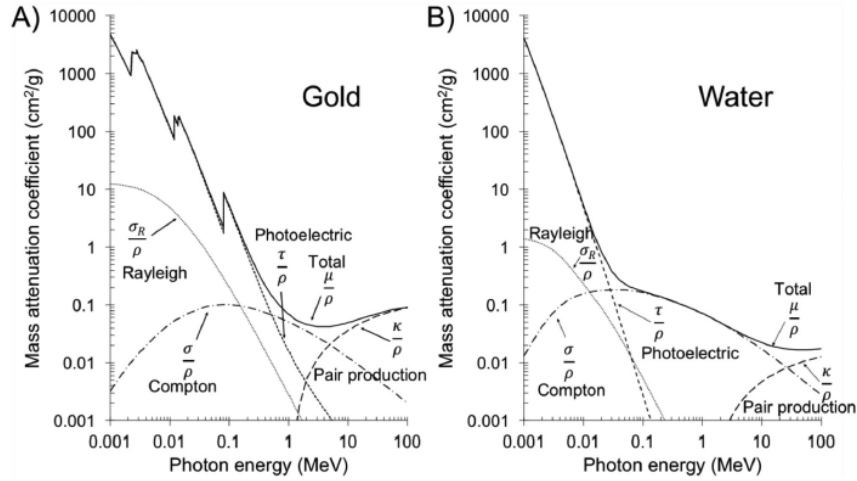
**Figura 2.3:** Otros mecanismos de interacción de los rayos-X con la materia. En la producción de pares, un fotón de al menos 1.022 MeV de energía interactúa fuertemente con el campo electromagnético del núcleo atómico, cediendo toda su energía para formar un par electrón-positrón. En la dispersión de Rayleigh, un fotón incidente interactúa con un electrón, el cual es excitado y para regresar a su estado base de energía debe liberar la energía que ha absorbido, para ello emite un fotón con la misma energía pero en una dirección diferente.

## Coefficiente de atenuación másico y sección eficaz

El coeficiente de atenuación másico total ( $\mu/\rho$ ) corresponde a la suma de los coeficientes de atenuación másico individuales de cada mecanismo de interacción (ver **Figura 2.4**). Es un valor que describe la fracción de fotones que son removidos de un haz de rayos-X monocromático por un material absorbente homogéneo por unidad de masa.

Sus unidades se expresan en  $cm^2/g$ .

La sección eficaz es la probabilidad de que ocurra una interacción y es específica para cada mecanismo de interacción. Los coeficientes de atenuación permiten cuantificar cada uno de estos mecanismos de acuerdo con la energía de los fotones incidentes. Esto ha sido calculado para cada elemento o compuesto químico que puede ser impactado por los fotones [33].



**Figura 2.4:** Coeficientes de atenuación másico del A) Oro y B) Agua [34]. El coeficiente de atenuación másico total se obtiene al sumar los coeficientes de atenuación individuales de cada mecanismo:  $\mu/\rho (total) = \tau/\rho$  (Fotoeléctrico) +  $\sigma/\rho$  (Compton) +  $\sigma_R/\rho$  (Rayleigh) +  $\kappa/\rho$  (Producción de pares).

La sección eficaz del efecto Compton disminuye a medida que la energía también disminuye por debajo de los 0.5 MeV. Por otro lado, la sección eficaz para el efecto fotoeléctrico va en aumento en valores de energía de fotón bajos y especialmente con elementos de valores altos de  $Z$ . Entonces, para energías donde  $h\nu \cong 0.1\text{MeV}$  y por debajo, el efecto fotoeléctrico es más dominante.

La sección eficaz por átomo para el efecto fotoeléctrico está dada por:

$$\tau_a \propto \frac{Z^4}{(h\nu)^3} \quad (3)$$

En consecuencia el coeficiente de atenuación másico fotoeléctrico ( $\tau/\rho$ ), empleando factores de conversión, está dado por:

$$\frac{\tau}{\rho} \propto \left(\frac{Z}{E}\right)^3 \quad (4)$$

### 2.1.3. Dosimetría de radiaciones ionizantes

La dosimetría de las radiaciones ionizantes es una rama de la Física que se encarga de medir la dosis absorbida por un material o tejido como consecuencia de su exposición a radiación ionizante. En particular, la RT depende de la dosimetría para optimizar tratamientos contra el cáncer y reducir los efectos secundarios en pacientes.

#### Dosis Absorbida

Debido a las limitaciones de la cantidad llamada Exposición -medida en Roentgen (R)- para cuantificar los efectos de la radiación ionizante, se definió la cantidad dosis absorbida para medir todo tipo de radiación ionizante, incluyendo las partículas cargadas y no cargadas, para todos los materiales y todas las energías. La dosis absorbida correlaciona con los efectos biológicos de la radiación ionizante y se define como el cociente entre la energía impartida media por radiación ionizante y la masa  $dm$  de un material:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (5)$$

La unidad de dosis absorbida en el sistema internacional es el Gray (Gy) y se define como:

$$1 \text{ Gy} = 1 \frac{J}{kg} \quad (6)$$

Como  $d\bar{\epsilon}$  es la energía impartida media, la dosis absorbida se convierte en un promedio o cantidad no estocástica.

## 2.2. Fundamentos de radiobiología

La radiobiología es la disciplina que estudia la acción de las radiaciones ionizantes sobre organismos vivos. A continuación, se describen conceptos físicos relevantes en radiobiología y parte de la teoría relacionada con los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes que son de gran importancia en RT.

### 2.2.1. Transferencia Lineal de Energía

La Transferencia Lineal de Energía (LET) o *potencia de frenado electrónico lineal restringido*,  $L_{\Delta}$ , de un material por partículas cargadas de un tipo y energía dadas, es el cociente de  $dE_{\Delta}$  sobre  $dl$ , donde  $dE_{\Delta}$  es la energía promedio perdida por las partículas cargadas debido a interacciones electrónicas al atravesar una distancia  $dl$  con transferencias de energía cinética menores a  $\Delta$  [35], por lo tanto:

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (7)$$

Las unidades para LET se expresan en keV/ $\mu\text{m}$ .

Si el umbral  $\Delta$  tiende hacia el infinito, entonces no hay energías de corte y  $L_{\Delta}$  se convierte en la *transferencia lineal de energía no restringida*,  $L_{\infty}$ <sup>1</sup>, que es idéntico a la potencia de frenado electrónico lineal,  $S_{el}$ ; y con el fin de simplificar la notación puede escribirse simplemente como  $L$  [35]. En microdosimetría, el concepto equivalente que se utiliza para referirse a la LET es la energía lineal media de dosis o  $\bar{y}_D$ .

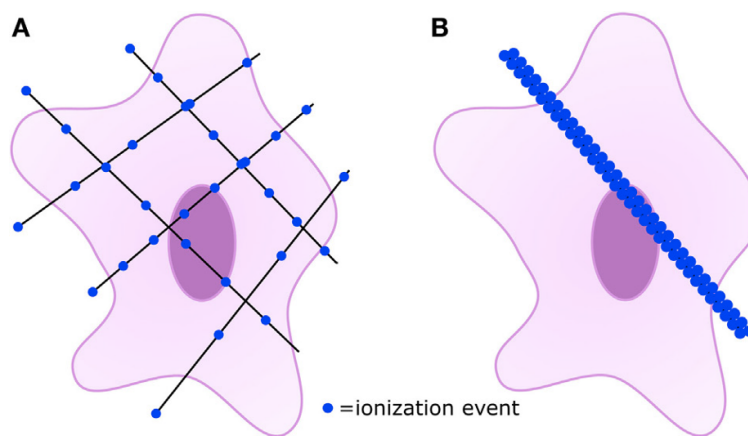
Por otra parte, la radiación ionizante puede clasificarse como densamente ionizante o radiación de alta LET y como escasamente ionizante o radiación de baja LET, dependiendo de la densidad espacial de las deposiciones de energía y de la eficacia para inducir daño al ADN. Es decir, la radiación de baja LET produce eventos de ionización más espaciados a lo largo de las trayectorias de la partículas, mientras que la radiación de alta LET va depositando energía en distancias más cortas a lo largo de la trayectoria de la partícula como se muestra en la **Figura 2.5**.

Son radiación de baja LET, los rayos-X de 250 kVp, rayos  $\gamma$  y los electrones de 1 MeV; y de alta LET, las partículas  $\alpha$  de 2.5 MeV, los protones, los neutrones y los iones pesados (ver **Tabla 2.2**). Está establecido que los rayos-X de diagnóstico producen un bajo LET alrededor

---

<sup>1</sup>El término  $\infty$  no se toma de manera literal, simplemente significa que no se excluyen las transferencias de energía, por muy grandes que estas sean.

de  $3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , mientras que partículas como los neutrones producen un alto LET en un rango que va de  $12\text{-}100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Es importante señalar que valores a partir de  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  separan la radiación de baja LET de la radiación de alta LET.



**Figura 2.5:** Clasificación de la radiación ionizante. (A) Radiación escasamente ionizante o de baja LET. (B) Radiación densamente ionizante o de alta LET. Los círculos azules representan los eventos de deposición de energía [36]

Por ejemplo, si se compara un tratamiento donde se imparte una dosis de 1 Gy de rayos-X con otro donde se imparte una dosis de 1 Gy de neutrones, el resultado será que con el tratamiento empleando neutrones, al ser radiación densamente ionizante, es más probable que los eventos de ionización generen una lesión más grave.

**Tabla 2.2:** Valores de LET para diferentes tipos de radiación. Tomado de Podgorsak [37].

Radiación de Baja LET	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )	Radiación de Alta LET	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )
Electrones de 1 MeV	0.25	Neutrones	12-100
Co-60 radiación $\gamma$	0.3	Electrones de 1 keV	12.3
Rayos-X (6-15 MeV)	0.3	Protones de 2 MeV	17
Rayos-X de 250 kVp	2	Iones de Carbono de 100 MeV	160
Electrones de 10 keV	2.3	Partículas $\alpha$ de 2.5 MeV	166
Rayos-X de diagnóstico	3	Iones pesados	100-2000

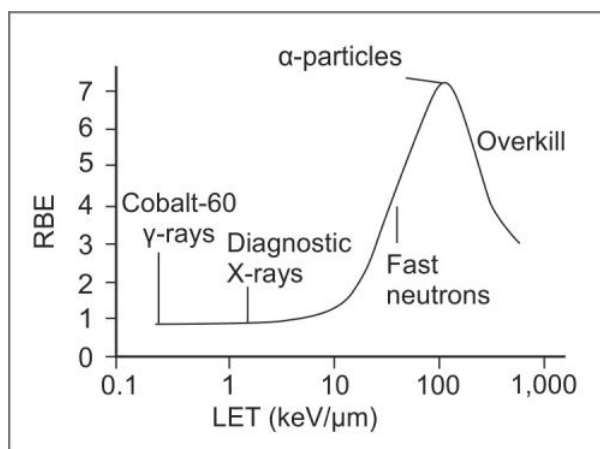


### 2.2.2. Efectividad biológica relativa

La Efectividad Biológica Relativa (RBE) de una radiación particular es el cociente de la dosis absorbida de una radiación de referencia (generalmente rayos-X o  $\gamma$  de alta energía),  $D_R$ , entre la dosis absorbida de esa radiación particular examinada,  $D_X$ , que se requiere para alcanzar el mismo efecto biológico. De forma que:

$$RBE_X = \frac{D_R}{D_X} \quad (8)$$

RBE aumenta a medida que aumenta LET y maximiza alrededor de  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , y luego disminuye a un LET aún mayor, debido a un fenómeno de sobreexplotación celular [38] como se ve en la **Figura 2.6**. El término RBE está relacionado, sin ser precisamente idéntico, al factor de calidad ( $Q$ ) definido para dosis equivalente.



**Figura 2.6:** Curva de RBE en función de LET. La RBE de una radiación dada aumenta a medida que aumenta la LET, notablemente a partir de  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Sin embargo, más allá de  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , la radiación se vuelve menos eficiente ya que ha alcanzado su máximo potencial. Rayos-X y rayos- $\gamma$  son menos eficientes para ocasionar muerte celular en comparación con los neutrones y las partículas  $\alpha$ . Imagen recuperada de [39].

Los valores de RBE para los tipos de radiación más empleados han sido obtenidos de manera experimental y muestra de ello se resume en la **Tabla 2.3**.

### 2.2.3. Factor de calidad

El Factor de calidad del haz  $Q$  es un factor de ponderación variable adimensional que se aplica a la dosis absorbida para proporcionar una estimación del peligro relativo de los diferentes tipos y energías de la radiación ionizante. Este factor tiene mayor relevancia en

protección radiológica, pues es necesario para obtener la dosis equivalente ( $H = D \cdot Q$ ). Los valores de  $Q$  son seleccionados a partir de valores experimentales de RBE [31].

Los valores de  $Q$  mostrados en la **Tabla 2.4** están relacionados con valores de LET específicos de acuerdo a lo reportado en un comité de protección radiológica desde el año 1963 [40].

**Tabla 2.3:** Valores aproximados de LET y RBE para algunos tipos de radiación. Modificado de Murshed [41].

Tipo de radiación	LET (keV/ $\mu$ m)	RBE
Rayos-X (6-15 MeV)	0.3	0.8
Co-60 radiación $\gamma$	0.3	0.8-0.9
Rayos-X de 250 kVp	2	1
Rayos-X de diagnóstico	3	1
Neutrones	0.5-100	1-2
Iones de carbono	40-90	2-5
Partículas $\alpha$	50-200	5-10

**Tabla 2.4:** Relación entre el factor de calidad y la transferencia lineal de energía.

LET (KeV/ $\mu$ m)	Factor de calidad $Q$
3.5 o inferior	1
3.5-7.0	1-2
7.0-23	2-5
23-53	5-10
53-175	10-20
175 o superior	20

### 2.2.4. Efectos radiobiológicos y lesiones radioinducidas.

La manifestación de un efecto radiobiológico depende del tipo de partícula, de la energía de la radiación incidente, de la LET, la dosis y la distribución temporal de la dosis al medio biológico. Estos efectos pueden clasificarse en estocásticos y determinísticos. Los estocásticos son aquellos para los cuales la probabilidad del efecto aumenta con la dosis de la radiación, pero la gravedad es la misma (no depende de la dosis); además se desconoce el valor umbral. Los principales efectos estocásticos son los hereditarios, mutaciones genéticas y la carcinogénesis, el cual es un efecto somático de gran importancia en protección radiológica. Por otro lado, los efectos determinísticos son aquellos en los que la gravedad del efecto está en función de la dosis, y tienen cierto umbral por debajo del cual estos efectos no se manifiestan [42]. Entre estos se encuentran el síndrome agudo de la radiación (ARS), la radiodermatitis y los eritemas.

#### Radiólisis del agua.

Los sistemas biológicos como los que constituyen el cuerpo humano están compuestos principalmente por agua, por lo que las ionizaciones producidas por la radiación ocurren principalmente en moléculas de agua. A la ruptura de los enlaces químicos de la molécula de agua por acción de la radiación se le denomina *radiólisis del agua*, y origina los radicales libres  $HO\bullet$  y  $H\bullet$  que pueden alterar moléculas biológicas y objetivos críticos en las células:

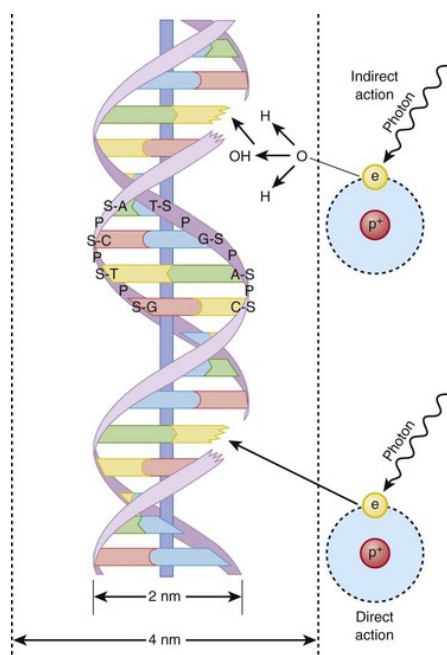


#### Acción directa e indirecta de la radiación.

Todos estos efectos radiobiológicos descritos en la sección anterior resultan principalmente del daño o lesión al ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual es considerado el objetivo crítico en las células. Pero no es el único, lo pueden ser también otras biomoléculas como proteínas y lípidos, afectando la membrana celular, el citoplasma y los organelos que contiene como la mitocondria. El ADN es una molécula que se caracteriza por tener una estructura de doble hélice que consiste en dos hebras unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. La columna vertebral de cada hebra consta de grupos de azúcares y fosfatos alternados. El azúcar involucrado es la desoxirribosa. Unidas a esta columna vertebral están cuatro bases, cuya secuencia específica el código genético. Dos de estas bases, la timina y la citosina, son grupos de un solo anillo (pirimidinas). Las dos restantes, adenina y guanina, son grupos de doble anillo (purinas). La adenina se empareja con la timina (A-T) y la citosina con la guanina (C-G). Luego, la doble hélice se enrolla alrededor de las histonas, que se unen para

formar el nucleosoma. Todas estas se compactan para formar la fibra de cromatina de 30 nm, que a su vez conforma los cromosomas. Los humanos tenemos 46 cromosomas organizados en 23 pares homólogos. La mayor parte del ADN se encuentra en el núcleo celular y una pequeña parte en las mitocondrias.

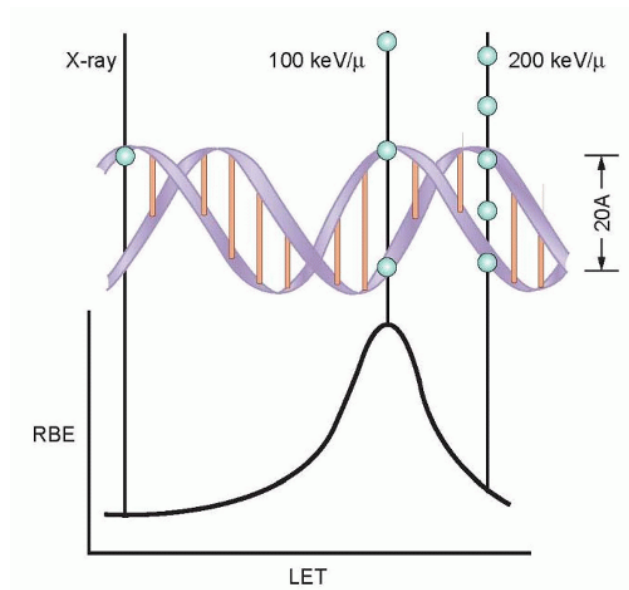
Si cualquier forma de radiación es absorbida por un tejido biológico, existe la posibilidad de que interactúe directa o indirectamente con el ADN. Las principales lesiones radioinducidas en el ADN son el daño de bases, la rotura de una sola cadena o *Single Strand Break (SSB)*, la rotura de doble cadena o *Double Strand Break (DSB)* y el entrecruzamiento del ADN. En la **acción directa** de la radiación, un electrón secundario interactúa con el ADN, iniciando así la cadena de eventos que conduce a un cambio biológico. Este es el proceso dominante si están involucradas radiaciones de alta LET. Alternativamente, en la **acción indirecta**, la radiación puede interactuar con otras moléculas (particularmente agua) para producir radicales libres que son capaces de difundirse lo suficiente como para alcanzar y dañar al ADN. Involucra partículas de baja LET (ver **Figura 2.7**).



**Figura 2.7:** Acción directa e indirecta de la radiación ionizante. En la acción directa, un electrón secundario resultante de la absorción de un fotón de rayos-X interactúa con el ADN y produce un efecto. En la acción indirecta, el electrón secundario interactúa principalmente con moléculas de agua (radiólisis) y produce los radicales hidroxilo ( $HO\bullet$ ) e hidrógeno ( $H\bullet$ ), los cuales al reaccionar con la estructura del ADN provocan una lesión [30].

Es por esto que los mecanismos de reparación de las moléculas de ADN dañadas por radiación tienen un rol esencial. Estos mecanismos pueden lograr la restauración completa del

ADN y evitar que se produzcan estos efectos o de lo contrario, si la restauración es incompetente, las consecuencias podrían ser muy graves produciendo incluso carcinogénesis. Por otro lado, como ya ha sido descrito, la radioterapia tiene como objetivo matar de manera eficiente las células cancerosas y no comprometer el tejido sano para prevenir efectos secundarios en este, por lo que se prioriza que la dosis sea letal en el tumor de manera que el ADN de las células cancerosas no pueda repararse y termine provocando su muerte y posterior eliminación del cuerpo. Entonces, como en las radiaciones de alta LET predomina la acción directa de la radiación, existe un valor óptimo de LET de  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , en el cual se produce la mayor eficiencia radiobiológica debido a que la separación entre los eventos de ionización es equivalente a la distancia entre las hebras del ADN ( $20 \text{ \AA}$ ) lo que se traduce en una mayor probabilidad de producir roturas de doble cadena más difíciles de reparar a ese valor de LET (ver **Figura 2.8**). En las radiaciones de baja LET, donde predomina la acción indirecta, los eventos de ionización están más separados y la probabilidad de producir una rotura doble es menor, por lo tanto la RBE también es menor.



**Figura 2.8:** LET óptimo para producir daño al ADN. Un valor de LET alrededor de  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$  es óptimo en términos de producir un efecto biológico. A este valor la separación promedio de eventos de ionización es igual al diámetro de la doble hélice del ADN, que hace más probable la producción de DSB's. En radiación de bajo LET como los rayos-X, la probabilidad de producir DSB es menor [30].

### Radiosensibilización y efecto del oxígeno.

La radiosensibilidad se define como la capacidad o susceptibilidad de una célula o tejido para mostrar alteraciones debido a exposición a la radiación. Se sabe que las células son

más radiosensibles en la fase G2 y M del ciclo celular y menos radiosensibles durante la última parte de la fase S [30]. Por otro lado, la radiosensibilización es una intervención física, química o farmacológica que aumenta los efectos letales de la radiación cuando se administra junto con ella. En estudios experimentales o en la práctica clínica, el objetivo de un enfoque de radiosensibilización es el uso de sustancias químicas o fármacos que actúan como radiosensibilizadores para hacer que las células tumorales sean más sensibles a la radioterapia [43]. El oxígeno es uno de estos, ya que incrementa el efecto de los radicales libres si está presente en el momento de la irradiación. Se conoce como Factor de Potenciación del Oxígeno (OER), a la proporción de dosis de radiación administrada bajo condiciones de hipoxia a condiciones de buena oxigenación, necesaria para lograr el mismo efecto biológico [30].

### **Lesiones radioinducidas en el ADN.**

Si bien en la sección anterior se mencionó que las lesiones radioinducidas en el ADN se producen por acción directa o indirecta de la radiación, existe otra clasificación para estas lesiones. La lesión es **letal** si es irreparable y lleva necesariamente a la muerte de la célula. Por otro lado, es **subletal** si puede repararse a través de los diferentes mecanismos de reparación exitosamente un tiempo después de la irradiación. Las SSB's son un tipo de lesión subletal. Para darnos una idea de la escala del daño, dosis de 1 Gy de rayos-X producirá en cada célula aproximadamente  $10^5$  ionizaciones, lo que provocará más de 1,000 lesiones a las bases, alrededor de 1000 SSB's y entre 20-40 DSB's. Sin embargo, 1 Gy de rayos-X solo podrá matar alrededor de un 30 % de células de una línea celular [44].

### **Mecanismos de reparación del ADN.**

Debido a la importancia del ADN, las células han desarrollado complejos procesos y vías para garantizar que este permanezca inalterado frente a los continuos ataques internos y externos. Estos incluyen diferentes mecanismos de reparación para hacer frente a las diferentes formas de daño inducido por diferentes agentes como bien pueden ser la radiación ionizante o los rayos UV. Las principales lesiones al ADN inducidas por radiación ionizante fueron descritas en la sección anterior; cada tipo de lesión tiene sus propios mecanismos de reparación especializados, entre estos: reparación por escisión de bases (*BER*, por sus siglas en inglés), reparación de ruptura de una sola cadena (*SSBR*) y reparación de ruptura doble de cadena a través de recombinación homóloga (*HRR*) y unión de extremos no homólogos (*NHEJ*). También existen otros mecanismos que corrigen las bases mal apareadas en el ADN que pueden ocurrir durante la replicación (*mismatch repair*) y para reparar lesiones producidas por radiación UV (reparación por escisión de nucleótidos o *NER*).

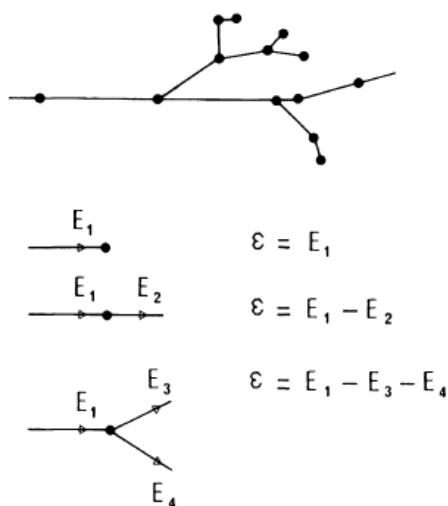
## 2.3. Fundamentos de Microdosimetría

La microdosimetría, como una rama de la física de radiaciones, surgió hace más de medio siglo a partir de los esfuerzos por medir LET. Para aquel entonces, LET comenzaba a ser reconocida como la mejor herramienta para caracterizar y cuantificar la densidad de ionización o calidad de radiación, así como también un medio para entender los principios físicos del porqué un tipo de radiación puede ser diferente a otro en su impacto biológico. Harald Rossi, considerado el padre fundador de la microdosimetría, estudió la deposición de energía en pequeñas masas irradiadas y formuló lo que ahora se denomina microdosimetría regional. Por otra parte, Albrecht Kellerer desarrolló los conceptos adicionales que dieron lugar a la microdosimetría estructural. Rossi y Zaider [45] en su libro *Microdosimetry and its Applications*, definen la microdosimetría como “el estudio sistemático y cuantitativo de la distribución temporal y espacial de energía absorbida en materia irradiada”, donde su principal utilidad ha sido en el campo de la radiobiología.

La microdosimetría regional fue la primera aproximación para definir el concepto y se basó en la idea de sitios que son regiones de dimensiones específicas en los cuales la energía absorbida de las radiaciones ionizantes se considera despreciando su distribución microscópica dentro del sitio. Este enfoque continúa recibiendo mayor atención porque involucra cantidades que pueden, al menos en primeras aproximaciones, estar relacionadas a efectos de radiación que a menudo están sujetos a mediciones precisas. Por otro lado, la microdosimetría estructural tiene un enfoque alternativo y más avanzado, y permite una descripción detallada de los patrones microscópicos de la energía absorbida. Por otra parte la microdosimetría, al igual que otras ramas de la Física, tiene tanto parte experimental como teórica. En la primera se llevan a cabo las mediciones de las cantidades microdosimétricas usando instrumentos como los *contadores proporcionales equivalentes a tejido (TEPC)* y en la segunda, se estudia la relación entre estas mediciones y otras cantidades físicas más generales.

El término partícula ionizante se refiere a una partícula con energía cinética que excede cierto umbral especificado, el cual dependerá del tipo de partícula y del material o medio expuesto. Las partículas ionizantes cargadas experimentan interacciones y pierden energía en ciertos puntos del medio expuesto. El punto de interacción se denomina *punto de transferencia de energía relevante*. Una partícula con energía cinética  $E_1$  puede detenerse en el punto de transferencia o puede emerger con una energía cinética reducida  $E_2$ . La interacción también puede producir una o más partículas ionizantes secundarias con energía cinética  $E_3, E_4$ , etc. Si no hay partículas emergentes del punto de transferencia, el punto es el final de la trayectoria de las partículas cargadas o de una de sus ramas.

La **Figura 2.9** ilustra las posibles trayectorias y cómo se calcula la energía depositada en cada caso <sup>2</sup>.



**Figura 2.9:** Posibles trayectorias de una partícula cargada. En cualquier punto de transferencia ( $\bullet$ ), la energía depositada  $\epsilon$  es igual a la energía cinética de la partícula entrante ( $E_1$ ) menos la energía cinética de todas las partículas ionizantes que emergen ( $E_2, E_3, E_4, etc.$ ) [46].

En general, en cualquier punto de transferencia denominado como  $T_i$ , la energía depositada es igual a la energía cinética de la partícula entrante menos la energía cinética de todas las partículas ionizantes emergentes, incluyendo los cambios de la energía en reposo. En un medio expuesto, se produce una configuración aleatoria de puntos de transferencia y el término *trayectoria de partícula* se refiere a esta configuración y a la de partículas cargadas asociadas.

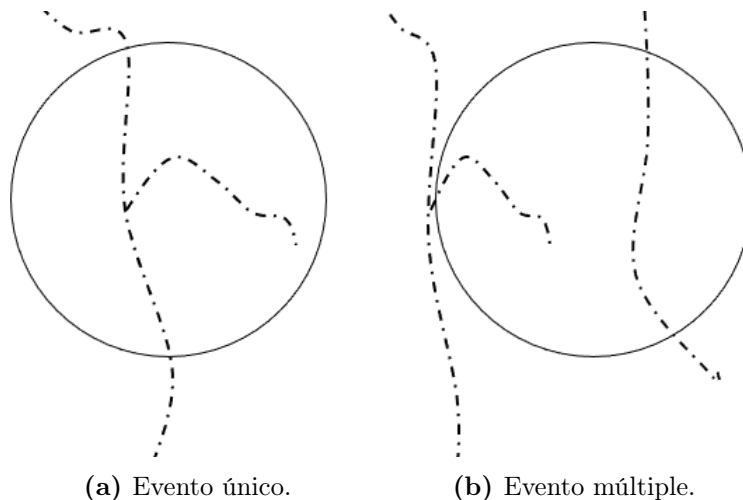
En microdosimetría, cuando se habla de un *evento* en un sitio se hace referencia a un depósito de energía, pero de manera formal un evento es la deposición de energía en los puntos de transferencia debido a partículas que están correlacionados estadísticamente [47]. No se considera evento si la partícula cargada no deposita energía al sitio o esta no es suficiente para ionizar. Las partículas correlacionadas son, p. ej., una partícula cargada y sus electrones delta o las partículas primarias y secundarias en reacciones nucleares.

Por otro lado, un evento será único, si los puntos de transferencia pertenecen a la misma trayectoria de una sola partícula, y múltiple, si los puntos de transferencia se deben a partículas no correlacionadas que también depositan energía (ver **Figura 2.10a** y **2.10b**). Por lo tanto, estos eventos -que involucran cantidades estocásticas- están sujetos a distribuciones

<sup>2</sup>Una definición más rigurosa de energía depositada ( $\epsilon_i$ ) debe incluir el término  $\sum Q$ .



de probabilidad y valores promedio que se abordarán más adelante.



**Figura 2.10:** Clasificación de eventos. Representación de una partícula interactuando con un átomo en puntos de transferencia, representados como guiones. En **2.10a** todos los puntos de transferencia están correlacionados, es decir, todos se originaron dentro de la misma trayectoria de una partícula, esto es un evento único. En **2.10b**, los puntos de transferencia se deben a dos partículas que son independientes, esto recibe el término de evento múltiple [48].

### 2.3.1. Cantidades microdosimétricas estocásticas

Las principales cantidades estocásticas y no estocásticas relevantes utilizadas en microdosimetría proporcionan información sobre la probabilidad de que la energía depositada alcance un cierto valor dentro de un volumen específico cuando una partícula ionizante interactúa con dicho volumen. Las definiciones formales que establece la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (ICRU) para las principales cantidades microdosimétricas son:

#### Energía impartida

La cantidad más fundamental utilizada en microdosimetría es el *depósito de energía* o energía depositada en una sola interacción,  $\epsilon_i$ , la cual se puede expresar como:

$$\epsilon_i = E_{in} - E_{out} + \sum Q \quad (10)$$

donde  $E_{in}$ , es la energía cinética de las partículas ionizantes incidentes en el volumen;  $E_{out}$  es la energía cinética de las partículas ionizantes que emergen o abandonan el volumen; y  $\sum Q$ , es la suma de todos los cambios de la energía en reposo ( $Q > 0$  si decrece la energía en reposo;  $Q < 0$  si incrementa la energía en reposo).

La energía impartida,  $\epsilon$ , se define entonces como la suma total de la energía depositada en un volumen, de forma que:

$$\epsilon = \sum_{i=1}^i \epsilon_i = \epsilon_1 + \epsilon_2 + \epsilon_3 + \dots + \epsilon_i \quad (11)$$

Su unidad de medida es el  $J$ , aunque también puede expresarse en  $eV$ . La energía impartida es una cantidad estocástica, y ya sea que deba a un evento único o a eventos múltiples, solo puede predecirse a través de promedios estadísticos.

### Energía específica

La energía específica impartida,  $z$ , es el cociente de la energía impartida a la materia por radiación ionizante,  $\epsilon$ , entre un volumen de masa  $m$ . Se mide en Gray (Gy):

$$z = \frac{\epsilon}{m} \quad (12)$$

### Energía lineal

La energía lineal,  $y$ , es el cociente entre la energía impartida a la materia en un volumen dado por un evento único de deposición de energía,  $\epsilon_s$ , y la longitud de cuerda media en ese volumen,  $\bar{l}$ . La cantidad  $y$  es una cantidad estocástica y sus unidades de medida son  $keV/\mu m$ :

$$y = \frac{\epsilon_s}{\bar{l}} \quad (13)$$

### Relación entre energía específica y energía lineal

La energía específica ( $z$ ) y la energía lineal ( $y$ ) están relacionadas mediante:

$$z = \frac{4y}{\rho S} \quad (14)$$

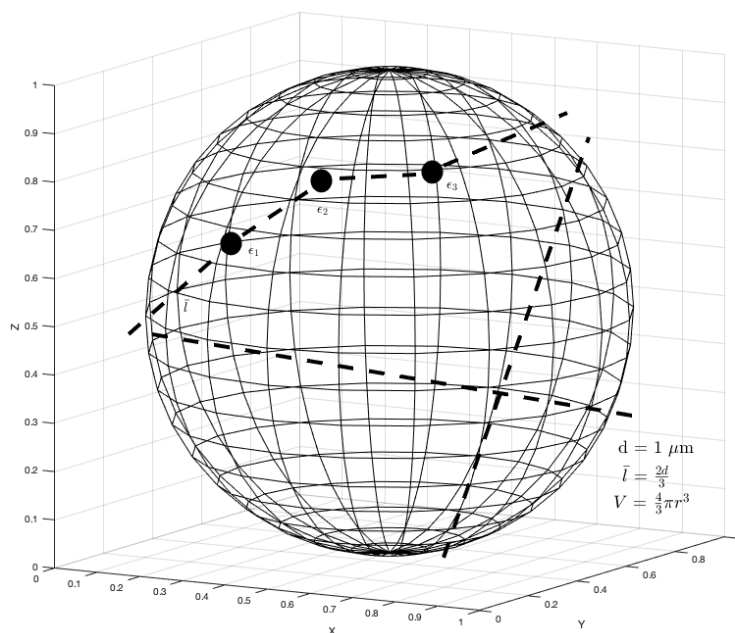
Donde  $\rho$  es la densidad y  $S$  es el área de la superficie en cuestión. Cuando el sitio es una esfera de  $S = 4\pi r^2$ , llena de agua ( $p = 1g/cm^3$ ), entonces la ecuación anterior se puede reescribir como:

$$z = \frac{4y [keV/\mu m]}{(1 \times 10^{-15} [kg/\mu m^3])(4\pi r^2 [\mu m]^2)} \cdot \frac{1.602 \times 10^{-16} [J]}{[keV]} \quad (15)$$

$$z = \frac{4y \cdot 0.1602}{4\pi r^2} \left[ \frac{J}{kg} \right] = \frac{0.204y}{4r^2} [Gy] \quad (16)$$

Por lo que con el cálculo de una de ellas puede obtenerse la otra.

A continuación, la **Figura 2.11** muestra una región de volumen esférico y de masa  $m$  en el cual se encuentran tres energías depositadas en tres puntos de transferencia, a partir de las cuáles se establecen las cantidades estocásticas empleadas en microdosimetría:



**Figura 2.11:** Micro-región de volumen esférico empleado en Microdosimetría [49]. Representación de las energías depositadas  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  y  $\epsilon_3$  en tres puntos de transferencia; la masa del volumen esférico ( $m$ ) y la longitud de cuerda media ( $\bar{l}$ ) no se especifican, sin embargo, la energía impartida en este gráfico es  $\epsilon = \epsilon_1 + \epsilon_2 + \epsilon_3$ , la energía específica es  $z = (\epsilon_1 + \epsilon_2 + \epsilon_3)/m$  y la energía lineal es  $y = (\epsilon_1 + \epsilon_2 + \epsilon_3)/\bar{l}$ .

### Relación entre energía lineal y factor de calidad

Un grupo de trabajo de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) y la ICRU [50] reexaminaron el concepto del factor  $Q$ , el cual fue propuesto para definirse en función de la energía lineal en sitios de  $1 \mu\text{m}$ , incrementando linealmente hasta cerca de un valor máximo de  $y \approx 150 \text{ keV}$ , con una disminución posterior debido a saturación. Esta definición puede expresarse mediante la fórmula:

$$Q(y) = 0.3 y \left[ 1 + \left( \frac{y}{137} \right)^5 \right]^{-0.4} \quad (17)$$

### Factor de calidad promedio

Un Factor de calidad promedio ( $\bar{Q}$ ) es definido por la ICRU como:

$$\bar{Q} = 0.8 + k \cdot L_{\infty,D} \quad (18)$$

con  $k = 0.16 \mu\text{m}/\text{keV}$ .

Varias relaciones matemáticas han sido desarrolladas [49] para establecer equivalencias de  $\bar{L}_{\infty,D}$  -LET promedio de dosis absorbida-. Una de estas relaciones establece que  $\bar{L}_{\infty,D} = 9/8 \cdot \bar{y}_D$ , por lo tanto una mejor aproximación de la **ec. (18)** es:

$$\bar{Q} = 0.8 + 0.14 \cdot \bar{y}_D \quad (19)$$

### 2.3.2. Distribuciones microdosimétricas

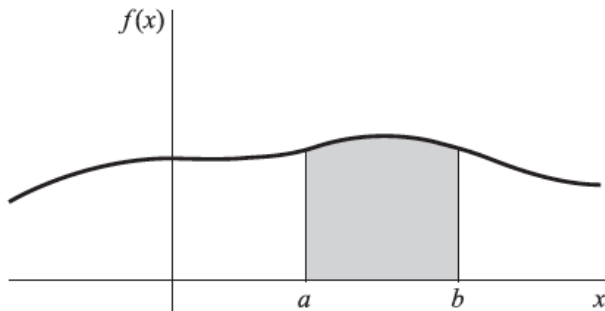
Para los cálculos de las principales cantidades microdosimétricas expuestas en la sección anterior, las funciones de probabilidad son indispensables. Siendo  $X$  una variable aleatoria continua, decimos que la función integrable y no negativa  $f(x) : \mathbb{R} \rightarrow [0, \infty]$  es la *función de densidad de probabilidad* (PDF) de  $X$ , si para cualquier intervalo  $(a, b)$  de  $\mathbb{R}$  se cumple la igualdad:

$$P(X \in (a, b)) = \int_a^b f(x) dx \quad (20)$$

Es decir, la probabilidad de que la variable tome un valor dentro del intervalo  $(a, b)$  se puede calcular o expresar como el área bajo la función de densidad en el intervalo  $(a, b)$ . De esta forma, el cálculo de una probabilidad se reduce al cálculo de una integral. El conjunto de los valores de  $X$  puede formar un intervalo cualquiera (para todo  $\mathbb{R}$ ). Puede darse el caso de que  $a = -\infty$  y  $b = \infty$ . En cambio, la función de densidad  $f(x)$  debe cumplir dos condiciones:

(a)  $f(x) \geq 0$ , para toda  $x \in \mathbb{R}$

(b)  $\int_a^b f(x) dx = 1$



**Figura 2.12:** Función de densidad [51].

De la teoría de probabilidad sabemos que una variable aleatoria  $X$  continua o discreta tiene una *función de distribución* denotada por  $F(x) : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ , y se define como:

$$F(x) = P\{X \leq x\} = \int_{-\infty}^x f(t) dt, \quad (21)$$

Esto es la probabilidad de que la variable aleatoria sea igual o menor que el valor de  $x$ , es decir, que tome valores en el intervalo  $(-\infty, x)$ . Como  $F(x)$  es una probabilidad, sus valores están siempre entre 0 y 1. A esta función también se le conoce como función de distribución acumulativa (CDF).

De la **ec. (21)** podemos deducir a través del teorema fundamental del cálculo que  $f(x)$  es la derivada de  $F(x)$  y es la probabilidad de observar un evento dentro del intervalo infinitesimal  $[x, x + dx]$ . De tal forma que:

$$f(x) = \frac{d}{dx}F(x), \quad (22)$$

Si  $X$  es una variable aleatoria continua, su media o valor esperado está dada por:

$$\mu_X = E[X] = \int_a^b x \cdot f(x) dx = \frac{\int_a^b x \cdot f(x) dx}{\int_a^b f(x) dx} \quad (23)$$

Por otro lado, si  $X$  es una variable aleatoria discreta, su media o valor esperado se calcula como la media ponderada de los valores por los pesos:

$$\mu_X = E[X] = \sum_{i=1}^k x_i \cdot P(x_i) = \frac{\sum_{i=1}^k x_i \cdot f_i(x_i)}{\sum_{i=1}^k f_i(x_i)} \quad (24)$$

donde  $P(x_i)$  son las probabilidades de ocurrencia <sup>3</sup>, frecuencias relativas o pesos. La función de densidad de probabilidad,  $f(x)$ , generalmente se denomina distribución de frecuencia porque se relaciona con el número de ocurrencias de eventos. En microdosimetría, la función de distribución de la energía lineal ( $y$ ) se expresa como  $F(y)$  y su función de densidad como  $f(y)$ , la cual representa la distribución de frecuencia del número de eventos de deposición de energía. Por otro lado, la *función de distribución de dosis* de  $y$  se expresa como  $D(y)$ , la cual representa la fracción de dosis absorbida entregada con energía lineal menor o igual a  $y$ ; y su densidad de probabilidad es  $d(y)$ , la cual es independiente de la dosis o tasa de dosis absorbida.

Entonces, la probabilidad de que la energía lineal producida por un *evento único* esté en el intervalo  $[y, y + dy]$  se expresa como  $f(y) dy$ . La media o valor esperado de  $y$ ,

$$\bar{y}_F = \int_0^{\infty} y \cdot f(y) dy, \quad (25)$$

es llamado *energía lineal media de frecuencia*.

Si el espacio muestral es contable y se pueden enumerar todos los resultados posibles para  $f(y)$ , entonces  $\bar{y}_F$  se puede calcular como media ponderada utilizando la **ec. (24)**:

$$\bar{y}_F = \sum_{i=1}^k y_i \cdot P(y_i) = \frac{\sum_{i=1}^k y_i \cdot f_i(y_i)}{\sum_{i=1}^k f_i(y_i)} \quad (26)$$

Luego, el valor esperado de la variable aleatoria  $y$ , considerando como función de probabilidad la función  $D(y)$ , es decir:

---

<sup>3</sup> $P(x_i) = f_i(x_i) = \frac{n_i}{\sum_i^k n_i}$ , con  $n_i$  siendo la *frecuencia absoluta*.

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} y \cdot d(y) dy, \quad (27)$$

es llamado *energía lineal media de la dosis*;  $\bar{y}_D$  es una cantidad no estocástica. Existe una relación entre  $d(y)$  y  $f(y)$ , dada por:

$$d(y) = \frac{y}{\bar{y}_F} f(y) \quad (28)$$

Por lo tanto, sustituyendo la expresión anterior en la **ec. (27)** se tiene que:

$$\bar{y}_D = \frac{1}{\bar{y}_F} \int_0^{\infty} y^2 \cdot f(y) dy. \quad (29)$$

De la misma forma que en la **ec. (26)**,  $\bar{y}_D$  se puede calcular como:

$$\bar{y}_D = \frac{1}{\bar{y}_F} \cdot \sum_{i=1}^k y_i^2 \cdot P(y_i) = \frac{1}{\bar{y}_F} \cdot \frac{\sum_{i=1}^k y_i^2 \cdot f_i(y_i)}{\sum_{i=1}^k f_i(y_i)} \quad (30)$$

De manera análoga,  $f(z) dz$  es la distribución de energía específica producida en *múltiples eventos* por irradiación prolongada [45]. Sin embargo, la función de distribución  $f_1(z)$  incluye un componente discreto en  $z = 0$  para la probabilidad de no deposición de energía. La media o valor esperado de  $f_1(z)$ ,

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z \cdot f_1(z) dz, \quad (31)$$

es llamado *energía específica media de frecuencia*<sup>4</sup>; este promedio es una cantidad no estocástica y está definido para eventos únicos, además de ser equivalente a la dosis absorbida de acuerdo a lo siguiente:

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z \cdot f_1(z) dz = \int_0^{\infty} \frac{\epsilon f(\epsilon)}{m} d\epsilon = \frac{\bar{\epsilon}}{m} \quad (32)$$

---

<sup>4</sup>Otros autores utilizan  $\bar{z}$  para referirse a  $\bar{z}_F$  así como  $\bar{y}$  en lugar de  $\bar{y}_F$ , pero ambos términos corresponden al valor esperado ( $\mu$ ) de  $z$  e  $y$ , respectivamente.

$$\bar{D} = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} = \bar{z} \quad (33)$$

Teóricamente,  $dm$  se considera un pequeño volumen infinitesimal y  $\bar{D}$  está definida en un punto. Sin embargo, en la práctica, la dosis absorbida debe medirse con un detector de una dimensión definida lleno de una cierta cantidad de materia; de lo contrario no se producirá interacción y no habrá energía depositada [48].

La definición más precisa de  $D$  en términos de  $\bar{z}$ , considerando que el volumen irradiado es suficientemente pequeño de forma que la dosis absorbida es constante sin importar el tipo de radiación involucrado, es:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \bar{z} \quad (34)$$

Las distribuciones microdosimétricas se representan gráficamente como espectros. La representación semilogarítmica es la comúnmente más utilizada para denotar la frecuencia de eventos, ya que el área bajo la curva delimitada por dos valores cualesquiera de energía lineal es proporcional al número o fracción de eventos en este rango de valores de energía lineal. Entonces, en el eje de las abscisas se grafica la energía lineal, y en el de las ordenadas  $f(y)$  multiplicada por  $y$ . La base de la representación  $y \cdot f(y)$  vs  $\log(y)$  parte del hecho que:

$$\int_{y_1}^{y_2} f(y) dy = \int_{y_1}^{y_2} [y f(y)] d \log(y). \quad (35)$$



## 2.4. Fundamentos del Método Monte Carlo

Stanislaw Ulam y Nicholas Metropolis -que trabajaron en el Proyecto Manhattan- del Laboratorio de los Álamos acuñaron el término “Monte Carlo” por primera vez en su artículo homónimo en 1949. Desde entonces, los algoritmos Monte Carlo para generar variables aleatorias se han empleado para resolver diferentes problemas en ciencias sociales, flujo de tráfico, finanzas, crecimiento de poblaciones, genética, química cuántica, transporte de partículas, física de radiaciones, radioterapia y dosimetría [52]. El método Monte Carlo como tal es un método numérico empleado para resolver problemas matemáticos por simulación de variables aleatorias. Las simulaciones Monte Carlo representan un intento por modelar la propia naturaleza a través de la simulación directa de la dinámica esencial de los sistemas en cuestión [53].

### 2.4.1. Generación de números aleatorios

El primer componente de un cálculo por simulación Monte Carlo es el muestreo numérico de variables aleatorias con funciones de densidad de probabilidad (PDFs) especificadas. En general, los algoritmos de muestreo aleatorio se basan en el uso de números aleatorios distribuidos uniformemente en el intervalo  $(0, 1)$ . Estos números aleatorios<sup>5</sup> pueden ser fácilmente generados por computador a través de distintos lenguajes de programación. A continuación se describen algunas técnicas para generar valores aleatorios de una variable [54].

#### Método de transformación inversa

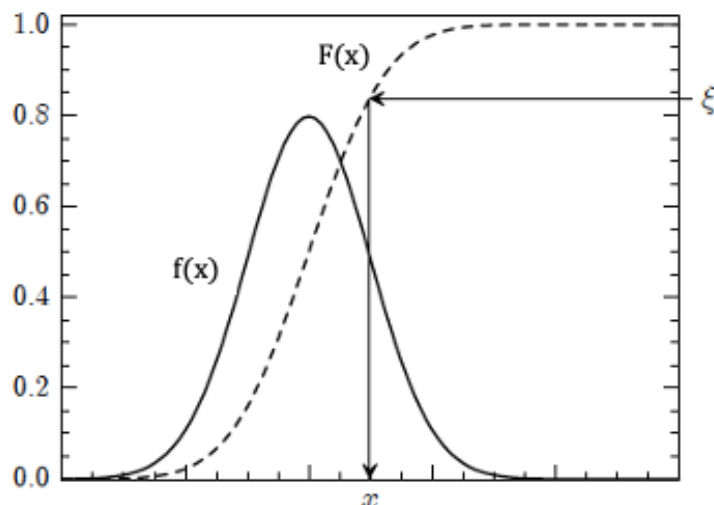
La función de distribución acumulativa  $F(x)$  es una función no decreciente de  $x$  y, por tanto, tiene una función inversa  $F^{-1}(\xi)$ . La transformación  $\xi = F(x)$  define una nueva variable aleatoria que toma valores en el intervalo  $(0, 1)$  como se ve en la **Figura 2.13**. Debido a la correspondencia entre los valores de  $X$  y  $\xi$ , las funciones de densidad  $f(\xi)$  y  $f(x)$ , están relacionadas por  $f(\xi) d\xi = f(x) dx$ . Por tanto:

$$f(\xi) = f(x) \left( \frac{d\xi}{dx} \right)^{-1} = f(x) \left( \frac{dF(\xi)}{dx} \right)^{-1} = 1 \quad (36)$$

Ahora está claro que si  $\xi$  es un número aleatorio, la variable  $X$  definida por  $X = F^{-1}(\xi)$  está distribuida aleatoriamente en el intervalo  $(x_{min}, x_{max})$  con la función de densidad  $f(x)$ .

---

<sup>5</sup>La secuencia de números generados no es aleatoria del todo, ya que los algoritmos que se emplean son determinísticos. Es más apropiado hablar de generación de *números pseudoaleatorios*.



**Figura 2.13:** Muestreo aleatorio de una distribución  $F(x)$  usando el método de transformación inversa [54].

### 2.4.2. El método Monte Carlo para el transporte de radiación

El método Monte Carlo hace uso de números aleatorios para modelar de manera precisa cómo la radiación penetra a través de un medio en particular, obteniendo soluciones aproximadas mediante procedimientos de muestreo estadístico de las diversas posibilidades de interacción.

La descripción de la historia de una partícula en simulación Monte Carlo es vista como una secuencia aleatoria de vuelos libres de fotones que terminan con interacciones en un punto dado, por lo tanto una historia es el recorrido de una partícula entre cada conjunto de interacciones. En el transporte de fotones se deben tener en cuenta parámetros iniciales que determinan la posición, la energía y la dirección de propagación de los fotones (cosenos directores). En la distancia que viajan los fotones se presentan interacciones de estos fotones con la materia, que en ocasiones produce fotones secundarios, la pérdida de energía del fotón por absorción en cada interacción (efecto Compton o efecto fotoeléctrico) y nuevas direcciones de propagación del fotón en cada dispersión, dadas por los cosenos directores. La historia del fotón termina porque el fotón ha sido absorbido, la energía del fotón cae por debajo de un umbral y no es de interés, o el fotón ha salido de la geometría del volumen. Este procedimiento es posible porque en cualquier punto en la simulación el futuro de un fotón o una partícula es independiente de su historia anterior o de la historia de anteriores fotones. Para obtener resultados congruentes con los procedimientos de irradiación reales es necesario modelar un gran número de historias.

Existen varios códigos que realizan la simulación del transporte de partículas, algunos ejemplos son: PENELOPE [54], MCNP, GEANT4, EGS4 O FLUKA.

Puesto que en este trabajo se utilizó el código PENELOPE, a continuación se presenta una breve descripción.

### 2.4.3. Código MC PENELOPE

Del inglés, Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons (PENELOPE), este código computacional abierto -desarrollado en la Universidad de Barcelona- permite el transporte de fotones, electrones y positrones en geometrías y materiales arbitrarios, con un rango de energías que va desde 50 eV hasta 1 GeV. PENELOPE incorpora modelos que permiten la simulación detallada del transporte de electrones, es decir, es capaz de modelar el transporte de electrones interacción-por-interacción, a diferencia de otros códigos que agrupan las interacciones subsecuentes y las consideran como una sola interacción para acelerar el transporte.

El núcleo del sistema es un conjunto de subrutinas en el lenguaje de programación FORTRAN que se ocupan de las complejidades del proceso de transporte. Para ser operativo, este sistema debe compilarse con un programa principal que, entre otras cosas, defina los estados iniciales de las partículas y los recuentos de las cantidades de interés (tallies). penEasy es el programa principal de propósito general para PENELOPE.

Es posible implementar tres tipos de modelos geométricos con penEasy: geometrías cuádricas, geometrías voxelizadas y una mezcla de geometrías cuádricas y voxelizadas. Las geometrías cuádricas se definen mediante la librería PANGIOM; los elementos usados en este tipo de modelos geométricos son superficies y cuerpos, los cuáles son introducidos a través de un archivo de texto sin formato normalmente designado con la extensión \*.geo. Por otro parte, una geometría voxelizada es un modelo geométrico en el cual los objetos se describen en términos de una gran colección de elementos de volumen generalmente pequeños llamados vóxeles. Cada vóxel es un cuboide o un paralelepípedo rectangular, con una composición homogénea de material y densidad de masa.

## 2.5. Fundamentos del modelo celular voxelizado.

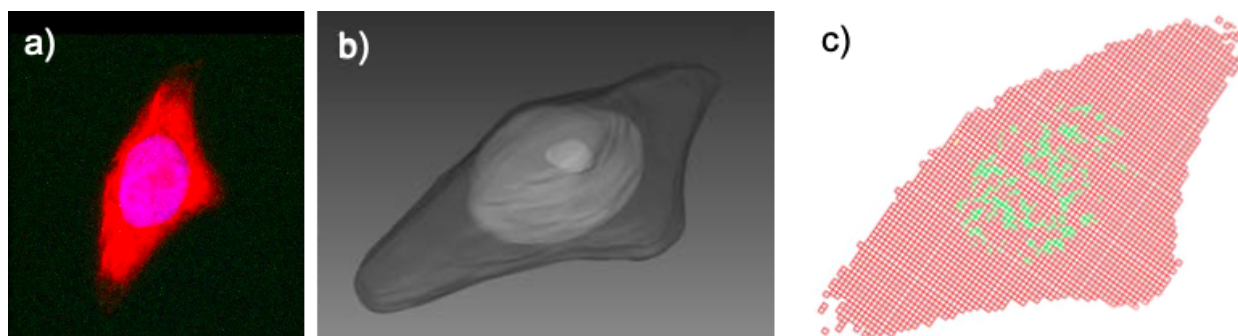
Debido a que la célula es la unidad funcional básica donde se producen los efectos biológicos inducidos por la radiación y dado que el tamaño del ADN está en la escala nanométrica, es importante simular y cuantificar la distribución de la deposición de energía de radiación a nivel celular y subcelular en tratamientos con RMAC.

Tradicionalmente, los modelos de células individuales implementados en códigos de simulación MC para cálculos microdosimétricos se han obtenido de la combinación de volúmenes geométricos simples como esferas, cilindros o elipsoides que contienen agua, principal componente del tejido biológico. Sin embargo, estos modelos no tenían en cuenta aspectos como la morfología celular, componentes químicos y diferenciación celular, a los que se puede acceder hoy en día utilizando técnicas avanzadas de imágenes de alta resolución como la microscopía confocal.

Previamente, en el *Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux-Gradignan* (CENBG) en Francia, se reportaron simulaciones dosimétricas irradiando modelos celulares. Estas estimaciones se obtuvieron utilizando geometrías en forma de paralelepípedos y elipsoides que representaron el núcleo celular y el citoplasma. Fue gracias a la microscopía confocal que lograron obtener geometrías tridimensionales realistas con una arquitectura voxelizada. Estos modelos celulares fueron llamados fantasmas celulares en referencia a los fantasmas utilizados en radiología. De manera puntual, Incerti y cols. [55] presentaron uno de los primeros modelos celulares creados a partir de imágenes por microscopía confocal de células HaCaT (línea celular de queratinocitos humanos) en el citado laboratorio. Estas células se cultivaron en un medio dedicado y se fijaron después de 4 y 24 h de cultivo en condiciones apropiadas.

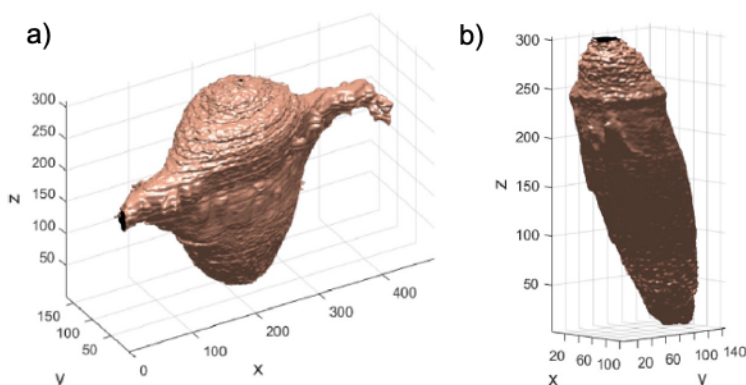
Las imágenes bidimensionales de las células teñidas se adquirieron a la resolución más alta y optimizada (alrededor de 163 nm) con un microscopio confocal Leica® DMR TCS SP2 para varias resoluciones bidimensionales, de hasta  $512 \times 512$  píxeles. Los conjuntos completos de imágenes se reconstruyeron en tres dimensiones utilizando el Leica Confocal Software®. Estas imágenes fueron luego transferidas al software Amira®, propiedad de Mercury Computer Systems, Inc., responsable del filtrado (para eliminar la fluorescencia residual generada por el soporte de vidrio celular utilizado para microscopía) y reconstrucción de la geometría. El fantoma voxelizado se construyó a partir de imágenes bidimensionales de  $256 \times 256$  microscopías confocales apiladas en 60 capas. Un solo vóxel tiene un tamaño transversal de unos 180 nm (en X e Y) y un grosor longitudinal de unos 160 nm (en Z). Este fantoma se encuentra disponible en la literatura a manera de ejemplo en [56].

Los resultados se pueden observar en la **Figura 2.14**.



**Figura 2.14:** Imágenes de una sola célula HaCaT obtenida por microscopía confocal. a) Imagen 3D de una sola célula HaCaT/(GFP-H2B)Tg incubada durante 24 h, obtenida luego de ser reconstruida con el Leica Confocal Software®. El citoplasma aparece en rojo mientras que el núcleo se muestra en púrpura. Las imágenes bidimensionales correspondientes se adquirieron con una resolución de  $128 \times 128$  píxeles. b) Modelo suavizado reconstruido con el software Amira®. El citoplasma (gris oscuro), núcleo y nucléolo (gris más claro) son claramente visibles. El eje más largo tiene una longitud de  $18 \mu\text{m}$  [55]. c) Visualización del fantoma voxelizado. Los vóxeles del núcleo están en verde, mientras que los vóxeles del citoplasma se muestran en rojo [57].

Otros modelos celulares voxelizados se han realizado siguiendo una metodología similar pero utilizando otras herramientas de procesamiento digital de imágenes y otras líneas celulares como molde. Sihver y cols. [58] utilizaron células KB (sublínea celular HeLa formadora de queratina) e ImageJ para el procesamiento de la imagen adquirida. Emplearon un enfoque geométrico puro, donde cada vóxel se considera un individuo independiente y tiene el mismo volumen que un cubo, que puede calcularse a partir del tamaño de los píxeles en tres direcciones (X, Y, Z). Por otro lado, Wang y cols. [59] siguieron este mismo enfoque y modelaron dos tipos de células (ver **Figura 2.15**): células epiteliales de pulmón (BEAS-2B) y células epiteliales de riñón (293T).



**Figura 2.15:** Perfil del estereograma de los fantasmas celulares de Wang y cols., tomado a lo largo del plano vertical de la imagen sobre el eje X. a) Célula epitelial de pulmón (BEAS-2B). b) Célula epitelial de riñón (293T).

## 2.6. Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste

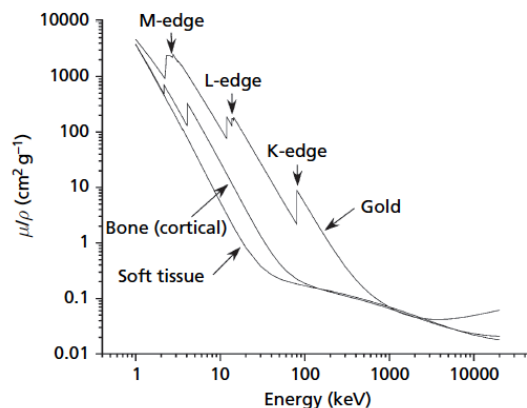
Se ha mostrado que ciertos agentes, además de mejorar el contraste entre el tumor y los tejidos blandos, también presentan propiedades de radiosensibilización, mejorando potencialmente el control tumoral, reduciendo efectos secundarios e incluso aumentando la supervivencia en comparación con radioterapia convencional [17]. Es por ello que en Radioterapia Mediada por Agentes de Contraste se emplean estos agentes en combinación con un haz de energía en el orden de kilovoltaje (20-500 keV). Los agentes de contraste generalmente utilizados en la práctica clínica se basan en Yodo y Gadolinio, sin embargo, recientemente se han propuesto algunos metales nobles como el Oro, Plata y Platino y otros elementos de alto Z como el Bismuto, para investigar el efecto que tendrían con esta modalidad (**ver Tabla 2.5**).

**Tabla 2.5:** Propiedades de algunos elementos de alto Z estudiados en RMAC [33].

Elemento	Número atómico	borde-K (keV)	Densidad ( $g/cm^3$ )
Plata	47	25.51	10.5
Yodo	53	33.16	4.93
Gadolinio	64	50.23	7.9
Platino	78	78.39	21.45
Oro	79	80.72	19.32
Bismuto	83	90.52	9.74

### Principio físico de los radiosensibilizadores empleados en RMAC

Uno de los principales desafíos en radioterapia convencional es la falta de selectividad debido a las propiedades similares de absorción de energía másica tanto del tumor como del tejido sano. Por esta razón, el principio para desarrollar radiosensibilizadores basados en NPs de alto Z se centra en diferencias en las propiedades de absorción de energía de estos elementos comparados con el tejido blando, lo que permite mejorar la entrega de dosis física aprovechando la elevada absorción fotoeléctrica de estos mismos. La **Figura 2.16** muestra las curvas correspondientes a los coeficientes de atenuación másico del oro, tejido blando y hueso cortical; se puede ver que a ciertas energías, p. ej. alrededor de los 100 keV, el valor de  $\mu/\rho$  para oro es significativamente mayor ( $5.158 \text{ cm}^2/g$ ) que para tejido blando ( $0.1693 \text{ cm}^2/g$ ) y hueso ( $0.1855 \text{ cm}^2/g$ ). Esto indica que el oro absorbe mayor radiación en el rango de energías donde predomina el efecto fotoeléctrico.

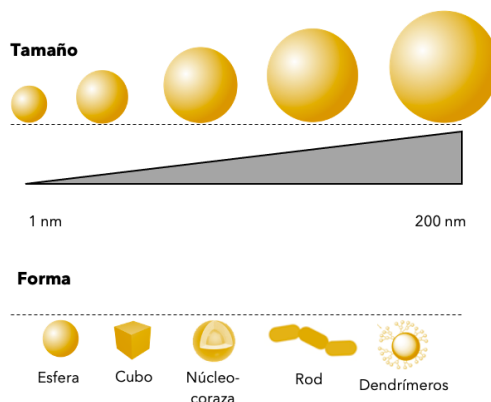


**Figura 2.16:** Gráfica de los coeficientes de atenuación másico de oro, tejido suave y hueso cortical en función de la energía [27]. A 100 keV,  $\mu/\rho$  (oro) =  $5.158 \text{ cm}^2/\text{g}$ , mientras que  $\mu/\rho$  (hueso) =  $0.1855 \text{ cm}^2/\text{g}$  y  $\mu/\rho$  (tejido blando) =  $0.1693 \text{ cm}^2/\text{g}$ .

### Propiedades de las nanopartículas empleadas en RMAC.

La nanotecnología y los nanomateriales ofrecen una variedad de aplicaciones en medicina y oncología. En las más recientes décadas han surgido estrategias prometedoras que se basan en el uso de NPs para mejorar la eficacia terapéutica de la radioterapia, estas pueden elaborarse a base de diferentes materiales y poseen varias propiedades fisicoquímicas, tales como: tamaño, forma geométrica, revestimiento de superficie, elasticidad y rigidez.

Las NPs basadas en elementos metálicos como el oro han sido estudiadas para una gran variedad de aplicaciones biomédicas desde imagenología, liberación de fármacos, terapia y diagnóstico. El tamaño y forma de las NPs estudiadas en la literatura varía para cada aplicación, en general, se han obtenido NPs con un rango entre 1-200 nm de diámetro y con formas geométricas esféricas, cúbicas, núcleo-coraza, rod y dendrímeros (ver **Figura 2.17**).



**Figura 2.17:** Comparativa de tamaños y formas de NPs que han sido empleadas en la literatura. Modificado de [17].

### Efecto de permeabilidad y retención mejorada.

La idea principal de la RMAC es administrar el agente de contraste al paciente vía intravenosa, permitiendo que este circule por un tiempo y posteriormente se acumule en la región tumoral debido al *Efecto de Permeabilidad y Retención Mejorada* (o *EPR*, por sus siglas en inglés). Este efecto fue demostrado inicialmente por Matsumura y Maeda [60], e indica que, como la vasculatura de los tumores se caracteriza por tener vasos sanguíneos porosos con un pobre drenaje linfático, cuando el agente de contraste es administrado y es lo suficientemente pequeño para no ser excretado por el riñón o lo suficientemente grande para ser capturado por el sistema fagocítico mononuclear, este llega al tumor y luego se retiene o permanece allí. Sin embargo, la retención de las NPs en el tumor debido al efecto *EPR* está limitado, ya que estas podrían ser excretadas o metabolizadas antes de que su acumulación logre un beneficio terapéutico.

### Tecnología para tratamientos con RMAC.

Uno de los inconvenientes con la RMAC es que para producir el efecto de mejora de la dosis, la radiación incidente debe ser de bajas energías y en ese rango, de 20-500 keV, los haces de rayos-X presentan un bajo poder de penetración y por tanto muy poca radiación alcanza el tumor y la que logra llegar a este no es suficiente dada la naturaleza incierta de la interacción de la radiación con la materia. Sin embargo, se ha mostrado que usando técnicas de irradiación rotacional, es posible irradiar tumores localizados a mayor profundidad, de unos 10-12 cm. Entonces, era indispensable idear un sistema con la tecnología necesaria para poder ser implementado en la clínica usando haces de kilovoltaje y agente de contraste y que además resolviera este problema.

Presentado el preámbulo anterior, en nuestro laboratorio se propuso un sistema de radioterapia capaz de realizar tratamientos con RMAC, del cual se cuenta con el registro de la patente No. 8681937 en Estados Unidos [61] y en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. En la **Figura 2.18** se muestra el prototipo del equipo.

Es importante señalar que aunque hay sistemas de radioterapia como el empleado en IGRT, que recogen imágenes del paciente con la intención de monitorear la posición del tumor, solo lo hacen inmediatamente antes o después de la irradiación y no durante, cosa que este prototipo permitirá. En general, las principales características de este prototipo se enlistan a continuación:

- Consiste en un sistema guiado por imágenes, que utiliza un escáner para obtener imágenes anatómicas tridimensionales –idealmente un escáner CT–, esto con el fin de monito-



rear tanto la posición del tumor como la posición de las estructuras óseas que pudieran rodearlo durante todo el tratamiento.

- El sistema debe permitir la cuantificación espacial del agente de contraste presente en el volumen a irradiar. Se entiende por cuantificación espacial que el sistema puede calcular la distribución tridimensional del agente de contraste dentro del paciente. Esta cuantificación deberá realizarse en tiempo real.
- El sistema debe ser capaz de determinar la combinación de haces de radiación cuya aplicación al sujeto irradiado dará como resultado una distribución de dosis absorbida que cumpla con los criterios de tratamiento especificados por el médico radio-oncólogo.
- El sistema debe ser capaz de producir tiempos de tratamiento razonables, esto es en un rango de 2-3 minutos.

Este tipo de sistemas adquieren relevancia cuando se realizan ensayos clínicos, ya que en la actualidad la mayoría de los tratamientos de radioterapia emplean aceleradores lineales con energías de Megavoltaje, que además de ser equipos costosos no cumplen con los requisitos fundamentales para ser utilizados en RMAC.



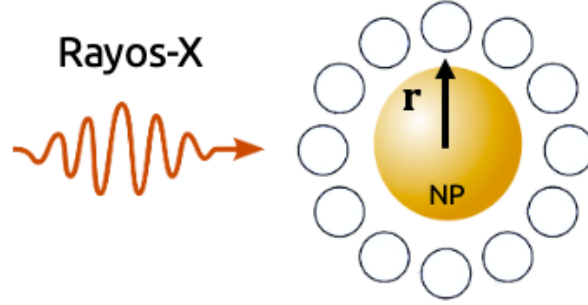
**Figura 2.18:** Prototipo de sistema de radioterapia guiada por imágenes modificado para ser implementado en tratamientos con RMAC [62]. El equipo combina un escáner CT convencional y varios tubos de rayos-X acoplados a brazos mecánicos encargados de generar haces de radiación con energía en el orden de kilovoltaje.

## Capítulo 3

### Materiales y métodos

#### 3.1. Cálculo de las funciones de distribución $f(y)$ en geometrías de referencia

Los cálculos para determinar de manera individual la función de distribución  $f(y)$  de las partículas cargadas emitidas por una NP de alto número atómico, se efectuaron empleando la metodología estandarizada de la International Commission on Radiation Units (ICRU), la cual especifica que este tipo de cálculos deben de llevarse a cabo en una pequeña esfera de 1 micra de diámetro colocada en el punto de interés donde se desea conocer  $f(y)$  [49]. A continuación, a manera de ilustración presentamos la siguiente geometría en 2D (ver **Figura 3.1**) para explicar el experimento de simulación: rayos-X monoenergéticos de entre 40 y 220 keV son forzados a interactuar con una NP que se encuentra embebida en un fantoma de agua. Las regiones microdosimétricas, es decir, las esferas de  $1 \mu m$  se organizaron en una red esférica de 5 micro-regiones, con una micro-región centrada en la NP ( $r = 0 \mu m$ ) y las demás a distancias radiales de 5, 10, 15 y  $20 \mu m$ . En la primera micro-región, donde está situada la NP en el centro, se colocó una sola esfera y en las demás micro-regiones se colocaron una colección de esferas ICRU. Se promediaron las cantidades calculadas en las esferas de cada micro-región por lo que cada una de ellas se usó para registrar la contribución de los electrones que escaparon de la NP a la  $f(y)$  total. El programa determina la energía impartida a cada una de estas micro-regiones y el resultado se divide por la longitud de cuerda media para obtener la energía lineal. Para un volumen esférico, la cuerda media está dado por  $\bar{l} = \frac{2d}{3}$ . Sin embargo, de acuerdo a Kellerer, la longitud de cuerda media para la micro-región donde se encuentra la NP está dada por  $\bar{l} = \frac{d}{2}$ .



**Figura 3.1:** Representación esquemática para el cálculo estándar de la función  $f(y)$ .

El Código PENELOPE de simulación Monte Carlo, con el conjunto auxiliar de subrutinas de la suite PenEasy [63], se usó para calcular la distribución de energía lineal depositada, bajo las condiciones descritas anteriormente para nanopartículas de Au, Gd y Bi, con diámetros de 50 nm y 100 nm.

### 3.2. Cuantificación del efecto de la presencia de una nanopartícula de alto número atómico sobre $f(y)$

La energía lineal media de frecuencia se calculó a través de la **ec. (26)**:

$$\bar{y}_F = \frac{\sum_{i=1}^k y_i \cdot f_i(y_i)}{\sum_{i=1}^k f_i(y_i)}$$

Por otro lado, la energía lineal media de dosis fue calculada utilizando la **ec. (30)**:

$$\bar{y}_D = \frac{1}{\bar{y}_F} \cdot \frac{\sum_{i=1}^k y_i^2 \cdot f_i(y_i)}{\sum_{i=1}^k f_i(y_i)}$$

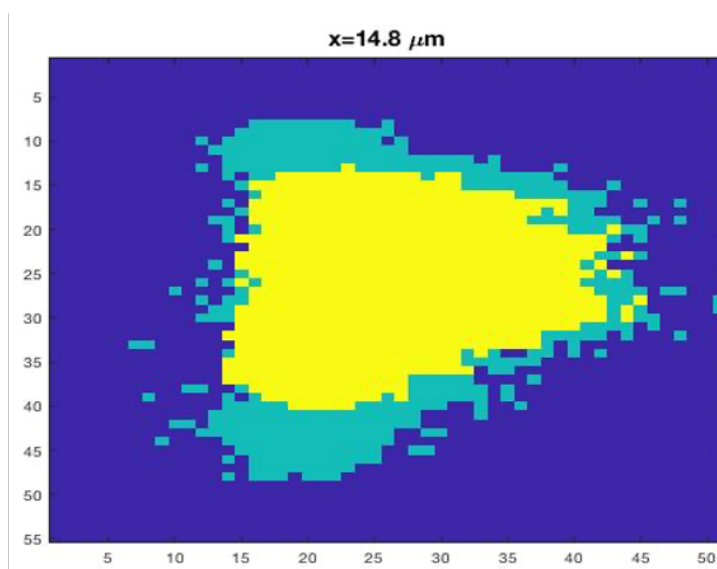
Finalmente, el factor de calidad promedio se calculó empleando la **ec. (19)**:

$$\bar{Q} = 0.8 + 0.14 \cdot \bar{y}_D$$

### 3.3. Modelo celular voxelizado

Varios modelos de geometría celular se encuentran disponibles en la literatura, siendo estos de dos tipos: modelos construidos a partir de superficies geométricas [64] y modelos o fantasmas obtenidos a través de la digitalización de imágenes tomadas mediante medios ópticos [55]. Cada modelo tiene sus ventajas, en particular los modelos a base de superficies son fáciles de implementar computacionalmente en combinación con cualquier código de simulación Monte Carlo del transporte de radiación.

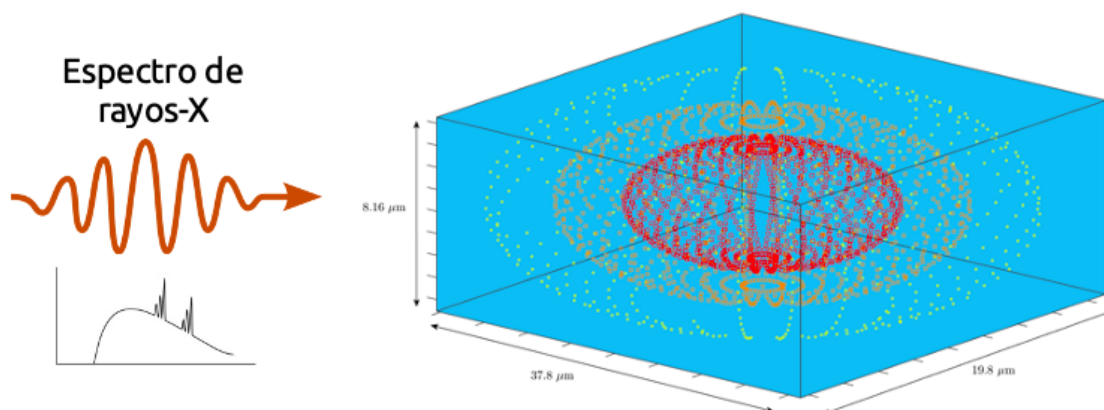
De manera puntual, para lograr el objetivo III) anteriormente descrito, empleamos el modelo celular obtenido por Wang y cols. [59]. Este modelo voxelizado tiene dimensiones de  $105 \times 55 \times 51$  vóxeles y una resolución espacial de  $0.36 \mu\text{m} \times 0.36 \mu\text{m} \times 0.16 \mu\text{m}$ . En la **Figura 3.2** se presenta una sección del mismo graficado en MATLAB®.



**Figura 3.2:** Corte 2D del modelo celular de Wang y cols. En verde: citoplasma, y en amarillo: núcleo.

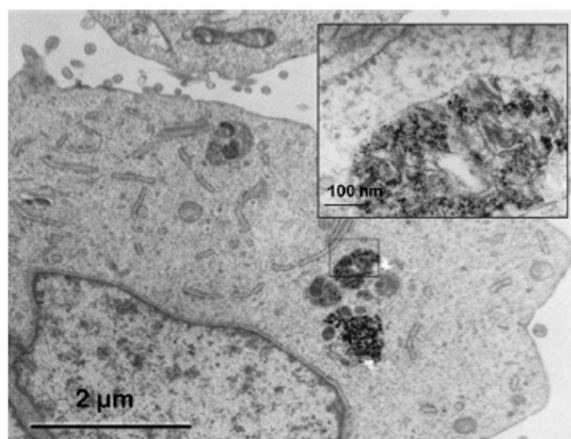
### 3.4. Cálculo de las funciones de distribución $f(y)$ en geometrías celulares

Empleando el modelo voxelizado de la célula, se colocó una concentración de AuNPs, BiNPs y GdNPs, factibles de conseguir en la práctica clínica, siendo estas de  $0.5 \text{ mg-NP/g-H}_2\text{O}$ ,  $1.0 \text{ mg-NP/g-H}_2\text{O}$  y  $5.0 \text{ mg-NP/g-H}_2\text{O}$  distribuidas en el interior y exterior de la célula (ver **Figura 3.3**). La simulación se realizó de manera particular para cada material.



**Figura 3.3:** Modelo representativo de la irradiación de la célula voxelizada aplicando una concentración de NPs de 200 nm, distribuidas dentro de un volumen de  $37.8 \mu\text{m} \times 19.8 \mu\text{m} \times 8.16 \mu\text{m}$  con agua. Los vóxeles del núcleo se representan en rojo y los correspondientes al citoplasma en café. Las NPs se representan en amarillo.

Con el fin de no rebasar la configuración permitida en el número de NPs que PENELOPE puede añadir para alcanzar la concentración deseada, se simularon NPs de diámetro más grande, de 200 nm. Se ha demostrado que las AuNPs se agregan formando cúmulos en los lisosomas citoplasmáticos (ver **Figura 3.4**) y ya no son NPs individuales de cierto diámetro, más bien se forma una nube de estas NPs.



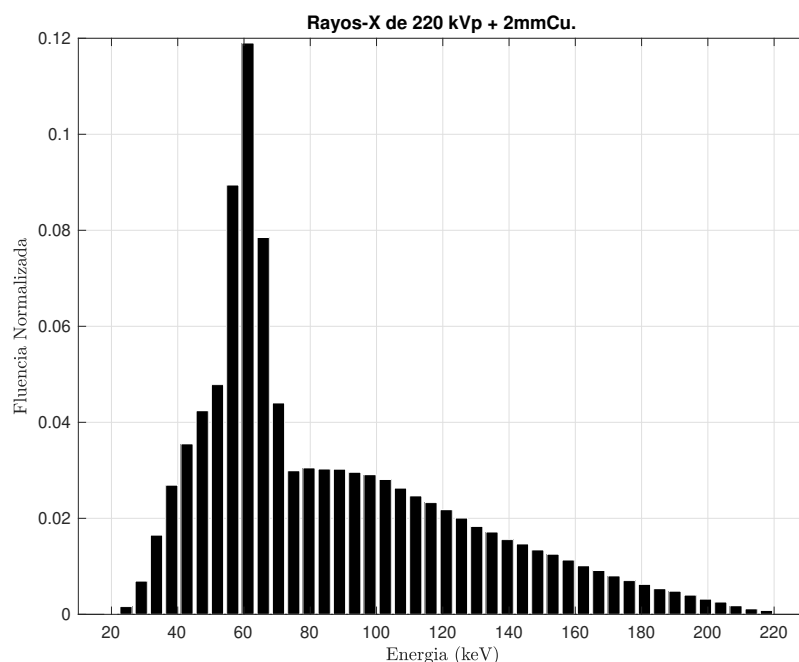
**Figura 3.4:** Acumulación de AuNPs en lisosomas citoplasmáticos. Microscopía electrónica de transmisión (TEM) que demuestra la acumulación de AuNPs esféricas de 1.9 nm con una concentración de  $12 \mu\text{M}$  en lisosomas citoplasmáticos de células MDA-MB-231 (células de cáncer de mama) después de 24 hrs. Las AuNPs se observan agregadas formando un cúmulo [65].

Esta situación se aprovechó para incrementar el tamaño del diámetro de las NPs e incorporar un número menor en las simulaciones, para con esto reducir en número las necesarias

para lograr la concentración requerida y que no se haya convertido en un problema con lo ya establecido en PENELOPE.

La célula fue irradiada con un espectro de rayos-X de 220 kVp filtrado por 2 mm de Cu (ver **Figura 3.5**). Este espectro se obtuvo en nuestro laboratorio a partir de simulaciones MC de un tubo de rayos-X de tungsteno (Phoenix XS225D), con el cual se han obtenido mejores resultados en simulaciones para tratamientos de tumores de próstata, cerebro y pulmón [24, 66, 67].

Se efectuaron simulaciones para el caso en el que no están presentes las NPs, estos valores se consideraron como los de referencia y con base a ellos se determinó el cambio en la letalidad de la radiación incidente. La función  $f(y)$  y la energía lineal promedio depositada en el núcleo celular y el citoplasma fueron calculadas. El cambio en los valores de la energía lineal promedio nos dio el valor relativo de letalidad resultado de irradiar el medio con las nanopartículas embebidas de Au, Bi y Gd.



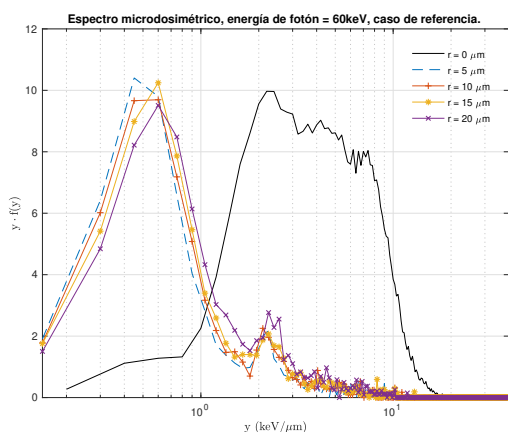
**Figura 3.5:** Espectro de la distribución de energía de un haz de rayos-X de 220 kVp filtrado por 2 mm de Cu. Los filtros son láminas de algún metal colocadas entre el tubo de rayos-X y el colimador y se utilizan para atenuar los fotones de rayos-X de baja energía que no contribuyen con la calidad de imagen pero si aumentan la radiación superficial al paciente.

## Capítulo 4

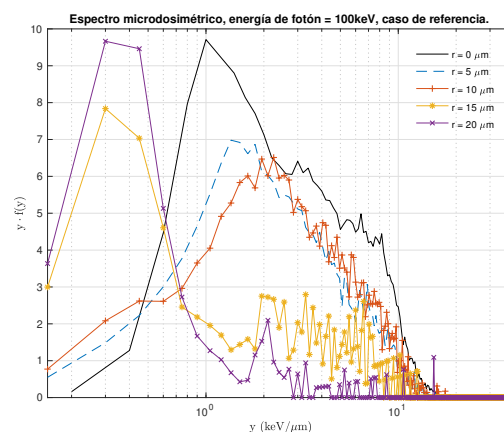
# Resultados y discusión

Obtención de espectros microdosimétricos y cálculo de los valores esperados  $\bar{y}_F$  y  $\bar{y}_D$  y el factor de calidad  $\bar{Q}$ .

Una matriz de datos fue generada, como resultado de los cálculos realizados a través del código PENELOPE en cada simulación, la cual permitió obtener las gráficas correspondientes al espectro microdosimétrico de los materiales de las NPs. Dado que el incremento abrupto en la absorción de fotones por efecto fotoeléctrico -borde de absorción K- se observa en un nivel de energía más allá de la energía de enlace de los electrones, que para el caso de los átomos de oro es de 80.72 keV, se analizó de manera particular los espectros microdosimétricos y la energía lineal resultante para una energía de fotón de 100 keV para AuNPs de 50 y 100 nm de diámetro para todas las distancias.



(a) Caso de referencia, 60 keV.



(b) Caso de referencia, 100 keV.

**Figura 4.1:** Espectros microdosimétricos para casos de referencia, en (a) 60 keV y en (b) 100 keV (Línea color negro para  $r = 0 \mu\text{m}$ ).

Para el caso de referencia, se utilizó  $\text{H}_2\text{O}$  como material para las simulaciones; en la **Figura 4.1b** se muestra el espectro microdosimétrico resultante. Siguiendo con esta lógica, como el borde-K de absorción fotoeléctrica de fotones de rayos-X de los electrones de la capa K del átomo de bismuto se observa justo pasando su energía de enlace que es de 90.52 keV y para gadolinio que es de 50.23 keV, se consideraron para análisis energías de 100 keV y 60 keV, respectivamente. El caso de referencia para una energía de 60 keV se muestra en la **Figura 4.1a**.

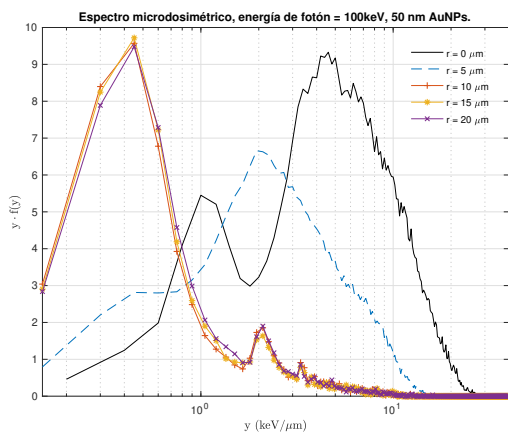
Las **Figuras 4.2a** y **4.2b** ilustran los espectros obtenidos para AuNPs para todas las distancias simuladas; en el eje de las abscisas se tiene los valores de la energía lineal, representado en escala logarítmica y, en el eje de las ordenadas, se tiene el número de eventos de deposición de la energía lineal. Las **Figuras 4.2c** y **4.2d** muestran los espectros para BiNPs, considerando una energía superior al borde-K del Bi de 100 keV. Por otra parte, las **Figuras 4.2e** y **4.2f** muestran los espectros para GdNPs, con una energía de fotón de 60 keV. Es notorio que el mayor número de eventos ocurre en la vecindad de las NPs de 50 y 100 nm, es decir, a una distancia  $r = 0\mu\text{m}$ . A medida que va en aumento la distancia, el mayor número de eventos se presenta de manera similar a los casos de referencia sin NPs, es decir, ocurre cercano a  $y = 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$  y menor a  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , por lo que el efecto esperado de incremento de la energía lineal se va reduciendo. Debido a esto y para el análisis siguiente, solo se tomaron en cuenta los valores de energía lineal con un radio de  $r = 0\mu\text{m}$ .

De manera analítica se determinó que para el caso de referencia con  $E=100 \text{ keV}$ , un 8.9% del total de eventos de deposición ocurren más allá de  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , mientras que para AuNPs de 50 y 100 nm, el porcentaje fue de 33.3 y 28.5%, respectivamente. De manera análoga para BiNPs de 50 y 100 nm, el porcentaje fue de 47.2 y 37.6%, respectivamente; y para GdNPs de 50 y 100 nm fue de 46% y 34%. Para el caso de referencia con  $E=60 \text{ keV}$ , se reportó que un 11.2% del total de eventos ocurren más allá del valor considerado como alta LET y, a esta misma energía, el porcentaje para AuNPs de 50 y 100 nm fue de 31.5% y 26.4%; para BiNPs fue de 39.2% y 29.5%; y para GdNPs fue de 61.8 y 53.4%, respectivamente. Estos incrementos en los porcentajes sugieren notablemente que la presencia de NPs generan un aumento en la probabilidad de que los eventos de deposición de energía se den a valores de energía lineal mayores; este efecto es más visible para BiNPs y GdNPs.

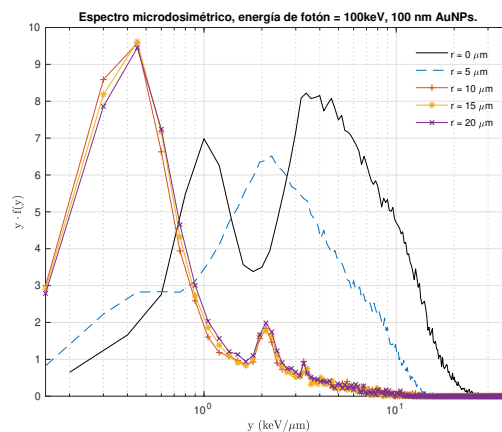
Este incremento se confirmó calculando los valores de la energía lineal media de frecuencia ( $\bar{y}_F$ ) empleando la ec. (26). Para  $E=100 \text{ keV}$  y considerando el caso de referencia, se obtuvo una  $\bar{y}_F = 2.7256 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Al añadir AuNPs de 50 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F = 4.8131 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ; y, para 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F = 4.0629 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Por otra parte, al incluir BiNPs de 50 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F = 7.1402 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ; y, para 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F = 5.8138 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .



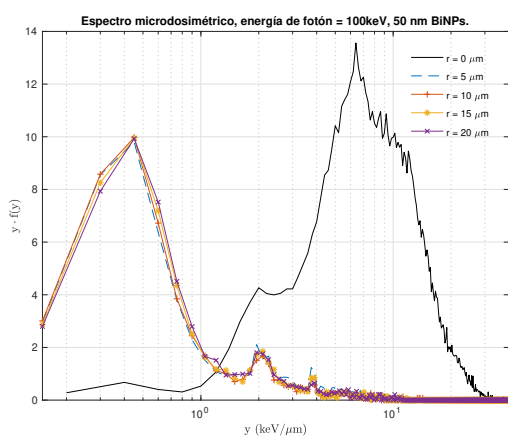
El valor obtenido para el caso de referencia con  $E=60$  keV fue de  $\bar{y}_F= 3.8856$  keV/ $\mu\text{m}$ ; al añadir GdNPs, se obtuvo una  $\bar{y}_F= 7.8830$  keV/ $\mu\text{m}$  y, para 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F= 7.1435$  keV/ $\mu\text{m}$ .



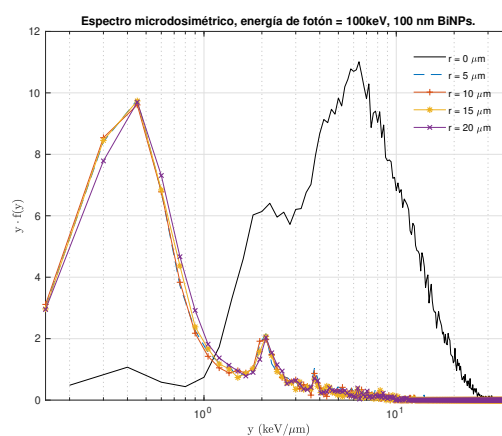
(a) 50 nm AuNP, 100 keV.



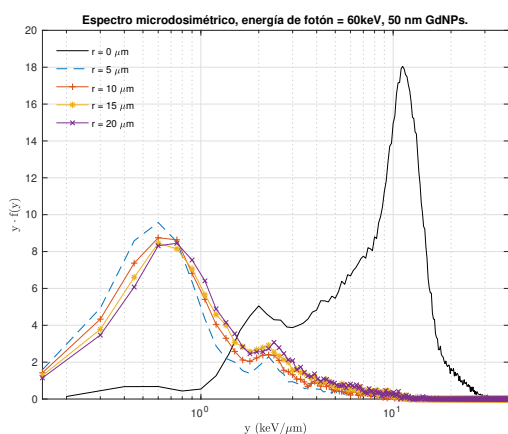
(b) 100 nm AuNP, 100 keV.



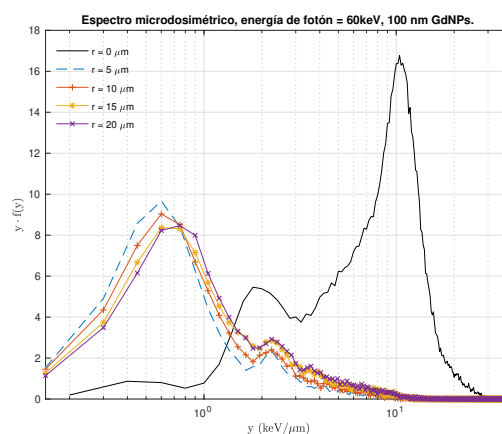
(c) 50 nm BiNP, 100 keV.



(d) 100 nm BiNP, 100 keV.



(e) 50 nm GdNP, 60 keV.



(f) 100 nm GdNP, 60 keV.

**Figura 4.2:** Espectros microdosimétricos  $\log y$  vs  $y \cdot f(y)$  para NPs de 50 y 100 nm.

La **Tabla 4.1** contiene todos los valores obtenidos para  $\bar{y}_F$  en  $r = 0\mu\text{m}$ , permitiendo la comparación entre el caso de referencia y las tres diferentes NPs, para cada energía y para cada diámetro. Se observa como las mencionadas energías seleccionadas que apenas superan la energía de enlace son las que resultan en la  $\bar{y}_F$  mayor para cada NP, sin necesariamente ser las que presenten el mayor incremento respecto a su caso de referencia. Cabe mencionar que en congruencia con lo mencionado en párrafos anteriores sobre la pérdida del efecto cuando se incrementa la distancia, los resultados obtenidos para  $\bar{y}_F$  mostraron decrementos a medida que las distancias se hacían más grandes, inclusive llegando a valores menores que su respectivo caso de referencia. Sin embargo, para continuar con el análisis en el borde-K y para ejemplificar este hecho, el valor de  $\bar{y}_F$  resultante considerando la distancia más grande empleada en las simulaciones de  $r=20\mu\text{m}$ , en ausencia de NPs y con  $E=100\text{ keV}$  fue de  $0.5335\text{ keV}/\mu\text{m}$ ; en presencia de AuNPs de 50 y 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F=0.6250\text{ keV}/\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_F=0.6394\text{ keV}/\mu\text{m}$ , respectivamente. Por otro lado, en presencia de BiNPs de 50 y 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F=0.6130\text{ keV}/\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_F=0.6124\text{ keV}/\mu\text{m}$ , respectivamente. Y para  $E=60\text{ keV}$ , el caso de referencia en ausencia de NPs generó un valor de  $\bar{y}_F=0.8531\text{ keV}/\mu\text{m}$  y, en presencia de GdNPs de 50 y 100 nm, se obtuvo una  $\bar{y}_F=1.1399\text{ keV}/\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_F=1.1316\text{ keV}/\mu\text{m}$ , respectivamente.

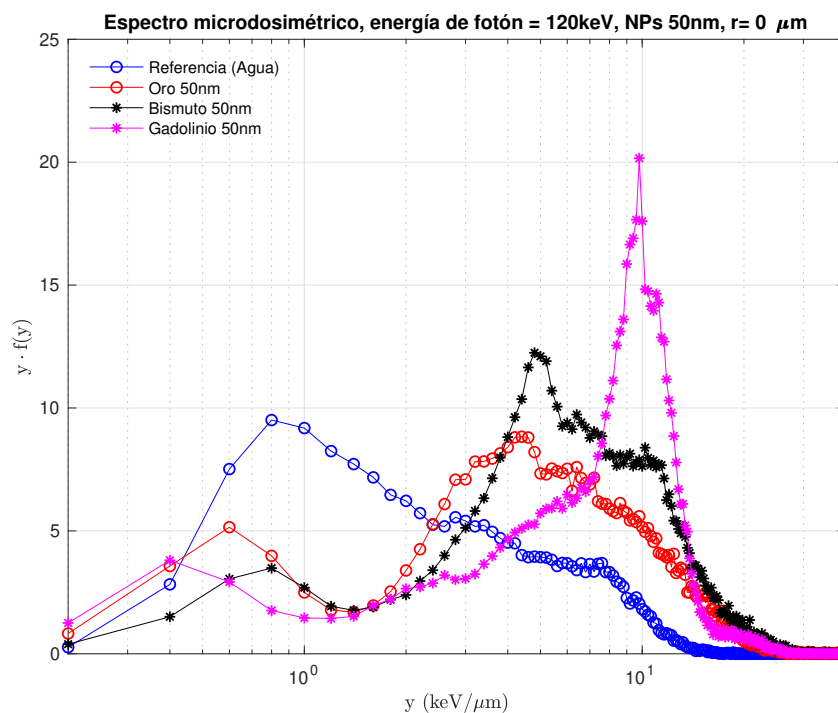
**Tabla 4.1:** Valores de la energía lineal media de frecuencia para nanopartículas de oro, bismuto y gadolinio de 50 y 100 nm en  $r=0\mu\text{m}$ .

E (keV)	$\bar{y}_F$	Referencia	Oro		Bismuto		Gadolinio	
			50 nm	100 nm	50 nm	100 nm	50 nm	100 nm
40	$\bar{y}_F$	4.1059	4.5733	3.7834	5.9534	4.5157	5.9527	5.2683
60	$\bar{y}_F$	3.8856	4.2936	3.4849	5.6785	4.1885	7.8830	7.1435
80	$\bar{y}_F$	3.2290	4.1588	3.3524	5.5538	4.0775	6.3280	5.6246
100	$\bar{y}_F$	2.7256	4.8131	4.0629	7.1402	5.8138	6.0511	5.3400
120	$\bar{y}_F$	2.3269	4.3163	3.5406	5.5971	4.3027	5.8520	5.1493
140	$\bar{y}_F$	2.0219	4.1134	3.3686	5.3097	4.0171	5.7127	5.0560
160	$\bar{y}_F$	1.7864	3.9864	3.2702	5.1711	3.8817	5.5736	4.8830
180	$\bar{y}_F$	1.6041	3.9161	3.1905	5.0494	3.8021	5.4193	4.7641
200	$\bar{y}_F$	1.4744	3.8260	3.1223	4.9532	3.7309	5.2250	4.6342
220	$\bar{y}_F$	1.3359	3.7491	3.0410	4.8795	3.6744	5.0914	4.4967

Las **Tablas 4.2** y **4.3** enlistan los valores calculados con una energía de fotón de 120 keV para ambos diámetros de NP. A esta energía se observa el mayor incremento con respecto al caso de referencia, reportando que las NPs de menor diámetro presentan mayores valores, liderando las GdNPs de 50 nm con 5.8520 keV/ $\mu\text{m}$ , seguido de las BiNPs de 50 nm con 5.5971 keV/ $\mu\text{m}$  y de las AuNPs de 50 nm con 4.3163 keV/ $\mu\text{m}$ .

**Tabla 4.2:** Valores de  $\bar{y}_F$  con  $E=120$  keV y en  $r=0$   $\mu\text{m}$ .

$\bar{y}_F$ (keV/ $\mu\text{m}$ )	
<b>Referencia</b>	2.3269
50 nm-Au	4.3163
50 nm-Bi	5.5971
50 nm-Gd	5.8520



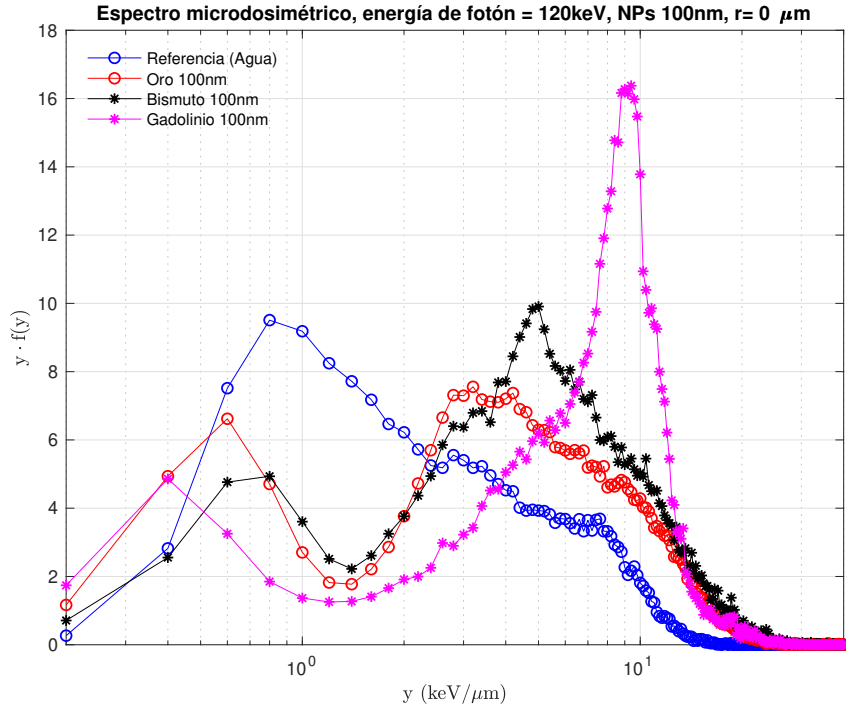
**Figura 4.3:** Espectros microdosimétricos para NPs de 50 nm con  $E=120$  keV en  $r=0$   $\mu\text{m}$  (En azul caso de referencia, rojo AuNPs, negro BiNPs y magenta GdNPs).

Las **Figuras 4.3** y **4.4** ilustran los espectros microdosimétricos obtenidos para cada tipo de nanopartícula con una energía de fotón de 120 keV, haciendo una comparación entre ellas y el caso de referencia. Se observa claramente que la máxima ocurrencia de eventos para el

caso de referencia ronda alrededor de  $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Por otra parte, se observa que tanto para 50 como para 100 nm, el número máximo de eventos que ocurren se acerca a  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  para oro y bismuto, siendo más evidente con nanopartículas de gadolinio.

**Tabla 4.3:** Valores de  $\bar{y}_F$  con  $E=120 \text{ keV}$  y en  $r=0 \mu\text{m}$ .

$\bar{y}_F \text{ (keV}/\mu\text{m})$	
<b>Referencia</b>	2.3269
100 nm-Au	3.5406
100 nm-Bi	4.3027
100 nm-Gd	5.1493



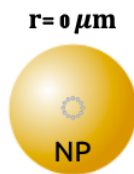
**Figura 4.4:** Espectros microdosimétricos para NPs de 100 nm con  $E=120 \text{ keV}$  en  $r=0 \mu\text{m}$  (En azul caso de referencia, rojo AuNPs, negro BiNPs y magenta GdNPs).

Empleando la **ec. (27)** y **(28)**, se obtuvieron los valores para la energía lineal media de dosis ( $\bar{y}_D$ ) y el factor de calidad ( $\bar{Q}$ ). En la **Tabla 4.4** se muestran los valores calculados para  $\bar{y}_D$  y  $\bar{Q}$ , en función de la distancia radial desde el punto de interacción, para el caso de referencia, para cada tipo y tamaño de NPs, y para las diez energías modeladas. De esta forma, a  $0 \mu\text{m}$  del punto de interacción, se observa que los valores más grandes para  $\bar{y}_D$  se

presentan en las energías previamente estudiadas. Siendo estas para  $E=100$  keV, un valor de  $\bar{y}_D = 5.0775$  keV/ $\mu\text{m}$ ,  $\bar{y}_D = 8.3913$  keV/ $\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_D = 7.6037$  keV/ $\mu\text{m}$ , para el caso de referencia, para AuNPs de 50 y de 100 nm, respectivamente. Y para BiNPs de 50 y de 100 nm,  $\bar{y}_D = 10.3974$  keV/ $\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_D = 9.1965$  keV/ $\mu\text{m}$ . Por otro lado, para  $E=60$  keV, se tiene un valor de  $\bar{y}_D = 5.8813$  keV/ $\mu\text{m}$ ,  $\bar{y}_D = 11.0235$  keV/ $\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_D = 10.268$  keV/ $\mu\text{m}$ , para el caso de referencia, para GdNPs de 50 y de 100 nm, respectivamente. En general, los valores obtenidos para  $\bar{y}_D$  y  $\bar{Q}$  para una AuNP de 100 nm son consistentes con los resultados obtenidos en trabajos previos, particularmente los obtenidos por Garnica-Garza [5]. En el mencionado artículo,  $\bar{y}_D$  y  $\bar{Q}$  se calcularon para energías de 50, 80, 100, 150 y 200 keV con una AuNP de 100 nm de diámetro. El menor incremento respecto al caso de referencia en  $r = 0\mu\text{m}$  ocurrió a una energía de 50 keV, con 10.90 % para  $\bar{y}_D$  y 5.32 % para  $\bar{Q}$ . Mientras que, el mayor incremento ocurrió a la mayor energía modelada (200 keV), con 48.85 % y 21.48 %, respectivamente. En este trabajo de tesis, el mayor incremento con una AuNP de 100 nm ocurrió a la mayor energía modelada (220 keV), siendo de 86.19 % para  $\bar{y}_D$  y 35.33 % para  $\bar{Q}$ . El menor incremento ocurrió a la menor energía modelada (40 keV), siendo 17.06 % y 8.92 %, respectivamente. Por lo tanto, hay un efecto de incremento de  $\bar{y}_D$  en la vecindad de la AuNP como se esperaba.

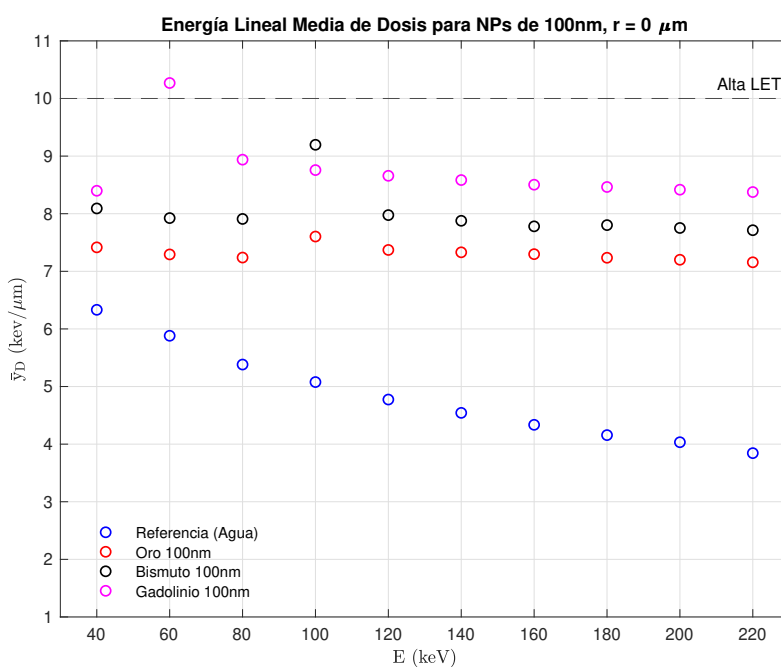
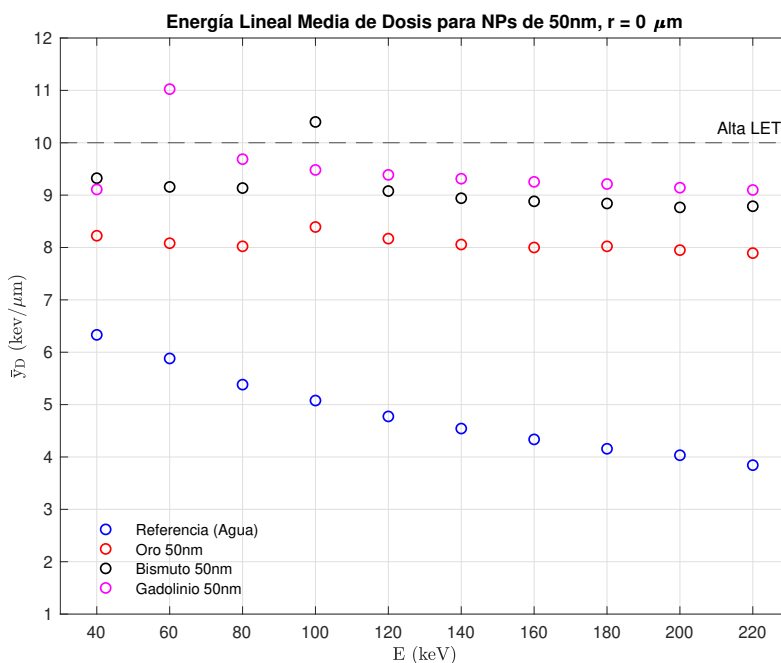
Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta valores de  $\bar{y}_D$  utilizando Bi y Gd para simular tratamientos con RMAC. Estos resultados nos permitieron valorar teóricamente las propiedades de radiosensibilización de los materiales modelados. Los incrementos porcentuales de los valores de  $\bar{y}_D$  de las BiNPs y GdNPs respecto al caso de referencia fueron mayores que utilizando Au. De hecho, con la AuNP se presentó un solo incremento mayor al 100 % y esto fue con diámetro de 50 nm y energía de 220 keV; y con la BiNP y la GdNP, se presentaron más veces estos incrementos superiores al 100 % tanto en diámetros de 100 nm como a energías más bajas. Lo que puede ser indicio que estos materiales presentan mejores propiedades de radiosensibilización que el oro, pero más simulaciones y pruebas *in vitro* e *in vivo* deben ser realizadas para poder demostrarlo. En particular, el valor de  $\bar{y}_D$  mayor se dio en la vecindad de la GdNP de 50 nm y a una energía de 60 keV. Además se observó que  $\bar{y}_D$  alcanzó su valor más alto en cada simulación cuando la energía modelada apenas superó el borde-K de cada material.

Las **Figuras 4.5a** y **4.5b** muestran dos gráficos correspondientes a los valores de  $\bar{y}_D$  para NPs de 50 y 100 nm, respectivamente. Siendo lo más destacable observar con qué serie de NPs se logra obtener valores de energía lineal que superen el valor umbral que determina si un tipo de radiación es de alta LET ( $y = 10$  keV/ $\mu\text{m}$ ); esto ocurre en la serie de BiNPs y de GdNPs de 50 nm y en la serie de GdNPs de 100 nm, con los valores  $\bar{y}_D = 10.3974$  keV/ $\mu\text{m}$  a 100 keV,  $\bar{y}_D = 11.0235$  keV/ $\mu\text{m}$  a 60 keV y  $\bar{y}_D = 10.268$  keV/ $\mu\text{m}$  a 60 keV, respectivamente.



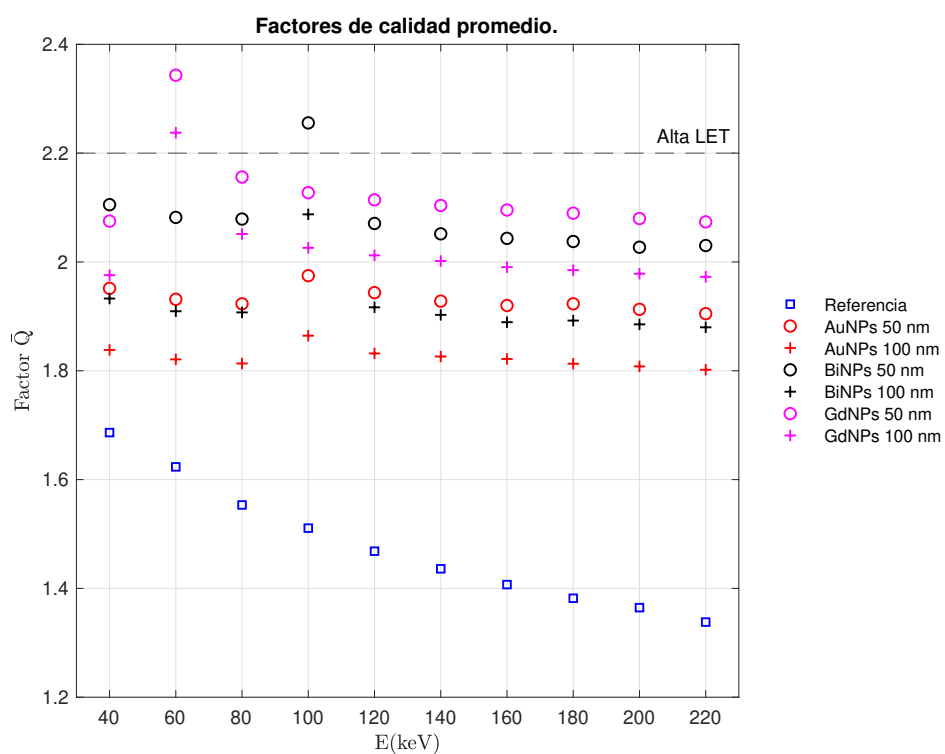
**Tabla 4.4:** Valores de la energía lineal media de dosis y su correspondiente factor de calidad para nanopartículas de oro, bismuto y gadolinio de 50 y 100 nm en  $r = 0 \mu\text{m}$ .

E (keV)	Referencia	Oro		Bismuto		Gadolinio		
		50 nm	100 nm	50 nm	100 nm	50 nm	100 nm	
40	$\bar{y}_D$	6.3317	8.2246	7.4158	9.3235	8.0914	9.1081	8.3982
	$\bar{Q}$	1.686	1.951	1.838	2.105	1.933	2.075	1.976
60	$\bar{y}_D$	5.8813	8.0813	7.2931	9.1566	7.9241	11.0235	10.268
	$\bar{Q}$	1.623	1.931	1.821	2.082	1.909	2.343	2.238
80	$\bar{y}_D$	5.3816	8.0224	7.2389	9.1349	7.909	9.6864	8.9383
	$\bar{Q}$	1.553	1.923	1.813	2.079	1.907	2.156	2.051
100	$\bar{y}_D$	5.0775	8.3913	7.6037	10.3974	9.1965	9.4809	8.7575
	$\bar{Q}$	1.511	1.975	1.865	2.256	2.088	2.127	2.026
120	$\bar{y}_D$	4.7742	8.1689	7.3709	9.0775	7.9759	9.3869	8.6581
	$\bar{Q}$	1.468	1.944	1.832	2.071	1.917	2.114	2.012
140	$\bar{y}_D$	4.5428	8.0569	7.3299	8.9407	7.8771	9.3132	8.5841
	$\bar{Q}$	1.436	1.928	1.826	2.052	1.903	2.104	2.002
160	$\bar{y}_D$	4.3355	8.0003	7.2980	8.8815	7.7805	9.2533	8.5034
	$\bar{Q}$	1.407	1.920	1.822	2.043	1.889	2.096	1.991
180	$\bar{y}_D$	4.1568	8.022	7.2354	8.8402	7.8021	9.2118	8.4638
	$\bar{Q}$	1.382	1.923	1.813	2.038	1.892	2.090	1.985
200	$\bar{y}_D$	4.0331	7.9496	7.2006	8.7652	7.7523	9.1416	8.4168
	$\bar{Q}$	1.365	1.913	1.808	2.027	1.885	2.080	1.978
220	$\bar{y}_D$	3.8439	7.8928	7.1568	8.7873	7.7135	9.098	8.3762
	$\bar{Q}$	1.338	1.905	1.802	2.030	1.880	2.074	1.973



**Figura 4.5:** Energía lineal media de dosis ( $\bar{y}_D$ ) para (a) NPs de 50 nm y (b) 100 nm con energías en el rango de 40 a 220 keV en  $r=0\mu\text{m}$  (En azul caso de referencia, rojo AuNPs, negro BiNPs y magenta GdNPs).

De los valores de la **Tabla 4.4** se presenta a continuación un gráfico (ver **Figura 4.6**) que incluye los factores de calidad promedio calculados para cada energía y para cada tamaño y tipo de nanopartícula. Se puede observar que tres valores de  $\bar{Q}$  correspondientes a las series BiNPs de 50 nm, GdNPs de 50 nm y GdNP de 100 nm presentaron los valores 2.256, 2.343 y 2.238, respectivamente; y esto, al relacionarse directamente con sus respectivos valores de  $\bar{y}_D$  que son mayores a  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , sugiere considerar que con estas tres series de NPs se logró generar radiación de alta LET. Por otra parte, en promedio las AuNPs de 50 y 100 nm incrementaron en un 31 y 24 % el factor de calidad; mientras que en las BiNPs el incremento fue de 41 y 30 %; y para las GdNPs fue de 44 y 37 %, respectivamente.



**Figura 4.6:** Valores correspondientes a los factores de calidad promedio para cada energía y cada NP.

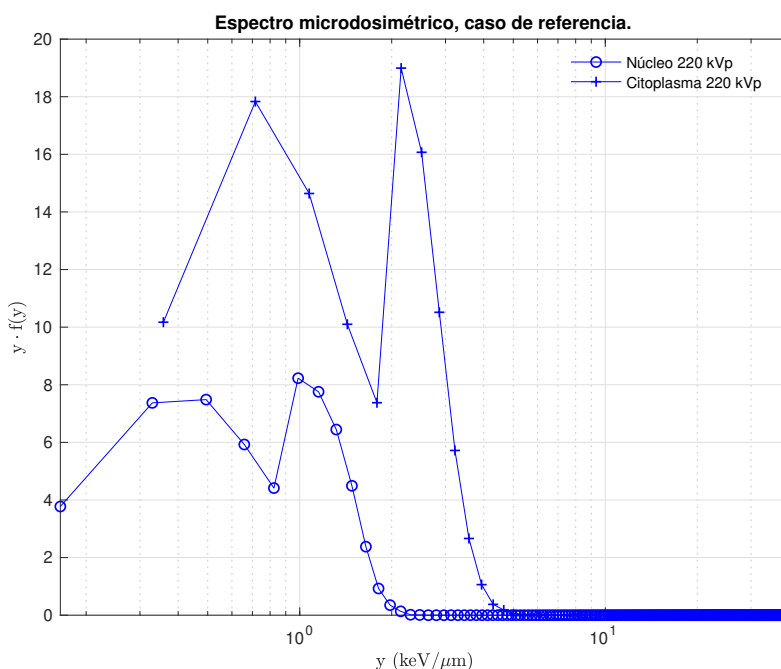


## Resultados de las simulaciones empleando el Modelo Celular.

Introduciendo el modelo celular voxelizado de Wang al código de simulación PENELOPE, se obtuvieron las funciones de densidad  $f(y)$  en el núcleo y en el citoplasma en 4 situaciones particulares: la primera, en ausencia de nanopartículas o caso de referencia, la segunda, en presencia de AuNPs; la tercera, en presencia de BiNPs; y la cuarta, en presencia de GdNPs; y a tres diferentes concentraciones de agente de contraste. En la **Tabla 4.5** se presentan los valores promedio  $\bar{y}_F$  y  $\bar{y}_D$  y el factor  $\bar{Q}$  calculados en ausencia de NPs, mientras que en la **Figura 4.7** se observan los espectros microdosimétricos correspondientes, con los datos de la función  $f(y)$  normalizados.

**Tabla 4.5:** Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma en ausencia de NPs.

Caso de referencia			
	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$
núcleo	0.5971	0.8899	0.92
citoplasma	1.1581	1.7911	1.05



**Figura 4.7:** Espectro microdosimétrico correspondiente al núcleo y citoplasma en ausencia de NPs y empleando rayos-X de 220 kVp.

De esta gráfica se puede deducir que para el caso de referencia, en el núcleo prácticamente un 100 % de los eventos producidos son menores a un valor de  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , mientras que para el citoplasma el porcentaje es similar de 99.9 %. Siendo esto los resultados esperados para una radiación considerada de baja LET en ausencia de NPs. Las diferencias observadas entre los espectros se deben a la geometría de ambos, ya que el valor de la cuerda media ( $\bar{l}$ ) es menor en el núcleo que en el citoplasma.

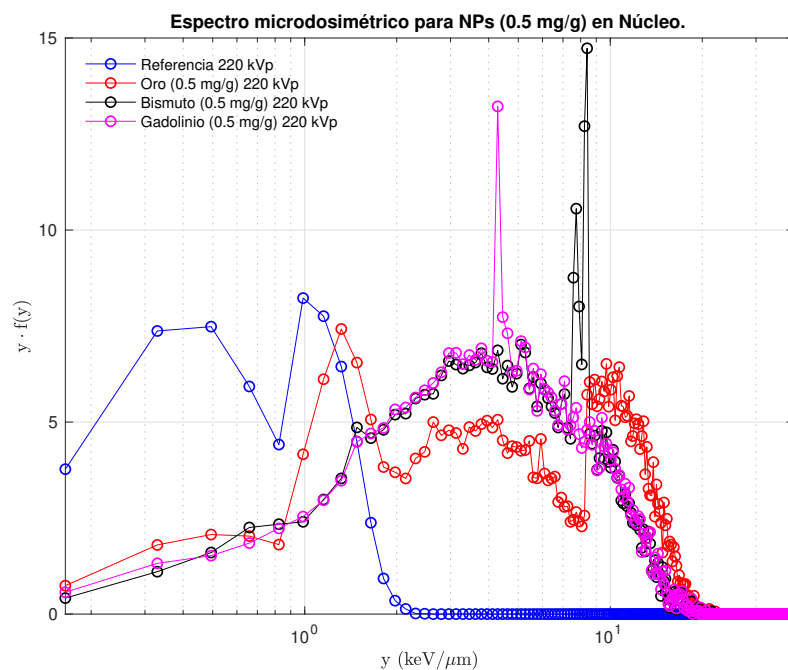
La **Tabla 4.6** presenta los promedios  $\bar{y}_F$  y  $\bar{y}_D$  y el factor  $\bar{Q}$  con una concentración de agente de contraste de 0.5 mg/g para los tres tipos de NPs en núcleo y citoplasma. Se puede ver que a esta concentración de agente de contraste, las AuNPs son las que presentan los mayores incrementos para  $\bar{y}_D$  y por consiguiente para  $\bar{Q}$ . Dichos incrementos en comparación con el caso de referencia fueron arriba del 100 %, siendo incluso hasta nueve y ocho veces mayor en núcleo y citoplasma, respectivamente. Los espectros microdosimétricos correspondientes a las NPs de 0.5 mg/g en núcleo y citoplasma se pueden ver en las **Figuras 4.8** y **4.9**, respectivamente.

De la gráfica anterior se puede deducir que con AuNPs [0.5 mg/g] y en el núcleo, un 38.9 % de los eventos producidos son mayores a un valor de  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ; mientras que para el citoplasma el porcentaje es de 31.9 %. Con la misma concentración, para BiNPs el porcentaje en núcleo y citoplasma es de 18.9 % y 10.4 %, respectivamente; y para GdNPs es de 20.3 % y 11.5 %, respectivamente.

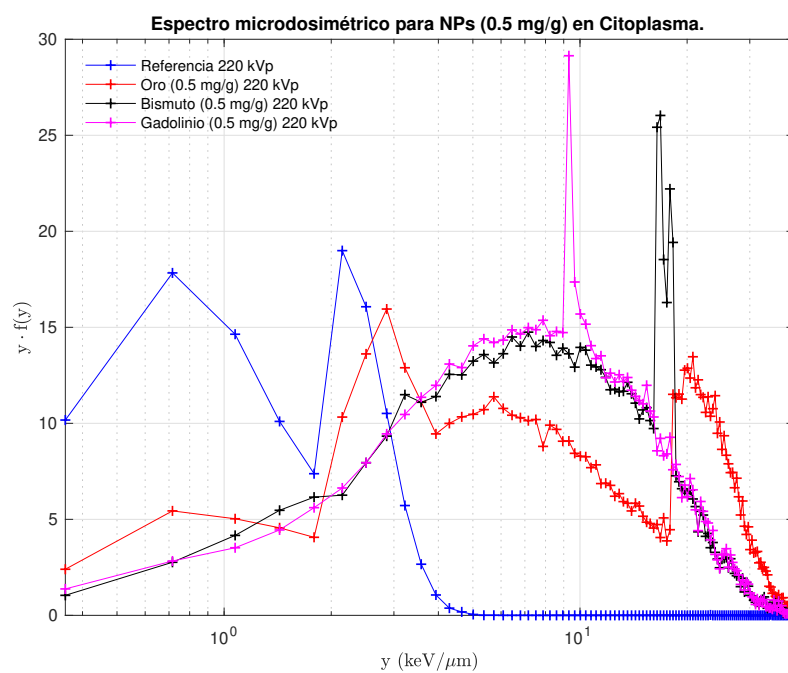
**Tabla 4.6:** Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs con una concentración de 0.5 mg/g.

Nanopartículas con una concentración de 0.5 mg/g									
	AuNPs			BiNPs			GdNPs		
	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$
núcleo	4.1064	8.1612	1.94	4.1133	6.7917	1.75	3.9485	6.6469	1.73
citoplasma	7.5168	16.031	3.04	7.7235	12.8699	2.60	7.4233	12.334	2.53

La **Tabla 4.7** presenta los valores  $\bar{y}_F$ ,  $\bar{y}_D$  y  $\bar{Q}$  en núcleo y citoplasma para las NPs con concentración de 1.0 mg/g. Las **Figuras 4.10** y **4.11** muestran los espectros microdosimétricos para una concentración de agente de contraste de 1.0 mg/g en el núcleo y citoplasma, respectivamente; y para cada tipo de nanopartícula.



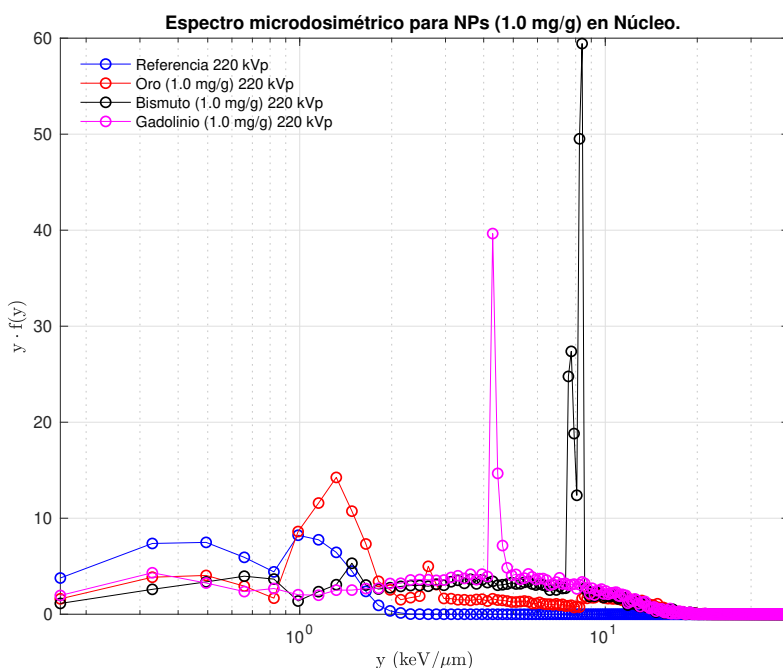
**Figura 4.8:** Espectros microdosimétricos de NPs con una concentración de 0.5 mg/g en el núcleo empleando rayos-X de 220 kVp.



**Figura 4.9:** Espectros microdosimétricos de NPs con una concentración de 0.5 mg/g en el citoplasma empleando rayos-X de 220 kVp.

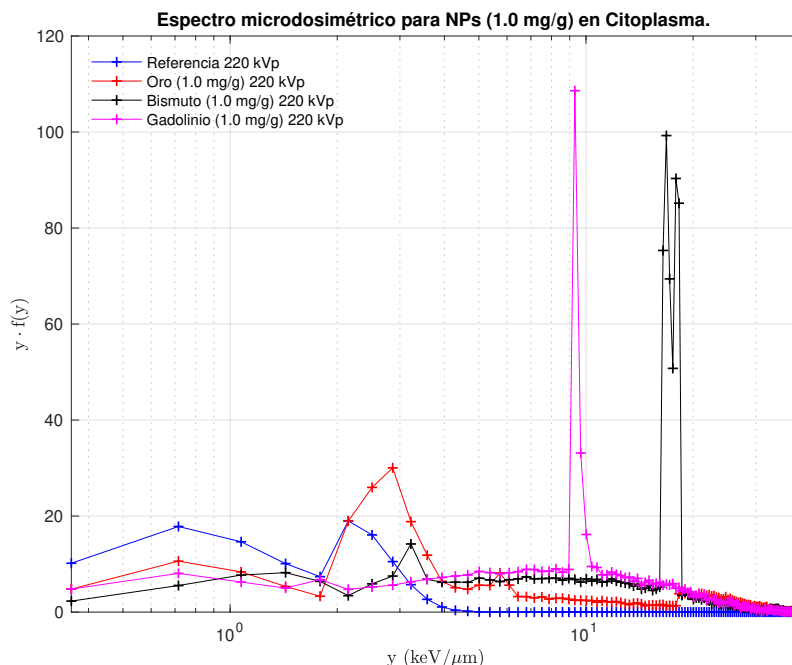
**Tabla 4.7:** Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs de 1.0 mg/g.

Nanopartículas con una concentración de 1.0 mg/g									
	AuNPs			BiNPs			GdNPs		
	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$
núcleo	1.9284	5.8336	1.62	3.9222	7.1186	1.80	2.9449	6.0878	1.65
citoplasma	3.5551	11.089	2.35	8.2906	14.669	2.85	5.7958	11.256	2.38



**Figura 4.10:** Espectros microdosimétricos de NPs de 1.0 mg/g en el núcleo empleando rayos-X de 220 kVp.

De las gráficas anteriores se puede determinar que empleando AuNPs de la serie [1.0 mg/g] en el núcleo, el porcentaje de eventos mayores a  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  es de 25.2%, para BiNPs es de 10.9% y para GdNPs es de 16.6%. En el citoplasma, para la misma concentración de AuNPs el porcentaje es de 20%, para BiNPs es de 5.1% y para GdNPs es de 8.2%.



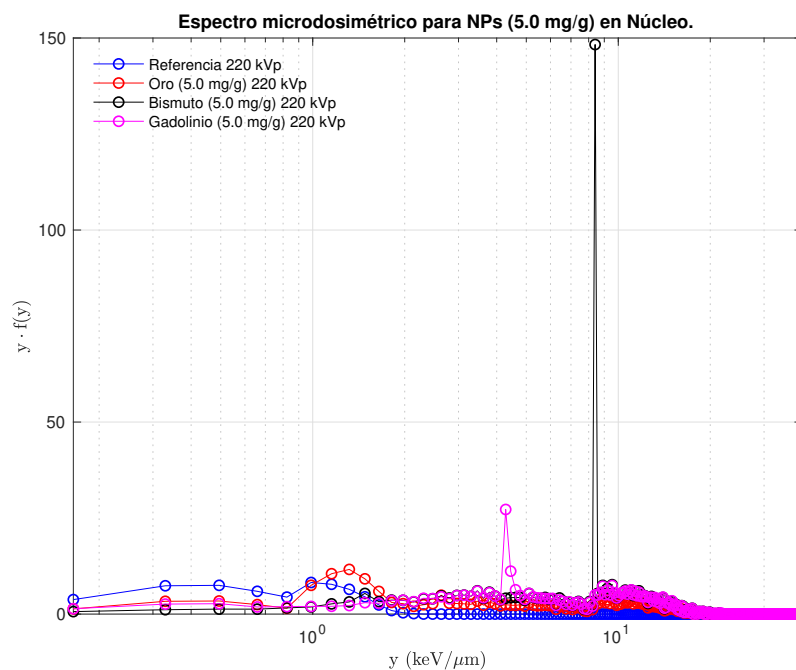
**Figura 4.11:** Espectros microdosimétricos de NPs de 1.0 mg/g en el citoplasma empleando rayos-X de 220 kVp.

La **Tabla 4.8** presenta los valores esperados  $\bar{y}_F$  y  $\bar{y}_D$  y el factor  $\bar{Q}$ , calculados para una concentración de 5.0 mg/g en núcleo y citoplasma. Mientras que las **Figuras 4.12** y **4.13** muestran los espectros microdosimétricos correspondientes a las NPs de esta misma serie.

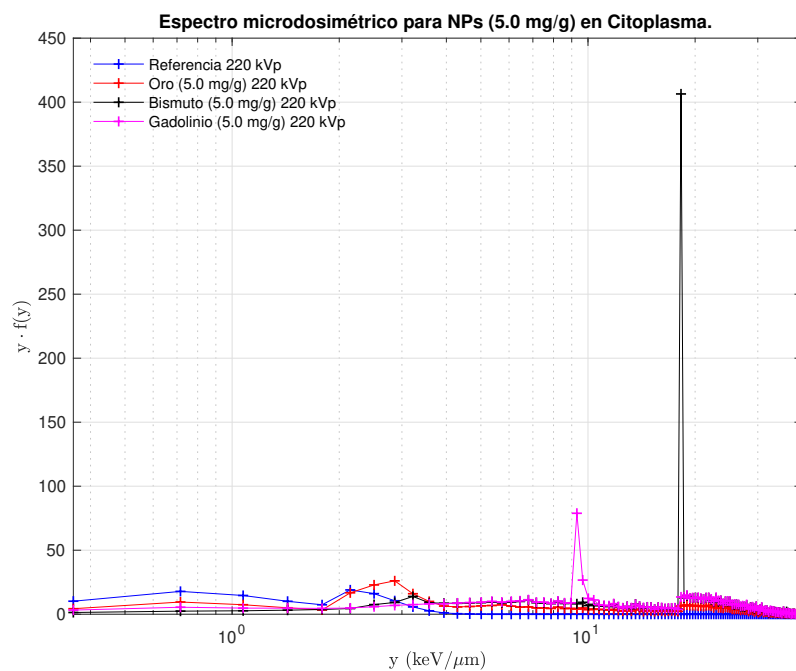
**Tabla 4.8:** Valores para la energía lineal media de frecuencia y de dosis y su correspondiente factor de calidad en núcleo y citoplasma con NPs de 5.0 mg/g.

Nanopartículas con una concentración de 5.0 mg/g									
	AuNPs			BiNPs			GdNPs		
	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$	$\bar{y}_F$	$\bar{y}_D$	$\bar{Q}$
núcleo	2.6638	7.153	1.80	5.3426	8.4708	1.99	4.1879	8.1355	1.94
citoplasma	4.7284	13.627	2.70	10.9341	17.270	3.22	8.1892	15.9001	3.03

De estas gráficas se puede determinar que empleando AuNPs [5.0 mg/g] en el núcleo, el porcentaje de eventos mayores a  $y = 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  es de 33.2%, para BiNPs es de 29.80% y para GdNPs es de 37.5%. En el citoplasma, para la misma concentración, con AuNPs el porcentaje es de 26.1%, para BiNPs es de 21.22% y para GdNPs es de 29.6%.



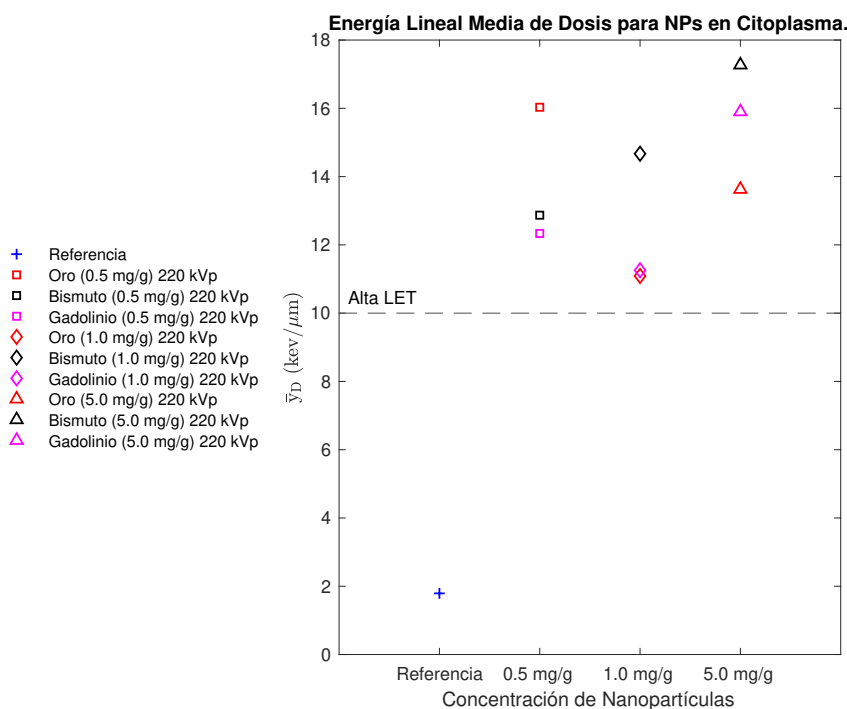
**Figura 4.12:** Espectros microdosimétricos de NPs 5.0 mg/g en el núcleo con rayos-X de 220 kVp.



**Figura 4.13:** Espectros microdosimétricos de NPs 5.0 mg/g en el citoplasma con rayos-X de 220 kVp.

## Valores de $\bar{y}_D$ en Modelo Celular

De acuerdo a las tablas presentadas en la sección anterior, en general todos los valores de  $\bar{y}_D$  calculados tuvieron la tendencia de ser mayores en citoplasma que en el núcleo. Si bien todas las series modeladas presentaron incrementos de la energía lineal  $\bar{y}_D$  de más del 100% respecto al caso de referencia, solo los valores calculados en el citoplasma fueron superiores a  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  en todas las series, sugiriendo que en éste fue producida una radiación de más alta LET (ver **Figura 4.14**). Por otro lado, las NPs que alcanzaron los valores de  $\bar{y}_D$  más altos fueron las BiNPs, lo cual es una situación esperada debido a que de los tres materiales modelados, el Bismuto ( $Z = 83$ ) posee mayor  $Z$  y por tanto mayor probabilidad de que ocurra el efecto fotoeléctrico y la producción de electrones Auger. En este sentido, las simulaciones de irradiación con rayos-X de 220 kVp y con una concentración de 5.0 mg-BiNPs/g- $\text{H}_2\text{O}$  produjeron los valores de  $\bar{y}_D$  mayores, siendo estos iguales a  $17.270 \text{ keV}/\mu\text{m}$  en el citoplasma y a  $8.4708 \text{ keV}/\mu\text{m}$  en el núcleo.

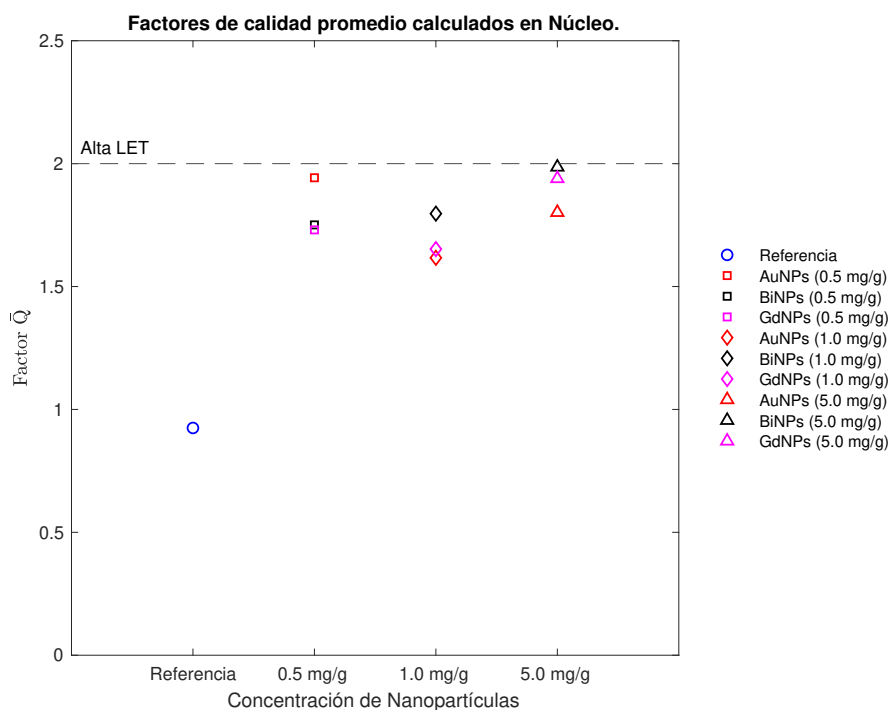


**Figura 4.14:** Valores de  $\bar{y}_D$  en citoplasma.

En segundo lugar están los valores producidos por una concentración de 0.5 mg-AuNPs/g- $\text{H}_2\text{O}$  con  $\bar{y}_D = 16.031 \text{ keV}/\mu\text{m}$  en el citoplasma y con  $8.1612 \text{ keV}/\mu\text{m}$  en el núcleo, seguidas por una concentración de 5.0 mg-GdNPs/g- $\text{H}_2\text{O}$  con  $\bar{y}_D = 15.9001 \text{ keV}/\mu\text{m}$  y  $\bar{y}_D = 8.1355 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , respectivamente.

## Factores de calidad promedio en Modelo Celular

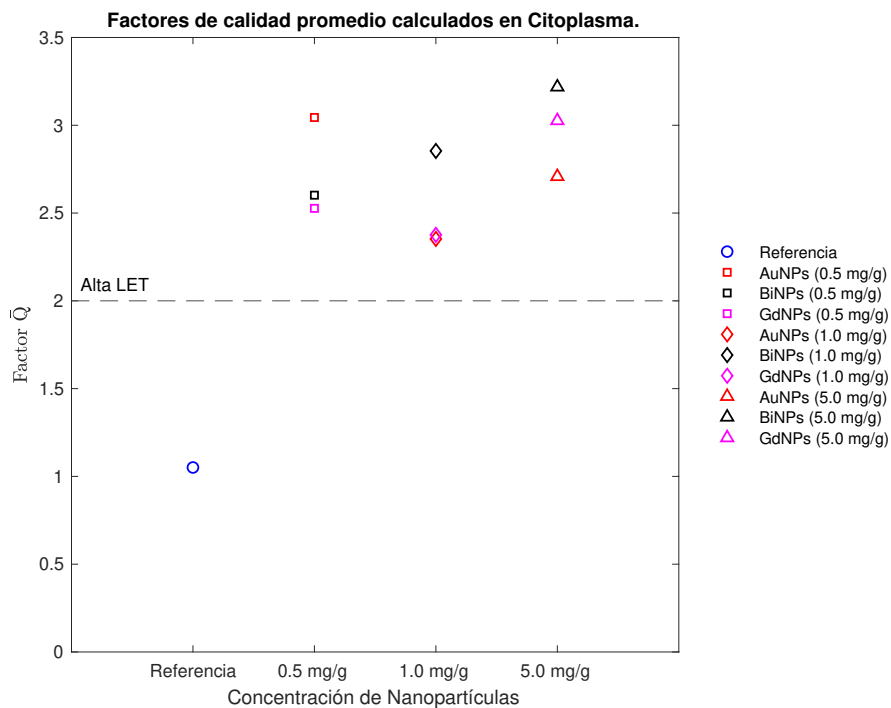
El valor calculado de factor  $\bar{Q}$  para el caso de referencia en el núcleo fue de 0.92 y en el citoplasma fue de 1.05; se presentaron incrementos de  $\bar{Q}$  en todas las series de NPs modeladas en este trabajo. En el núcleo, para la serie AuNPs [0.5 mg/g] el incremento fue arriba del 100 %, mientras que para la serie BiNPs [0.5 mg/g] fue de 90 % y para GdNPs [0.5 mg/g] de 80 %. Luego, para la serie AuNPs [1.0 mg/g] el incremento fue de 76 %, para la serie BiNPs [1.0 mg/g] fue de 96 % y para la serie GdNPs [1.0 mg/g] fue de 79 %. Finalmente, para la serie AuNPs [5.0 mg/g] el incremento fue de 96 %, y tanto para BiNPs [5.0 mg/g] como para GdNPs [5.0 mg/g] el incremento fue arriba del 100 %. Un gráfico con los valores de  $\bar{Q}$  para cada serie se muestra en la **Figura 4.15**.



**Figura 4.15:** Valores para factores de calidad promedio en núcleo.

En el citoplasma, todas las series presentaron incrementos arriba del 100 %. Siendo que las series AuNPs [0.5 mg/g], BiNPs [0.5 mg/g] y GdNPs [0.5 mg/g] presentaron incrementos de 230 %, 183 %, y 175 %, respectivamente. Mientras que para las series AuNPs [1.0 mg/g], BiNPs [1.0 mg/g] y GdNPs [1.0 mg/g] el incremento fue de 155 %, 210 %, y 159 %, respectivamente. Y para las series AuNPs [5.0 mg/g], BiNPs [5.0 mg/g] y GdNPs [5.0 mg/g] el ascenso fue de 194 %, 250 %, y 229 %, respectivamente. Otro gráfico que muestra los valores de  $\bar{Q}$  para cada serie se muestra en la **Figura 4.16**.





**Figura 4.16:** Valores para factores de calidad promedio en citoplasma.

Si bien no hay forma de comparar estas cantidades microdosimétricas directamente con otros trabajos, dado que es la primera vez que se calculan en un modelo celular voxelizado tanto en ausencia como en presencia de una concentración de AuNPs, BiNPs y GdNPs; se puede comparar los resultados que se presentan en esta tesis utilizando cada material. De esta manera, con una concentración de 5.0 mg-BiNPs/g-H<sub>2</sub>O, al ser el Bi el elemento de mayor número atómico entre los modelados, los incrementos de las cantidades  $\bar{y}_D$  y  $\bar{Q}$  -que utilizamos como parámetros para cuantificar la mejora en la calidad de la radiación impartida a la célula- fueron los mayores respecto al caso de referencia en el núcleo y en el citoplasma en comparación con AuNPs y GdNPs a la misma concentración, debido al aumento mayor en la absorción fotoeléctrica y emisión de electrones Auger. De hecho, las simulaciones con 0.5 mg-AuNPs/g-H<sub>2</sub>O, siendo el Au el elemento que le sigue al Bi en cuanto al valor del número atómico, consiguieron los segundos mejores incrementos y la diferencia no es tanta respecto a las BiNPs. Lo interesante es que se necesitó una concentración mayor de Bi para lograr estos resultados y con Au fue una concentración menor. Esto es relevante en la práctica, ya que si con menos concentración de un material se pueden esperar resultados similares, en este caso el tratamiento con Au sería la mejor opción.

## Capítulo 5

### Conclusiones

Empleando simulaciones Monte Carlo y un modelo celular voxelizado se logró cuantificar el valor esperado  $\bar{y}_D$  y el factor de calidad  $\bar{Q}$  asociados con la LET y la RBE en el Núcleo y Citoplasma, siendo irradiados con un haz de 220 kVp en presencia de AuNPs, BiNPs y GdNPs. Se presentaron incrementos de hasta más del 100% respecto al caso de referencia. Y en presencia de una concentración de 5.0 mg-BiNPs/g-H<sub>2</sub>O –que poseen mayor número atómico– se produjo la radiación de más alta LET y el factor  $\bar{Q}$  mayor en comparación con los otros materiales y concentraciones modeladas con un valor de 17.270 keV/ $\mu$ m y de 3.22, respectivamente. Por otro lado, con los resultados de este trabajo de tesis se han generado nuevos datos de referencia dentro de la línea de investigación sobre RMAC proponiendo hasta tres diferentes agentes de contraste. Y es posible determinar qué tanto puede ser más letal una concentración de tal nanopartícula respecto a otra, a través de los incrementos porcentuales respecto al caso de referencia.

# Bibliografía

- [1] Michael J. Thun, John Oliver DeLancey, Melissa M. Center, Ahmedin Jemal, y Elizabeth M. Ward. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 31(1):100–110, 2010.
- [2] Globocan. *Population fact sheets*, 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home/>.
- [3] Soraia Rosa, Chris Connolly, Giuseppe Schettino, Karl T. Butterworth, y Kevin M. Prise. Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. *Cancer Nanotechnology*, 8(1):2, 2017.
- [4] H. M. Garnica-Garza. Contrast-enhanced radiotherapy: feasibility and characteristics of the physical absorbed dose distribution for deep-seated tumors. *Physics in Medicine and Biology*, 54(18):5411–5425, 2009.
- [5] H. M. Garnica-Garza. Microdosimetry of x-ray-irradiated gold nanoparticles. *Radiation Protection Dosimetry*, 155(1):59–63, 2012.
- [6] Pat Price, Karol Sikora, y Tim Illidge. *Treatment of Cancer*, p. 11. CRC Press, 2008.
- [7] National Cancer Institute. *Types of cancer treatment*, 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
- [8] Wilfred Ngwa, R. Kumar, S. Sridhar, H. Korideck, P. Zygmanski, R. A. Cormack, R. Berbeco, y G. M. Makrigiorgos. Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives. *Nanomedicine*, 9(7):1063–1082, 2014.
- [9] Zdenka Kuncic y Sandrine Lacombe. Nanoparticle radio-enhancement: principles, progress and application to cancer treatment. *Physics in Medicine & Biology*, 63(2):02TR01, 2018.

- [10] J. Schuemann, R. Berbeco, D. B. Chithrani, S. Hyun Cho, R. Kumar, S. J. McMahon, S. Sridhar, y S. Krishnan. Roadmap to clinical use of gold nanoparticles for radiation sensitization. *International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics*, 94(1):189–205, 2016.
- [11] R. Santos Mello, H. Callisen, J. Winter, A. Robert Kagan, y A. Norman. Radiation dose enhancement in tumors with iodine. *Medical Physics*, 10(1):75–78, 1983.
- [12] A.V. Mesa, A. Norman, T.D. Solberg, J.J. Demarco, y J.B. Smathers. Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents. *Physics in Medicine and Biology*, 44(8):1955–1968, 1999.
- [13] James L. Robar, Silvia A. Riccio, y M. A. Martin. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media. *Physics in Medicine and Biology*, 47(14):2433–2449, 2002.
- [14] James F. Hainfeld, D. N. Slatkin, y H.M. Smilowitz. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Physics in Medicine and Biology*, 49(18):N309–N315, 2004.
- [15] Frank Verhaegen, B. Reniers, F. Deblois, S. Devic, J. Seuntjens, y D. Hristov. Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays. *Physics in Medicine and Biology*, 50(15):3555–3569, 2005.
- [16] Steven K. Libutti, Giulio F. Paciotti, Adriana A. Byrnes, H. Richard Alexander, William E. Gannon, Melissa Walker, Geoffrey D. Seidel, Nargiza Yuldasheva, y Lawrence Tamarkin. Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine. *Clinical Cancer Research*, 16(24):6139–6149, 2010.
- [17] Sohyoung Her, David A. Jaffray, y Christine Allen. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 109:84–101, 2017.
- [18] E. Sadauskas, G. Danscher, M. Stoltenberg, U. Vogel, A. Larsen, y H. Wallin. Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5(2):162–169, 2009.
- [19] J. Schuemann, A. F. Bagley, R. Berbeco, K. Bromma, K. T. Butterworth, H. L. Byrne, B. D. Chithrani, S. Hyun Cho, J. R. Cook, V. Favaudon, Y. H. Gholami, E. Gargioni, James F. Hainfeld, F. Hespeels, Anne-Catherine Heuskin, Udoka M. Ibeh, Z. Kuncic,

- S. Kunjachan, S. Lacombe, S. Lucas, F. Lux, S. McMahon, D. Nevozhay, W. Ngwa, J. Donald Payne, S. Penninckx, E. Porcel, K. M. Prise, H. Rabus, S. M. Ridwan, B. Ruddek, L. Sanche, B. Singh, H. M. Smilowitz, K. V. Sokolov, S. Sridhar, Y. Stanishevskiy, W. Sung, O. Tillement, N. Virani, W. Yantasee, y S. Krishnan. Roadmap for metal nanoparticles in radiation therapy: current status, translational challenges, and future directions. *Physics in Medicine & Biology*, 65(21):21RM02, 2020.
- [20] S. Kotb, A. Detappe, F. Lux, F. Appaix, E. L. Barbier, Vu-Long Tran, M. Plissonneau, H. Gehan, F. Lefranc, C. Rodriguez-Lafrasse, C. Verry, R. Berbeco, O. Tillement, y L. Sancey. Gadolinium-based nanoparticles and radiation therapy for multiple brain melanoma metastases: Proof of concept before phase i trial. *Theranostics*, 6(3):418–427, 2016.
- [21] F. Lux, V. L. Tran, E. Thomas, S. Dufort, F. Rossetti, M. Martini, C. Truillet, T. Dousineau, G. Bort, F. Denat, F. Boschetti, G. Angelovski, A. Detappe, Y. Crémillieux, N. Mignet, Bich-Thuy Doan, B. Larrat, S. Meriaux, Emmanuel Barbier, S. Roux, P. Fries, A. Müller, Marie-Caline Abadjian, C. Anderson, E. Canet-Soulas, P. Bouziotis, M. Barberi-Heyob, C. Frochot, C. Verry, J. Balosso, M. Evans, J. Sidi-Boumedine, M. Janier, K. Butterworth, S. McMahon, K. Prise, Marie-Thérèse Aloy, D. Ardail, C. Rodriguez-Lafrasse, E. Porcel, S. Lacombe, R. Berbeco, A. Allouch, Jean-Luc Perfettini, C. Chargari, E. Deutsch, G. Le Duc, y O. Tillement. AGuIX® from bench to bedside—transfer of an ultras-small theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *The British Journal of Radiology*, 92(1093):20180365, 2018.
- [22] C. Verry, S. Dufort, J. Villa, M. Gavard, C. Iriart, S. Grand, J. Charles, B. Chovelon, Jean-Luc Cracowski, Jean-Louis Quesada, C. Mendoza, L. Sancey, A. Lehmann, F. Jover, Jean-Yves Giraud, François Lux, Y. Crémillieux, S. McMahon, P. J. Pauwels, D. Cagney, R. Berbeco, A. Aizer, E. Deutsch, M. Loeffler, G. Le Duc, O. Tillement, y J. Balosso. Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial). *Radiotherapy and Oncology*, 160:159–165, 2021.
- [23] Mainul Hossain y Ming Su. Nanoparticle location and material-dependent dose enhancement in x-ray radiation therapy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(43): 23047–23052, 2012.
- [24] H. M. Garnica-Garza. A monte carlo comparison of three different media for contrast enhanced radiotherapy of the prostate. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 9 (3):271–278, 2010.

- [25] M. Alqathami, A. Blencowe, U. J. Yeo, R. Franich, S. Doran, G. Qiao, y M. Geso. Enhancement of radiation effects by bismuth oxide nanoparticles for kilovoltage x-ray beams: A dosimetric study using a novel multi-compartment 3D radiochromic dosimeter. *Journal of Physics: Conference Series*, 444:012025, 2013.
- [26] Xiaju Cheng, Yuan Yong, Yiheng Dai, Xin Song, Gang Yang, Yue Pan, y Cuicui Ge. Enhanced radiotherapy using bismuth sulfide nanoagents combined with photo-thermal treatment. *Theranostics*, 7(17):4087–4098, 2017.
- [27] James F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, Daniel N. Slatkin, y Henry M. Smilowitz. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 60(8):977–985, 2008.
- [28] M. Alqathami, A. Blencowe, M. Geso, y G. Ibbott. Quantitative 3D determination of radiosensitization by bismuth-based nanoparticles. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 12(3):464–471, 2016.
- [29] B. Cortat, C. Machado Garcia, A. Quinet, A. Passaglia Schuch, K. Moreno de Lima-Bessa, y C. F. Martins Menck. The relative roles of DNA damage induced by UVA irradiation in human cells. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 12(8):1483, 2013.
- [30] Eric J. Hall y Amato J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologists*, pp. 40–211. Lippincott Williams & Wilkins, United States, 2018.
- [31] Frank H. Attix. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, pp. 3–34. Wiley, 1986.
- [32] Faiz M. Khan y John P. Gibbons. *The Physics of Radiation Therapy*, pp. 65–68. Wolters Kluwer, United States, 2014.
- [33] J. H. Hubbell y S. M. Seltzer. *X-Ray Mass Attenuation Coefficients*, 2004. Disponible en: <https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients>.
- [34] M. Laprise-Pelletier, T. Simão, y Marc-André Fortin. Gold nanoparticles in radiotherapy and recent progress in nanobrachytherapy. *Advanced Healthcare Materials*, 7(16):1701460, 2018.
- [35] D. J. Thomas. ICRU Report 85: Fundamental quantities and units for ionizing radiation. *Radiation Protection Dosimetry*, 150(4):550–552, 2012.

- [36] C. B. Sylvester, Jun ichi Abe, Zarana S. Patel, y K. Jane Grande-Allen. Radiation-induced cardiovascular disease: Mechanisms and importance of linear energy transfer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5(5):1–9, 2018.
- [37] Ervin B. Podgorsak. *Radiation Physics for Medical Physicists*, p. 12. Springer, 2010.
- [38] J.H. Hendry. Radiation biology of radiation protection. En *Comprehensive Biomedical Physics*, pp. 247–261. Elsevier, 2014.
- [39] K. Thayalan. *Handbook of Radiobiology*, p. 16. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2017.
- [40] G. D. Kerr. Quality factors. *Health Physics*, 55(2):241–249, 1988.
- [41] H. Murshed. Radiation biology. En *Fundamentals of Radiation Oncology*, pp. 57–87. Elsevier, 2019.
- [42] J. Anselmo Puerta-Ortiz y Javier Morales-Aramburo. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27:61–71, 2020.
- [43] B. Gallez. Radiosensitization. En *Encyclopedia of Cancer*, pp. 3154–3157. Springer, 2011.
- [44] C. Vens, M. Koritzinsky, y B. G. Wouters. Irradiation-induced damage and the dna damage response. En *Basic clinical radiobiology*, p. 10. CRC Press, 2019.
- [45] Harald H. Rossi y M. Zaider. *Microdosimetry and Its Applications*, pp. 1–25. Springer, 1996.
- [46] Albrecht M. Kellerer. *Fundamentals of Microdosimetry*, pp. 77–162. Academic Press, United States, 1985.
- [47] Eugenio Torres Garcia. *Dosimetría y microdosimetría del  $^{188}\text{Re}$  – anti – CD20 Y  $^{131}\text{I}$  – anti – CD20 para el tratamiento de linfomas no Hodgkin*. Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma del Estado de México, 2007. Disponible en: <https://www.osti.gov/etdeweb/servlets/purl/21016728>.
- [48] Lennart Lindborg y Anthony Waker. *Microdosimetry : experimental methods and applications*, pp. 5–16. CRC Press, United States, 2017.
- [49] J. Booz, L. Braby, J. Coyne, P. Kliauga, L. Lindborg, H-G. Menzel, y N. Parmentier. *Microdosimetry. ICRU Report 36*, pp. 4–71. International Commission on Radiation Units and Measurements, 1983.

- [50] A. M. Kellerer y K. Hahn. Considerations on a revision of the quality factor. *Radiation Research*, 114(3):480–488, 1988.
- [51] Murray R. Spiegel, John J. Schiller, y R. Alu Srinivasan. *Probability and statistics*, p. 38. McGraw-Hill, New York, United States, 2013.
- [52] Alex F. Bielajew. *Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport*, p. 1. The University of Michigan, 2001.
- [53] Joao Seco y Frank Verhaegen. *Monte Carlo techniques in radiation therapy*, p. 3. CRC Press, United States, 2013.
- [54] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, y J. Sempau. *PENELOPE-2018: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*, pp. 1–9. Nuclear Energy Agency (OECD) Workshop Proceedings, Spain, 2019.
- [55] S. Incerti, H. Sez nec, M. Simon, Ph. Barberet, C. Habchi, y Ph. Moretto. Monte carlo dosimetry for targeted irradiation of individual cells using a microbeam facility. *Radiation Protection Dosimetry*, 133(1):2–11, 2009.
- [56] S. Incerti y cols. *Geant4 Microbeam example*. Centre d’Etudes Nucleaires de Bordeaux-Gradignan, 2016. Disponible en: <https://gitlab.cern.ch/geant4/geant4/tree/master/examples/advanced/microbeam>.
- [57] *The 2007 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, Hawaii, United States, 2007. IEEE.
- [58] Lembit Sihver, Jie Ni, Liang Sun, Dong Kong, Yuanyuan Ren, y Siyi Gu. Voxel model of individual cells and its implementation in microdosimetric calculations using GEANT4. *Radiation and Environmental Biophysics*, 53(3):571–579, 2014.
- [59] Y. Wang, Z. Li, A. Zhang, P. Gu, F. Li, X. Li, W. Tang, y L. Sun. Microdosimetric calculations by simulating monoenergetic electrons in voxel models of human normal individual cells. *Radiation Physics and Chemistry*, 166:108518, 2020.
- [60] Y. Nakamura, A. Mochida, Peter L. Choyke, y H. Kobayashi. Nanodrug delivery: Is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer? *Bioconjugate Chemistry*, 27(10):2225–2238, 2016.
- [61] H. M. Garnica Garza. Apparatus and method to carry out image guided radiotherapy with kilo-voltage x-ray beams in the presence of a contrast agent, U.S. Patent 8681937, 2014.



- [62] H. M. Garnica-Garza. Monte carlo modeling of converging small-field contrast-enhanced radiotherapy of prostate. *Physica Medica*, 29(5):493–499, 2013.
- [63] Josep Sempau. *penEasy for PENELOPE 2018*, 2019. Disponible en: <https://intepc.upc.edu/en/downloads>.
- [64] Michael Douglass, Eva Bezak, y Scott Penfold. Development of a randomized 3d cell model for monte carlo microdosimetry simulations. *Medical Physics*, 39(6Part1):3509–3519, 2012.
- [65] S. Jain, J. A. Coulter, A. R. Hounsell, K. T. Butterworth, S. J. McMahon, W. B. Hyland, M. F. Muir, G. R. Dickson, K. M. Prise, F. J. Currell, J. M. O’Sullivan, y D. G. Hirst. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 9(2):531–539, 2011.
- [66] C. E. Pérez-López y H. M. Garnica-Garza. Monte carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors. *Physics in Medicine and Biology*, 56(13):4059–4072, 2011.
- [67] Daniel A. Coronado-Delgado y H. M. Garnica-Garza. Combined megavoltage and contrast-enhanced radiotherapy as an intrafraction motion management strategy in lung SBRT. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 18:153303381988363, 2019.