



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FAMAF

**Targeting de tumores para dosimetría online detectando aniquilación
 $e^- - e^+$ por presencia de nanopartículas**

para optar por el grado de
LICENCIADO EN FÍSICA

Aspirante
Andrés Leiva Genre

Directores
Dr. Mauro Valente
Dr. Mauricio Santibáñez

Julio 2020



Targeting de tumores para dosimetría online detectando aniquilación $e^- - e^+$ por presencia de nanopartículas por Andrés Leiva Genre se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

DEDICATORIA

A mis padres. Porque me enseñaron todos los principios y valores importantes de la vida. Por su esfuerzo y trabajo para darle lo mejor a la familia. Por su participación activa en mis decisiones. Porque este trabajo es el resultado de todo sus sacrificios, consejos, apoyo y dedicación.

A mis hermanos, Gabriel, Inés y Jesús, que siempre cuidaron de mí y estuvieron en los momentos difíciles para ayudarme, aconsejarme y apoyarme.

A mis amigos de la vida y, en especial a los de la facultad por transitar este camino juntos y hacerlo más fácil. Por la preocupación, aliento y compañía de todos en este período importante de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mauro Valente, profesor y director del trabajo. Por sus enseñanzas, que hacen posible este trabajo. Por su apoyo y confianza durante la última etapa de la carrera. Por ser un ejemplo del esfuerzo y trabajo, y su desinteresada dedicación a la ciencia. Por motivar y desarrollar un vínculo de amistad en el grupo. Por su comprensión e infinita paciencia en mi irregular enfoque en el trabajo final.

Al Dr. Federico Alejandro Geser, guía y compañero del trabajo de investigación. Por su imprescindible ayuda a la elaboración de este trabajo. Por hacerme sentir que trabajaba con un amigo. Por darme uno de los recuerdos más lindo de mi vida. Por tener siempre la mejor predisposición en responder mis preguntas y consultas.

Al Dr. Mauricio Santibáñez muy especialmente por su apoyo, guía y aportes, junto a todos los integrantes del área de física médica de la Universidad de La Frontera, por su hospitalidad, buena voluntad, y asistencia en la realización del trabajo de investigación.

Al Mag. José Velázquez y al centro médico de ICOS, por su confianza y la posibilidad de realizar el experimento en su sala de tratamiento.

Al grupo de investigación LIIFAMIR^X de FAMAFA-UNC, por abrirme los brazos al equipo. Por su constante y total apoyo en todas las actividades realizadas.

A los docentes de la carrera, que pusieron todo su corazón y empeño para darme la mejor educación.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Contexto histórico	1
1.2. Hipótesis y objetivos del trabajo	2
1.2.1. Objetivos general y específicos	2
1.2.2. Hipótesis	2
1.3. Contexto del trabajo	2
2. MÉTODOS Y MATERIALES	4
2.1. Marco teórico	4
2.1.1. Sección Eficaz	4
2.2. El método Monte Carlo	9
2.2.1. MCNP	10
2.2.2. FLUKA	10
2.2.3. Simulación de la producción de pares $e^- - e^+$ en procedimientos de radioterapia	11
2.3. Diseño experimental	13
2.3.1. Acelerador VARIAN CLINAC 600C	13
2.3.2. Detector de Germanio CANBERRA	17
2.3.3. Montaje experimental	18
2.4. Tratamiento de incertezas	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
3.1. Secciones Eficaces de compuestos con nanopartículas de alto número atómico	22
3.1.1. Sección Eficaz Efectiva para haz clínico de fotones de 6 MV	24
3.2. Simulaciones Monte Carlo	26
3.2.1. Distribución Angular de radiación emergente	26
3.2.2. Efecto de la concentración en la señal	27
3.2.3. Simulación en condiciones clínicas	31
3.3. Mediciones Experimentales	33
4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	36
4.1. Conclusiones generales	36
4.2. Perspectivas futuras	37
ANEXOS	39
A. Apéndice	39

RESUMEN

La radiación ionizante se ha utilizado con fines médicos tanto para el diagnóstico de imágenes como para terapia contra el cáncer. Parámetros como la calidad de haz y el conocimiento de los niveles de exposición dosimétricos involucrados son de suma importancia en radioterapia. La posibilidad de realizar las determinaciones dosimétricas online con el tratamiento, supone una fuerte ventaja desde el punto de vista práctico. A finales del siglo XX, la introducción de nanopartículas en el ámbito médico cobró mayor relevancia para los tratamientos radio-oncológicos actuales. En radioterapia, las nanopartículas son incorporadas en tumores mediante portadores específicos, obteniendo un refuerzo dosimétrico debido a la excitación de las mismas y a una absorción más localizada. Parte de la radiación secundaria que sale del paciente podría ser información útil para la estimación de la dosis absorbida. La novedad consiste en utilizar la intensidad de fotones debido a la aniquilación de pares electrón-positrón (pico de aniquilación) amplificado por la presencia de nanopartículas de oro. Suponiendo que exista una correlación entre el pico de aniquilación y la dosis absorbida, se podrían mejorar y optimizar los tratamientos clínicos contra el cáncer.

En el presente trabajo, se calculó una sección eficaz teórica de nanopartículas en entornos agua-equivalentes en condiciones similares de radiación típicos en el ámbito clínico. Se realizaron simulaciones Monte Carlo en los códigos FLUKA y MCNP6 para el estudio del comportamiento de los espectros resultantes debido a la concentración de nanopartículas en agua. Parámetros como la distribución angular, intensidades de los picos K_α y de aniquilación fueron analizados. También parte de estos resultados fueron utilizados para el diseño del montaje experimental y comparaciones con la teoría, y experimento. Se midieron las intensidades de los picos de aniquilación en una sala de tratamiento de radioterapia. El experimento realizado fue la irradiación de un fantoma cilíndrico de composición equivalente a tejido blando por un campo cuadrado de $3,5 \times 3,5 \text{ cm}^2$ generado por un acelerador lineal. Los valores obtenidos del experimento para los picos de aniquilación con y sin nanopartículas son $I_{conNP}^{Exp} = (0,0190 \pm 0,0003)$ y $I_{sinNP}^{Exp} = (0,0188 \pm 0,0003)$, respectivamente. En base a la resolución conseguida con el montaje experimental implementado, los picos son indistinguibles, no encontrando una correlación unívoca entre la concentración de nanopartículas y el pico de aniquilación. Trabajos e investigaciones futuras son necesarios para sacar conclusiones definitivas sobre la relación entre la concentración de nanopartículas, el pico de aniquilación y eventualmente, la dosis absorbida.

ABSTRACT

Ionizing radiation has been used for medical purposes for both diagnostic imaging and cancer therapy. Parameters such as beam quality and knowledge of the involved dosimetry levels are of utmost importance in radiotherapy. Online dosimetry assessments during patient treatment appears as a remarkable advantage from the practical point of view. The introduction of nanoparticles in the medical applications at the end of the 20th century has gained greater relevance for current radio-oncological treatments. In radiotherapy applications, nanoparticles are incorporated into tumors by means of specific carriers, thus obtaining dose enhancement due to the radiation emission following de-excitation that is locally absorbed. Besides, some of the secondary radiation leaving the patient could be useful information for estimating the absorbed dose. The main novelty consists in using the photon intensity due to the annihilation of electron-positron pairs (annihilation peak) amplified by the presence of gold nanoparticles. Assuming there is a correlation between the annihilation peak and the absorbed dose, clinical cancer treatments could be improved and optimized.

In the present work, a theoretical effective section of nanoparticles in water-equivalent media was calculated under radiation conditions typically used in clinics. Monte Carlo simulations were performed, based on the FLUKA and MCNP6 main codes, aimed at studying the trend of resulting spectra due to the concentration of nanoparticles in water. Parameters such as angular distribution, intensities of K_{α} , and annihilation peaks were carefully analyzed. Also part of these results were further used for designing the experimental setup for validation/comparisons among theory and experiment. Hence, annihilation peak intensity was measured in a radiotherapy treatment conditions. Experiments were carried out irradiating cylindrical water-equivalent phantom made of cellulose ($H_{10}C_6O_5$) using a 3.5cm side square field size from a 6MV linear accelerator. The values obtained from the experiment for the annihilation peaks with and without nanoparticles were: $I_{withNP}^{Exp} = (0,0190 \pm 0,0003)$ and $I_{withoutNP}^{Exp} = (0,0188 \pm 0,0003)$; respectively. Based on the resolution achieved with the implemented experimental setup, the peaks are almost indistinguishable, finding no univocal correlation between the concentration of nanoparticles and the annihilation peak. Future work and research are necessary to draw definitive conclusions on the relationship between the concentration of nanoparticles, the annihilation peak, and eventually the absorbed dose.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Contexto histórico

Hacia finales del siglo XX comenzó a utilizarse nanopartículas en el campo de la biomedicina. Debido a su tamaño y propiedades, pueden utilizarse como herramientas para conocer y obtener información de organismos biológicos y sus componentes en escalas muy pequeñas. Algunas de sus aplicaciones son las siguientes [1]:

- Agentes transportadores de fármacos y genes,
- detección de patógenos y proteínas,
- “sondeo” de la estructura del ADN,
- tratamiento por hipertermia,
- mejora de contraste en bio-imágenes, y
- biosensores.

Es posible también emplear nanopartículas para fines terapéuticos, tanto como para diagnóstico. Por ejemplo, el uso de nanopartículas magnéticas como agentes para mejorar el contraste en imágenes por resonancia, para detectar tumores cerebrales. También puede usarse como tratamiento contra el cáncer con hipertermia localizada. Se insertan estas nanopartículas en el tejido tumoral, y utilizando un campo magnético variable en el tiempo, se puede generar calor en las nanopartículas, causando un aumento de temperatura nocivo para los tumores, causando así la muerte de éstos [2].

La radioterapia consiste en el uso de radiación ionizante para tratamiento de células cancerígenas. A través de la radiación, por ejemplo rayos X, se deposita altas cantidades de dosis en los tumores, dañando la estructura del ADN de éstos, y en consecuencia, induciendo la muerte del tumor o deteniendo la reproducción de forma total o parcial. Debido a que los tumores tienen mayor potencial reproductivo, éstos son más radiosensibles que las células sanas y, por lo tanto, más susceptibles a la radiación ionizante.

En particular, resulta de interés para el presente trabajo el uso de nanopartículas en el ámbito de la radioterapia. Cuando las nanopartículas se acumula en el tejido tumoral (mediante portadores específicos), actúan como un radiosensibilizador. Esto supone varias ventajas, pues en el tratamiento de radioterapia, mejorando la absorción de radiación en el área de interés, y buscando minimizar el daño al tejido sano. También existe un refuerzo dosimétrico debido a la presencia de las nanopartículas, pues cuando éstas son excitadas con radiación externa generan una radiación secundaria debido a la desexcitación de las mismas y por otra parte, una absorción más localizada debido a la radiación secundaria generada. Este fenómeno puede aprovecharse para técnicas de tratamientos como IGRT (*Image-Guided RadioTherapy*), las nanopartículas pueden actuar como agentes de realzamiento de contraste en la imagen [3].

Para los tratamientos clínicos más típicos de radioterapia, se utilizan aceleradores lineales de electrones de energía nominal de 6 MV, los cuales producen a partir del impacto de ellos en un blanco metálico, un espectro de bremsstrahlung con energía máxima teórica de 6 MeV. Esta

energía es suficiente para la producción de pares de electrón - positrón. Este fenómeno es más probable en elementos de mayor número atómico. Inversamente, los electrones y positrones pueden aniquilarse, produciendo fotones. La mayor probabilidad de que un positrón se aniquile con un electrón “libre”, es cuando está en reposo, produciendo así un par de fotones con energía aproximada a 511 keV cada uno, viajando en la misma dirección y sentido opuesto por conservación del momento. Si se emplean nanopartículas metálicas en un sistema irradiado por un haz de fotones de megavoltaje como el de un acelerador lineal, parte de la radiación secundaria generada por las nanopartículas, se debe a la aniquilación de pares. Muchos de estos fotones (de energía característica 511 keV), abandonan el paciente y pueden ser detectados, para obtener alguna información útil (cantidades de fotones de 511 keV detectados en el espectro, llamado pico de aniquilación) para la mejora del tratamiento radio-oncológico.

1.2. Hipótesis y objetivos del trabajo

1.2.1. Objetivos general y específicos

El objetivo general del presente trabajo es determinar si existe correlación entre la localización y concentración de nanopartículas de alto número atómico infundidas en tejidos biológicos, irradiados en condiciones clínicas de radioterapia con haces de fotones de megavoltaje.

A tal fin, los objetivos específicos planteados son:

- Obtener una sección eficaz macroscópica efectiva de sistemas simil-biológico en los que se administra nanopartículas de alto número atómico.
- Caracterizar el efecto de nanopartículas en entornos agua-equivalentes utilizando el método Monte Carlo.
- Diseñar y montar un set up experimental óptimo para la detección experimental directa del pico de aniquilación.
- Comparar, analizar e interpretar resultados experimentales y por simulación para concluir en relación a la hipótesis planteada.

1.2.2. Hipótesis

Una vez descripto en contexto general, se formula la hipótesis del presente trabajo:

“Dada una distribución de nanopartículas en un medio agua-equivalente, existe una relación unívoca entre la localización y concentración de éstas y el pico de aniquilación detectado, al ser irradiado por rayos X en condiciones típicas de radioterapia”.

1.3. Contexto del trabajo

El presente trabajo se realizó como *Trabajo Final* de Licenciatura en Física de FAMA-UNC, en el Área de Física Médica, realizando las actividades formativas y de investigación y aplicación para el trabajo en el marco del Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la medicina e Imágenes por Rayos X (LIIFAMIR^X). Asimismo, se complementó con

actividades realizadas en conjunto con colaboradores del LIIFAMIR^X, como el grupo de Física Médica de la Universidad de La Frontera, donde realiza investigaciones el Dr. M. Santibáñez, co-director del presente trabajo.

Es preciso señalar que algunas de las tareas efectuadas en el presente trabajo, en el marco del LIIFAMIR^X contaron con asistencia del Dr. Federico Alejandro Geser, quien apoyó durante los experimentos y simulaciones del trabajo [4].

2. MÉTODOS Y MATERIALES

2.1. Marco teórico

2.1.1. Sección Eficaz

La producción de pares es un proceso en el cual un fotón desaparece para crear un par electrón-positrón. Sólo puede ocurrir en el campo Coulombiano, generalmente cerca del núcleo de un átomo. La Figura 1 muestra esquemáticamente la producción de pares cerca de un núcleo. Un fotón con energía $h\nu$ transfiere toda su energía para crear un par electrón-positrón con energías E^- y E^+ , respectivamente. Aplicando la ley de conservación de la energía, e ignorando la energía cinética transmitida al núcleo (que puede considerarse despreciable) se obtiene [5]:

$$h\nu = 2m_e c^2 + E^- + E^+ \quad (1)$$

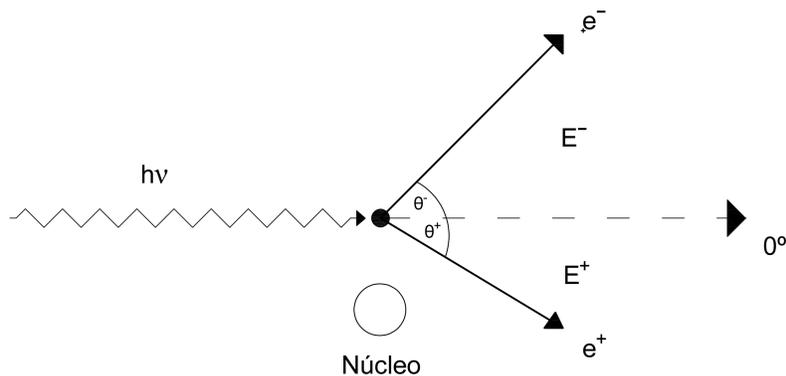


Figura 1: esquema de la producción de pares.

Para entender la aniquilación de pares, puede pensarse como el proceso inverso de la producción de pares: un positrón se aniquila con un electrón libre y estacionario, produciendo 2 fotones con energía 511 keV y cada uno con una dirección opuesta del otro, para cumplir con la conservación del momento. Este es el fenómeno principal, y clave, sobre el cual se basa el trabajo.

Para definir la sección eficaz, es posible imaginar/pergeniar el siguiente experimento [6, 7]:

Supóngase que se tiene un haz de partículas de energía E con dirección definida, obteniendo así un vector densidad de corriente \vec{J} , el cual impacta en un átomo blanco o *target*.

Las partículas podrían experimentar algún tipo de interacción con el átomo, dando como resultado, por ejemplo, una pérdida de

energía W y una deflección.¹

Ahora, colóquese un detector con dirección definida por (θ, ϕ) con respecto a la dirección de incidencia del haz.

Este detector cubre un pequeño ángulo sólido $d\Omega$, y cuenta la cantidad de partículas por unidad de tiempo \dot{N}_{cuenta} que llegan al detector con energía en el intervalo $(E - W - dW, E - W)$.

Entonces, se define la sección eficaz doble diferencial como:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dW} = \frac{\dot{N}_{\text{cuenta}}}{|\vec{J}| d\Omega dW} \quad (2)$$

La cantidad $(\frac{d^2\sigma}{d\Omega dW}) \cdot d\Omega dW$ representa el área de una superficie plana que colocada perpendicular a la dirección de incidencia, será atravesada por tantas partículas igual a la cantidad de partículas que fueron desviadas en la dirección (θ, ϕ) con pérdida de energía entre W y $W + dW$.

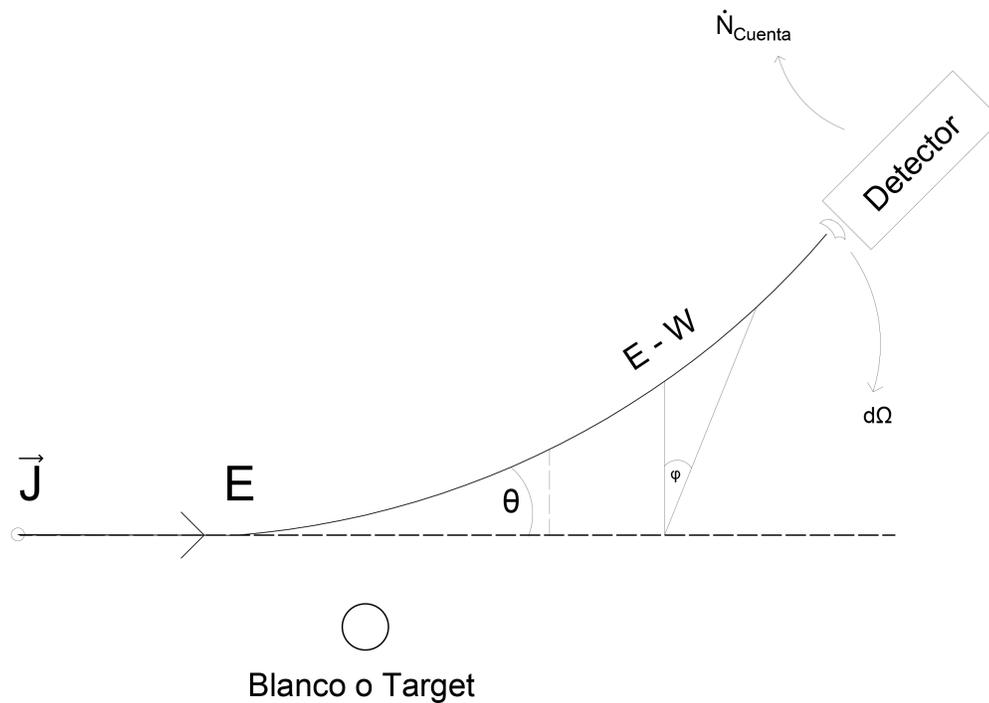


Figura 2: esquema genérico representando la sección eficaz.

¹En general, todas las interacciones tienen una simetría azimutal, obteniendo una función densidad de probabilidad uniforme en la variable ϕ

La sección eficaz diferencial de pérdida de energía se define como [6, 7]:

$$\frac{d\sigma}{dW} = \int \frac{d^2\sigma}{d\Omega dW} d\Omega \quad (3)$$

Finalmente integrando, se obtiene la sección eficaz total:

$$\sigma = \int \frac{d\sigma}{dW} dW \quad (4)$$

Asimismo, se define la sección eficaz macroscópica Σ , (en el caso de fotones también recibe el nombre de coeficiente de atenuación lineal μ) como el producto entre la sección eficaz y el número de centros dispersores por unidad de volumen δ :

$$\mu = \Sigma = \delta\sigma \quad (5)$$

A partir de estas magnitudes, se define la sección eficaz macroscópica másica ($\frac{\Sigma}{\rho}$), (o el coeficiente de atenuación másico $\frac{\mu}{\rho}$), y su valor está dado por:

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{N_A}{m_A} \sigma \quad (6)$$

donde ρ es la densidad másica, N_A es el número de Avogadro y m_A es la masa atómica.

En términos generales, existen distintos tipos de interacciones entre la radiación y la materia, lo que depende tanto del tipo de partícula del haz incidente como del material *target*. Entonces, puede pensarse que para cada interacción se tiene asociada una sección eficaz a dicho tipo de interacción. Por tanto, al igual que para la sección eficaz, el coeficiente de atenuación lineal y el coeficiente de atenuación másico resultará igual a la suma de cada modo de interacción (int) que exista, como:

$$\sigma_T = \sum_{int} \sigma \quad (7)$$

$$\mu_T = \delta \sum_{int} \sigma \quad \forall int \quad (8)$$

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{N_A}{m_A} \sum_{int} \sigma \quad (9)$$

En particular, resulta de interés la sección eficaz de producción de pares, la cual puede calcularse por medio del formalismo de Bethe y Heitler utilizando la aproximación de Born [8]. La fórmula obtenida para la sección eficaz diferencial se expresa en términos de la energía cinética del electrón creado (E_-), como indica la expresión 10.

$$\frac{d\sigma_{B-H}}{dE_-} = \frac{Z^2}{137} \left(\frac{e^2}{mc^2} \right)^2 \frac{p_0 p_+}{(h\nu)^3} \left\{ -\frac{4}{3} - 2E_- E_+ \frac{p_0^2 + p_+^2}{p_0^2 p_+^2} + (mc^2)^2 \left(\frac{\epsilon_0 E_+}{p_0^3} + \frac{\epsilon_+ E_-}{p_+^3} - \frac{\epsilon_+ \epsilon_0}{p_0 p_+} \right) + \right. \\ \left. \left[\frac{(h\nu)^2}{(p_0 p_+)^3} ((E_- E_+)^2) + (p_0 p_+)^2 - \frac{8}{3} \frac{E_- E_+}{p_0 p_+} \right] F(E_+, E_-, p_+, p_0) + \right. \quad (10) \\ \left. \frac{(mc^2)^2 h\nu}{2p_0 p_+} \left[\frac{E_- E_+ - p_0^2}{p_0^3} \epsilon_0 + \frac{E_- E_+ - p_+^2}{p_+^3} \epsilon_+ + \frac{2h\nu E_- E_+}{(p_0 p_+)^2} \right] F(E_+, E_-, p_+, p_0) \right\}$$

donde:

$$\epsilon_+ = 2 \log \left(\frac{E_+ + p_+}{mc^2} \right), \quad \epsilon_0 = 2 \log \left(\frac{E_- + p_0}{mc^2} \right) \\ F(E_+, E_-, p_+, p_0) = 2 \log \left(\frac{E_- E_+ + p_0 p_+ + (mc^2)^2}{h\nu mc^2} \right) \quad (10)$$

Entonces, la sección eficaz diferencial de Bethe y Heitler es proporcional al cuadrado del número atómico y depende de una función de las variables E_- y E_+ , que son las energías cinéticas correspondientes al electrón y al positrón; respectivamente.

La importancia de la fórmula 10 para el objetivo del presente trabajo radica en la dependencia de la sección eficaz con el número atómico Z . En este contexto, se vislumbra la importancia del uso de las nanopartículas de alto número atómico en las condiciones de tratamientos de radioterapia, considerando que los tejidos están constituidos por materiales orgánicos, todos de bajo número atómico. Por tanto, al introducir nanopartículas de alto número atómico (oro, plata, gadolinio), se aumenta la sección eficaz de la creación de pares, produciendo pares electrón-positrón, y en consecuencia una mayor cantidad de aniquilaciones, generando los correspondientes fotones de energía característica 511 keV, provenientes de la zona donde se encuentran los tumores (en principio, bajo el supuesto que las nanopartículas se acumulen preferencialmente allí por medios biológicos o artificiales); y de esta manera se abre la posibilidad de relacionar la localización del tumor con la señal proveniente del pico de aniquilación.

Para calcular las secciones eficaces de tejidos biológicos blandos (radiológicamente “agua-equivalentes” [9]) dopados con nanopartículas, se recurre a la primera aproximación de considerar agua con nanopartículas uniformemente diluidas [10]), se necesita una expresión teórica para obtener secciones eficaces o coeficientes de atenuación para elementos compuestos y/o mixtos [11]. Para ello, se aplica la regla de aditividad de Bragg [5, 7, 9]. La regla establece que la sección eficaz para un compuesto está dada por la suma de las secciones eficaces σ_i de los elementos que la componen, pesado por la fracción de peso w_i correspondientes a cada elemento,

como sigue:

$$\sigma = \sum_i w_i \sigma_i \quad (11)$$

Las tablas de las secciones eficaces del agua, oro, plata, gadolinio, así como los compuestos en las diferentes proporciones, pueden obtenerse de bases de datos como la disponible en el sitio web del *National Institute of Standards and Technology (NIST)*. En particular, el programa disponible online *XCOM* del NIST, permite especificar el tipo de material (tanto puros como algunos compuestos) indicando los valores de energía requeridos para el cálculo de secciones eficaces.

En particular, se centra el interés en la sección eficaz de producción de pares, la cual sólo tiene sentido para valores de energía mayores a 1.022 MeV (energía mínima necesaria para poder producir el par e^-e^+). También debe tenerse en cuenta que para aceleradores lineales clínicos típicos de 6MV, el espectro del haz de fotones -producido por Bremsstrahlung- alcanza valores de energía de hasta 6 MeV. Por tanto, se evalúa la secciones eficaces para energía en el intervalo que va desde 1.022 MeV a 6.022 MeV, en incrementos de 0.05 MeV.

Se obtienen las tablas de secciones eficaces para el agua, gadolinio, plata, oro y compuestos con diferentes concentraciones de los metales diluida en agua. Las concentraciones correspondientes se evalúan en términos del porcentaje en peso. El rango de concentraciones estudiado es: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 2 y 10 en porcentaje de peso en peso.

Para poder obtener un valor teórico de las secciones eficaces del compuesto agua más nanopartículas (ya sea plata, gadolinio u oro), correspondiente al haz de fotones de uso clínico en tratamientos de radioterapia típicos, se hará uso del espectro de Mohan [12], como una aproximación adecuada al espectro de emisión de un acelerador clínico (específicamente de la marca VARIAN) operando a 6 MV. El espectro del haz de fotones denominado 6 MV propuesto por Mohan representa la distribución espectral de energías, que es parte de la información del espacio de fase del haz de fotones de 6 MV, como indica la Tabla 1, que aplica específicamente para el caso del acelerador lineal Varian 610C.

A partir del espectro (aproximado según propuesta de Mohan), puede calcularse una “sección eficaz efectiva” teórica, pesada en las energías del haz incidente, para distintas concentraciones de nanopartículas, de diferente tipo, para analizar el modo en que impacta el tipo y la concentración de nanopartículas en la probabilidad de producir el par electrón-positrón.

Para ello, se propone la siguiente formulación 12:

$$\sigma_{ef} = \frac{\int_{0MeV}^{6MeV} \sigma_{PP}(E) f_{PDF}(E) dE}{\int_{0MeV}^{6MeV} f_{PDF}(E) dE} \quad (12)$$

Donde $f_{PDF}(E)$ es la función distribución de probabilidad del espectro de Mohan.

Para proceder con el cálculo de la ecuación 12, se requiere interpolar valores de la función distribución presentados en la tabla 1 a fin de realizar el promedio pesado en la energía. Para

Energía [MeV]	Probabilidad [u.a.]
0.375	3.251625812906450E-002
0.625	1.143071535767880E-001
0.875	1.143071535767880E-001
1.125	1.100550275137570E-001
1.375	1.018009004502250E-001
1.625	1.018009004502250E-001
1.875	6.253126563281640E-002
2.125	5.827913956978490E-002
2.375	4.577288644322160E-002
2.625	3.426713356678340E-002
2.875	3.176588294147070E-002
3.125	3.751875937968980E-002
3.375	2.326163081540770E-002
3.625	3.076538269134570E-002
3.875	2.426213106553280E-002
4.125	2.251125562781390E-002
4.375	1.250625312656330E-002
4.625	1.075537768884440E-002
4.875	1.250625312656330E-002
5.125	4.252126063031520E-003
5.375	6.753376688344170E-003
5.625	3.251625812906450E-003
5.875	4.252126063031520E-003

Cuadro 1: Distribución de probabilidades del espectro de Mohan [12].

ello se procede a utilizar un procedimiento automatizado de interpolación por *spline* bi-cúbico de los puntos del espectro.

Una vez obtenida la distribución de probabilidades de energía, se efectúa el promedio y se obtiene así un valor *representativo* de la sección eficaz para las distintas concentraciones y tipos de nanopartículas pesado en un espectro aproximado a los usados en radioterapia.

2.2. El método Monte Carlo

El principio básico de funcionamiento de las técnicas de simulación Monte Carlo es la utilización de un generador de números pseudo-aleatorios (PRNG por sus siglas en inglés), para resolver problemas de tipo numérico en aplicaciones como ciencias exactas, ingeniería, finanzas, etc. por medio de interpretaciones probabilísticas [7, 13]. Algunas de sus aplicaciones más destacadas son: el cálculo de integrales complejas, solución a problemas de optimización, modelos financieros y cálculo de riesgos en negocios, dinámica de fluidos; entre otras [14].

Con el gran avance de las últimas décadas, el método Monte Carlo, que utiliza un algoritmo para generar una gran cantidad de números aleatorios y resolver una gran cantidad de operaciones en tiempos razonables, ha cobrado cada vez mayor interés y capacidad. De manera sintética, se representa las soluciones de un problema como un parámetro de una hipotética muestra, y se utiliza el PRNG para construir una muestra ejemplo del objeto de estudio, estimando el valor del parámetro usando el teorema del límite central.

En física atómica y física médica en particular, se utiliza el método Monte Carlo para el modelado de transporte de radiación, para resolver la ecuación principal de transporte de Boltzmann [7]. Básicamente, para describir la historia de una partícula, ésta es modelada como una sucesión de “camino libres” aleatorios. Entonces, conociendo la sección eficaz diferencial, puede

obtenerse una distribución de probabilidad para el camino libre medio, qué tipo de interacción ocurre y cuál es la correspondiente pérdida de energía y cambio de dirección de movimiento, y si esta generó eventualmente partículas secundarias. Los modelos de interacción (las secciones eficaces diferenciales) son cargados en el código de un programa y mediante algoritmos se realiza la simulación del transporte de radiación dada una configuración de la fuente de radiación, geometría y materiales del problema. La motivación surge para resolver la ecuación de transporte de Boltzmann que describe el comportamiento estadístico de un sistema cuando no se encuentra en equilibrio. Es una ecuación íntegro-diferencial no lineal [7]. La solución analítica sólo se aplica a unos pocos problemas muy simples. Debido a la complejidad de la ecuación, el método Monte Carlo es requerido a la hora de obtener información relevante en problemas reales, como lo son los tratamientos radio-oncológicos actuales.

2.2.1. MCNP

MCNP (Monte Carlo N-Particle) es un código de transporte de radiación de geometría generalizada, dependiente del tiempo y energía continua diseñada para simular trayectorias de diversas partículas en un vasto rango de energías. El proyecto tiene su origen a mediados de 1940 y fue desarrollado en Los Alamos National Laboratory (LANL), Estados Unidos. Con la creación de la primera computadora electrónica y la idea de utilizar técnicas de muestreos estadísticos, varios físicos comenzaron a estudiar y desarrollar una herramienta para el cálculo de reacciones de cadenas de neutrones por fisión. Una serie de códigos usados para el transporte de distintos tipos de partículas fueron unificados en el año 1977, dando nacimiento al primer código oficial de MCNP.

En el presente trabajo se utiliza la versión 1.0 de MCNP6 con su lanzamiento en el año 2013, cuya licencia oficial de uso es B009MNYCP00 a nombre del Dr. Mauro Valente Liaison Officer de NEA para Argentina. El abanico de aplicaciones del código MCNP6 van desde diseño de reactores, seguridad nuclear, física médica, aceleradores de partículas e investigación para el apantallamiento de rayos cósmicos en objetos aéreos de gran altitud u objetos espaciales; entre otros. El código necesita de un archivo de texto de entrada (Input), donde se especifican la geometría del problema, los materiales utilizados, la especificación de la fuente de radiación (Energía, tipo de partícula, distribución angular, localización y extensión de la fuente, tamaño, etc.), la selección de las secciones eficaces, el tipo de información que se desea obtener y la utilización de técnicas para reducir la varianza y mejorar la eficiencia en el cómputo del programa. Para mayores detalles y entendimiento del código MCNP6 puede verse la información en su manual [15].

2.2.2. FLUKA

FLUKA es un código de simulación Monte Carlo para cálculos de transporte de partículas y de interacción de radiación con la materia, cubriendo un vasto rango de aplicaciones como blindaje para aceleradores de protones y electrones, calorimetría, dosimetría, diseño de detectores, rayos cósmicos, física de neutrinos, radioterapia, etc. FLUKA utiliza un enfoque de dispersión múltiple para el transporte de partículas cargadas implementando un algoritmo basado en la teoría de Molière. El código puede simular con gran precisión la interacción y propagación en materia de aproximadamente 60 diferentes partículas incluyendo fotones de 1 keV hasta 1000 TeV,

neutrinos y muones a cualquier energía, hadrones de hasta 20 TeV y todas sus correspondientes antipartículas, neutrones térmicos e iones pesados. También se incluyen el transporte de fotones ópticos y polarizados.

Los inicios del código se remontan a los años 1962-1967. Durante ese período, físicos del CERN trabajaban en la generación de partículas secundarias debido a la interacción de hadrones con la materia, y de ese modo se escribió el primer código Monte Carlo de transporte de altas energías. Tras una serie de generaciones de FLUKA en el transcurso de las décadas siguientes, se llegó a la versión final utilizada en la actualidad. Se utilizó la versión fluka2011.18 de FLUKA6 con su lanzamiento en el año 2018, cuya licencia oficial de uso es FUID-2038 a nombre del Dr. Mauro Valente Liaison Officer de NEA para Argentina.

En el presente trabajo, ambos códigos MCNP6 y FLUKA fueron utilizados para las simulaciones, con el fin de comparar resultados entre sí y con los experimentos realizados.

2.2.3. Simulación de la producción de pares e^- - e^+ en procedimientos de radioterapia

Se procede con un primer conjunto de simulaciones con el objetivo de determinar y analizar la distribución angular del espectro de radiación (con especial interés enfocado en el pico de aniquilación) para el haz del acelerador clínico incidente en un fantoma de agua conteniendo una región que emula un tumor dopado con nanopartículas. La geometría básica del problema consiste en una esfera de agua de radio 1 cm (fantoma) y dentro de ésta una esfera concéntrica de radio 0.5 cm (emulando una zona tumoral) de agua dopada con nanopartículas de oro con 1 % de concentración en peso. A 15 cm del centro de las esferas se encuentra una fuente puntual monoenergética de fotones de 2.2 MeV (valor medio, representativo en primera aproximación, del espectro de un acelerador de 6 MV) con dirección al centro del fantoma. Este tipo de haces se denomina *pencil beam*. A 25 cm de distancia del centro, se colocan 13 detectores cilíndricos de radio 2 cm y altura 0.1 cm cuyas caras apuntan hacia el centro del volumen irradiado, considerando las siguientes especificaciones: el detector D_n se encuentra orientado a un ángulo $\frac{\pi}{2} + n\frac{\pi}{12}$ respecto a la dirección de incidencia del haz de fotones con $n = 0, 1, \dots, 12$. La figura 3 reporta la configuración geométrica utilizada en la simulación.

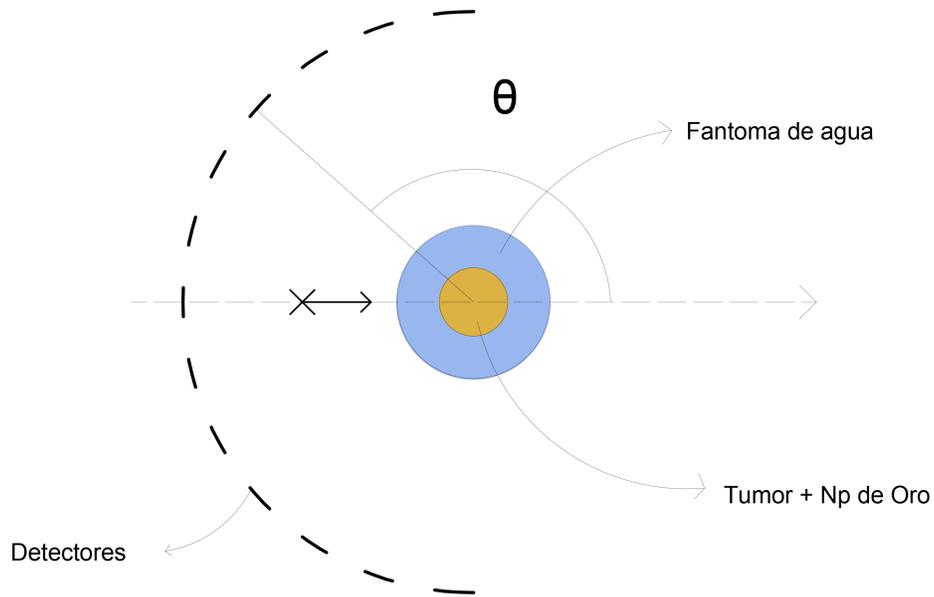


Figura 3: geometría de la simulación Monte Carlo con arreglo semicircular de detectores para el estudio del pico de aniquilación a diferentes ángulos.

Luego, un segundo conjunto de simulaciones se dedica a obtener información sobre los efectos de las diferentes concentraciones de nanopartículas en los espectros emergentes detectados. La configuración geométrica de este segundo conjunto de simulaciones es, conceptualmente, similar a la configuración empleada para la primera simulación (véase figura 4), sólo cambiando parámetros como el tipo y la concentración de nanopartículas, y utilizando una única esfera cuyo radio es 5 cm. Se irradia con una fuente mono-energética de fotones con un campo cuadrado de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. A fin de registrar de modo eficiente el espectro de fotones emergente, se ubica un detector esférico (de tipo “ 4π ”) de radio 6 cm concéntrico a la esfera de agua (véase figura 4).

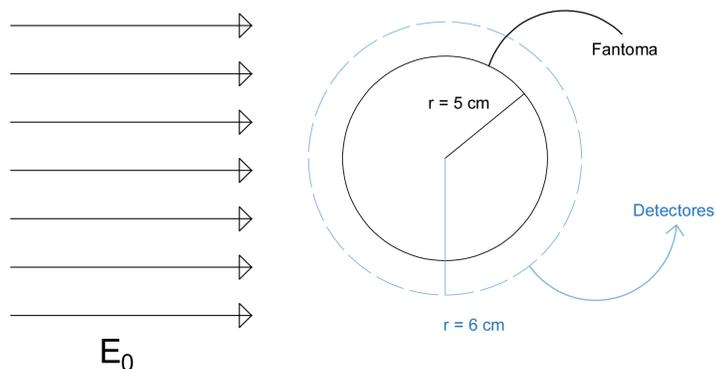


Figura 4: configuración geométrica de las simulaciones utilizadas para ver el efecto de la concentración de nanopartículas en el espectro.

A fin de clarificar, es posible dividir el conjunto de simulaciones en tres tandas, una por cada tipo de nanopartícula considerada en el presente trabajo (Ag, Gd y Au). El material de la esfera fantoma se elige como agua más $x\%$ concentración de nanopartícula, donde $x = 0, 1, 0,5, 1, 2$ y 3 y las nanopartículas pueden ser plata, oro o gadolinio. La energía de la fuente se elige dependiendo de la nanopartícula usada en la simulación, siendo el valor de ésta lo suficientemente alta para excitar las líneas $k\text{-}\alpha$ del material.

La última simulación efectuada está relacionada al experimento realizado en el trabajo. La geometría consiste en utilizar un fantoma tejido-equivalente (de celulosa, cuya composición química es $\text{H}_{10}\text{C}_5\text{O}_6$) cilíndrico con y sin nanopartículas y un arreglo de colimadores de plomo y detectores, ubicados a noventa grados del haz de incidencia. Los detectores son colocados en las entradas y salidas de los colimadores (ver figura 5). La fuente consiste en un campo cuadrado de $3.5 \times 3.5 \text{ cm}^2$ con una distribución de energía definida por el espectro de Mohan. Mayores detalles del *set-up* descripto se brindan en las sección 2.3.3.

2.3. Diseño experimental

2.3.1. Acelerador VARIAN CLINAC 600C

Un acelerador lineal (o LinAc por “Linear Accelerator” en inglés) es un dispositivo que utiliza ondas electromagnéticas de radiofrecuencia (alrededor de los 2850 MHz) para acelerar electrones a través de una guía de ondas en una trayectoria recta. Los electrones adquieren cierta energía cinética durante este recorrido, y usando campos electromagnéticos variables en el tiempo, realizan varios ciclos de la trayectoria lineal (ida y vuelta) aumentando su energía cinética en cada ciclo. El haz de electrones puede ser utilizado para el tratamiento de tumores superficiales o puede ser usado para impactar en un blanco con alto número atómico para producir un haz de fotones, por medio de efectos Bremsstrahlung y, en menor medida, fotoeléctrico. Las energías típicas de estos haces para uso clínico son de 4, 6, 18 y 21 MV para fotones (según la tensión

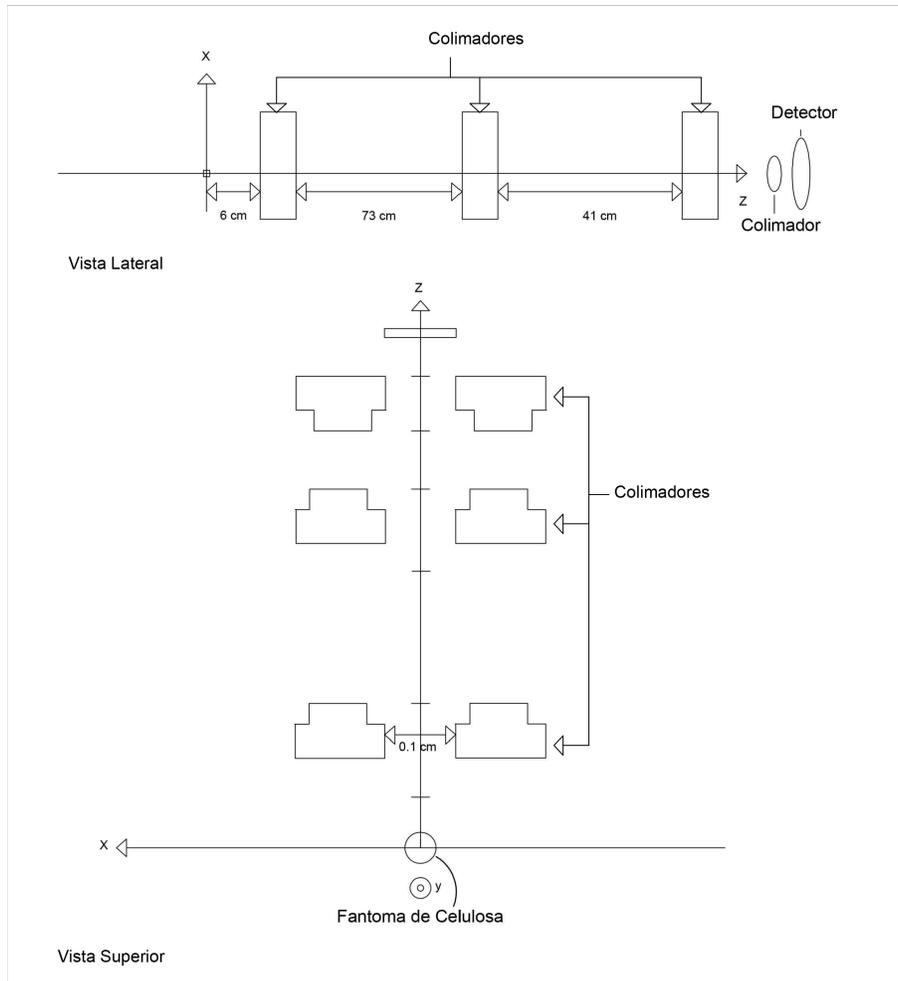


Figura 5: geometría del montaje experimental.

de aceleración de los electrones) y para el haz de electrones varían de 6, 9, 12, 16 y 21 MeV. Los principales componentes del sistema de operación de un linac, como muestra la figura 6 son:

- gantry (brazo rotante),
- soporte,
- gabinete modulador,
- camilla para tratamiento del paciente, y
- consola de control.

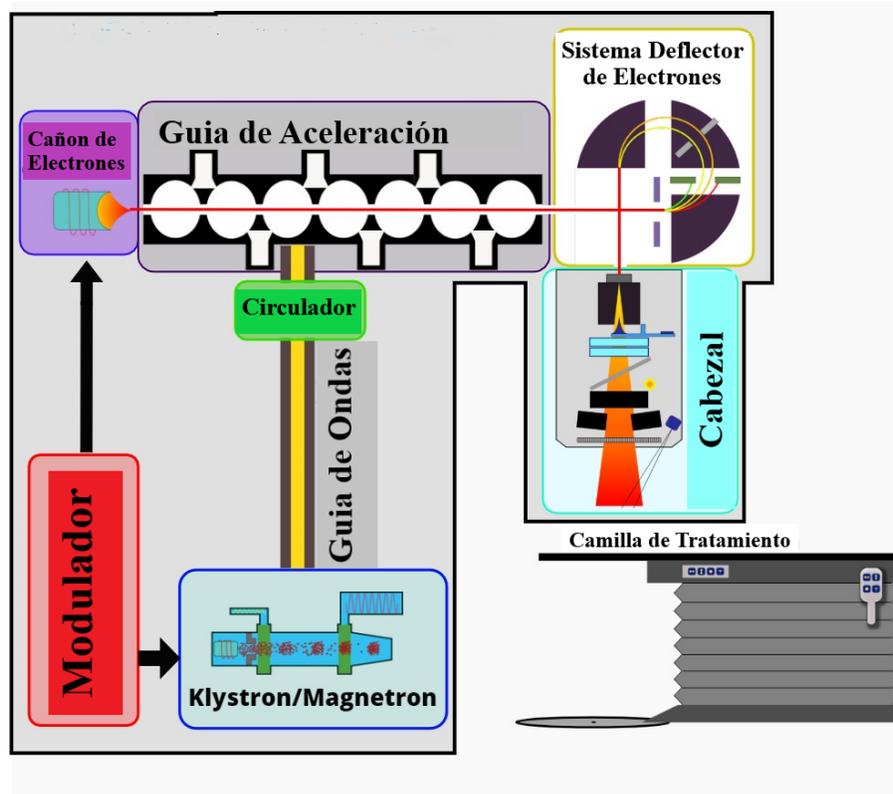


Figura 6: esquema simple de las componentes de un acelerador lineal.

En el soporte se encuentran componentes como el klystron o magnetrón (el primero es un dispositivo de amplificación de microondas, y el segundo es un dispositivo que las genera), la guía de ondas de radiofrecuencia, un sistema que los conecta y un sistema de enfriamiento. El gantry rota alrededor del eje horizontal del soporte, cuya estructura está firmemente asegurada al piso en el bunker de la sala de tratamiento.

En el gantry se encuentran el sistema de inyección de electrones, el tubo acelerador y el cabezal. Dentro del cabezal están el imán “bending”, el blanco, el colimador primario, el filtro aplanador, las cámaras de ionización de monitoreo, los colimadores secundarios y varias ranuras disponibles para colocar cuñas, bloqueadores o compensadores. En el gabinete modulador se encuentra el sistema principal y auxiliar de potencia y el sistema de control de ventilación. La camilla puede moverse libremente en las tres direcciones espaciales, arriba y abajo, izquierda o derecha y acercarse o alejarse del gantry. En la consola de control se configuran todos los parámetros de radiación tales como el tamaño del campo, la dosis depositada, la tasa de dosis, la rotación del gantry y la distancia fuente a superficie. Los aceleradores lineales modernos son construidos en montaje isocéntrico (el punto de intersección del eje del colimador y el eje de rotación del gantry es conocido como isocentro).

El VARIAN CLINAC 600C es un modelo de acelerador lineal de uso clínico de la empresa VARIAN que opera exclusivamente a energía 6 MV, es decir que acelera electrones a 6 MeV. El equipo utiliza el concepto de unidades monitoras (MU) como unidad para la dosis. El equivalente a 100 MU = 1 Gy en $z_{max} \sim 1,5\text{cm}$. Las tasas de radiación se miden en MU/min y

el equipo permite cinco valores para la elección de la tasa. Estos son: 80, 160, 240, 320 y 400 MU/min.



Figura 7: acelerador VARIAN CLINAC 600C.

Para el control y la verificación de simetría y planicidad del haz se utiliza un detector de yodo con un arreglo espacial de diodos capaces de medir la dosis suministrada por el acelerador, ubicado de forma transversal al haz con una distancia fuente-superficie (SSD) de 100 cm con un tamaño de campo de $20 \times 20 \text{ cm}^2$ con una tasa de 320 MU/min y dosis depositada de 100 MU.

2.3.2. Detector de Germanio CANBERRA

Los detectores de germanio son diodos semiconductores con juntura P-I-N donde la región Intrínseca (I) es sensible a la radiación ionizante, particularmente a los rayos X y rayos gamma, es decir fotones. En la polarización inversa, un campo eléctrico atraviesa la región intrínseca. Cuando los fotones interactúan con el material dentro de la juntura I, los portadores de carga (vacancias o “huecos” por un lado, y electrones por otro) son acelerados por el campo eléctrico a los electrodos P y N. La carga, que es proporcional a la energía depositada en el detector por el fotón incidente, es transformada en un pulso de voltaje por un preamplificador sensible a la carga eléctrica. Debido a que el germanio tiene un gap de energía relativamente bajo, necesita ser enfriado para reducir el calor generado por los portadores de carga.

En el presente trabajo, se utilizó un detector de germanio hiper puro de baja energía con sensibilidad de detección en el rango de energías de 5-2000 keV de la marca CANBERRA, modelo GL1010, facilitado en el marco de colaboraciones con el Dr. M. Santibáñez de la Universidad de la Frontera, Chile, como reporta la figura 8. El detector tiene una resolución adecuada para resolver picos fluorescentes característicos de líneas K.

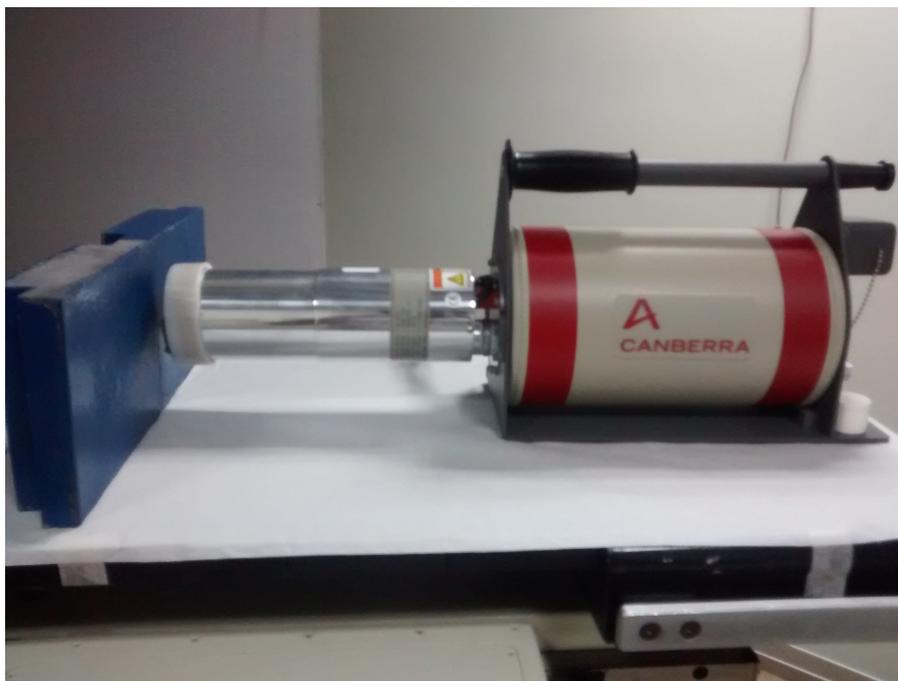


Figura 8: detector CANBERRA GL1010.

El detector trabaja con un procesador digital de pulsos y un suministro de potencia AMPTEK PX5-HPGe. El procesador de pulsos es capaz de controlar la preamplificación de salida, proceso digital en tiempo real a la señal, detectar la amplitud de picos y guardar la información de la cuenta correspondiente en el histograma.

2.3.3. Montaje experimental

El experimento se realizó en una sala de tratamiento de radioterapia de uso clínico, facilitada por colaboraciones con el Mag. José Velásquez del centro médico ICOS, en Chile. Los fantasmas usados fueron construidos para este fin, y consisten de 2 cilindros de celulosa agua-equivalente ($H_{10}C_6O_5$) de masa (20.23 ± 0.01)g, diámetro (3.2 ± 0.1)cm y altura (2.6 ± 0.1)cm. Uno de los fantasmas contiene una cavidad, donde puede colocarse un vial con el buffer conteniendo las nanopartículas. También se utilizaron varios bloques de plomo para lograr los niveles de colimación necesarios, debido a la alta intensidad de fotones. Por último, se coloca un disco colimador de plomo con un diámetro interno (9.00 ± 0.02)mm en la apertura de entrada del detector para evitar contribuciones de dispersión lateral.

Las nanopartículas de oro utilizadas (modelo Aurovist provistas por fabricante especializado Nanoprobe INC. con certificación de dimensión 15 nm) fueron diluidas en un “buffer” que consiste en 20 mM de fosfato de sodio y 150 mM de cloruro de sodio (NaCl). El fosfato de sodio es una mezcla de fosfato de sodio monobásico (Na_2HPO_4) y fosfato de sodio dibásico (NaH_2PO_4).

Se coloca el fantoma en la camilla del linac, de modo tal que el isocentro coincide con el centro de la cara circular del cilindro, a la profundidad donde se encuentra el concentrado de nanopartículas de oro. El detector forma un ángulo de 90° con respecto al haz de incidencia, y se encuentra a una distancia del fantoma de (134 ± 1)cm. Entre medio, se colocan tres pares de bloques de plomo (longitud de la ranura formada ~ 1 mm) a una distancia de 6, 84 y 136 ± 1 cm del fantoma. El gantry se encuentra a 180° (es decir, la dirección del haz apunta al suelo), tamaño de campo de 3.5×3.5 cm², y se irradia con una dosis de total de 600 MU, a una tasa de 80 MU/min. En la figura 9 puede apreciarse el montaje experimental utilizado.

2.4. Tratamiento de incertezas

Para reportar el valor de una magnitud física apropiadamente, resulta necesario indicar el valor (V_0) de ésta, con su incertidumbre asociada (I_0), junto con la unidad en que fue medida o calculada.

$$V = (V_0 \pm I_0)[unidad] \quad (13)$$

Los valores de interés pueden obtenerse de forma directa o indirecta. Las mediciones directas son aquellas cantidades en las cuales su valor puede ser obtenido de manera directa en la medición. En las mediciones indirectas, para obtener información de la magnitud deseada F , se utiliza una función $f(x_1, x_2, \dots, x_N)$, donde las x_1, \dots, x_n son cantidades físicas que refieren a mediciones directas, por lo tanto $F = f(x_1, \dots, x_N)$. Si Δx_i es la incertidumbre asociada al valor x_i de una medición directa $x_i = (x_i^0 \pm \Delta x_i)$, y si las incertidumbres de x_i y x_j son independientes para cualquier $i, j = 1, \dots, N$ y la función $f(x_1, \dots, x_N)$ admite un desarrollo de Taylor, y se aproxima éste a primer orden, entonces para obtener el valor de incertidumbre asociada a F

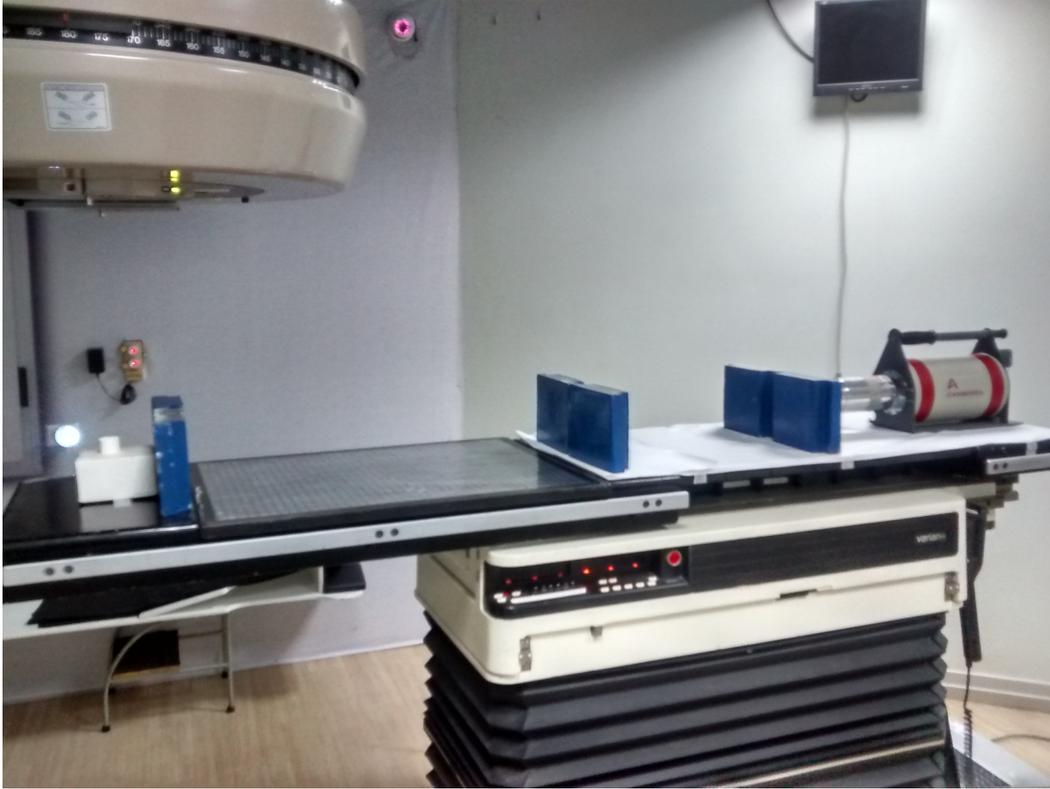


Figura 9: *setup* experimental.

puede estimarse como sigue:

$$F = F_0 \pm \Delta F \quad (14)$$

$$F_0 = f(x_1^0, x_2^0, \dots, x_N^0) \quad (15)$$

$$\Delta F = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i}(x_1^0, x_2^0, \dots, x_N^0) \right) \Delta x_i^2} \quad (16)$$

El valor asignado a un conjunto de N mediciones de una magnitud física es la media aritmética, y se considerará el mejor estimador para ese conjunto de mediciones.

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (17)$$

Una cantidad, que representa una medida de la variabilidad de los datos, es la desviación estándar

muestral y se define como indica la expresión 18:

$$\Delta = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}} \quad (18)$$

Y la incertidumbre asociada al mejor estimador es la desviación estándar de la media o error estándar y su expresión esta dada por la expresión 19:

$$\Delta_{\bar{x}} = \frac{\Delta}{\sqrt{N}} \quad (19)$$

En teoría de probabilidad, una función distribución de probabilidad (o PDF por sus siglas en inglés) $p(x)$ en un intervalo $[a, b]$ satisface:

$$p(x) \geq 0 \int_a^b p(x) = 1 \quad (20)$$

El valor de expectación de una función $f(x)$ se define como:

$$\langle f(x) \rangle = \int_a^b f(x)p(x)dx \quad (21)$$

y la varianza $var(f(x))$ como:

$$var(f(x)) = \langle (f(x) - \langle f(x) \rangle)^2 \rangle = \langle f^2(x) \rangle - \langle f(x) \rangle^2 \quad (22)$$

Para calcular una integral de una función $F(x)$ utilizando el método Monte Carlo, se puede pensar como el valor de expectación de la función $f(x) = F(x)/p(x)$ siendo $p(x)$ una distribución de probabilidad en $[a, b]$.

$$I = \int_a^b F(x) = \int_a^b f(x)p(x) = \langle f(x) \rangle \quad (23)$$

Generando una muestra de números aleatorios x_i en el intervalo $[a, b]$ con la distribución $p(x)$, puede estimarse el valor de expectación de f (denotado por \bar{f}):

$$\bar{f} = \frac{1}{N} \sum_1^N f(x_i) \quad (24)$$

Para N suficientemente grande, el valor de \bar{f} tiende al valor de la integral I . Esto significa que \bar{f} es un estimador de la integral I .

$$\langle f \rangle = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_1^N f(x_i) \quad (25)$$

Sí se utilizara una secuencia de números aleatorios diferente e independiente de la muestra ejemplo, el valor \bar{f} sería distinto. Esto implica que el error del resultado de la simulación Monte Carlo puede ser tratado como una incertidumbre estadística, y que \bar{f} puede ser tratado como una variable aleatoria cuya varianza e incertidumbre, están dadas por:

$$var(f) = var\left[\frac{1}{N} \sum_1^N f(x_i)\right] = \frac{1}{N} var(f(x)) \quad \sigma_f = \sqrt{var(\bar{f})} = \sqrt{\frac{var(f(x))}{N}} \quad (26)$$

Del análisis anterior, la variabilidad de los resultados Monte Carlo es similar a las incertidumbres que se encuentran en los experimentos de laboratorios.

La importancia de las ecuaciones 19 y 26 es el factor \sqrt{N} en el denominador. Quiere decir que si se aumenta el número de mediciones N (en el presente caso de simulaciones Monte Carlo, sería el número de partículas primarias en una simulación) puede disminuirse el error estándar asociado al mejor estimador. Si bien \sqrt{N} es una función creciente, su incremento es lento al aumentar N . Por ejemplo, si se requiere disminuir el error estándar en un factor 10 debería aumentarse N en un factor 100 (de aquí la importancia del poder de calculo de las computadoras actuales).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Secciones Eficaces de compuestos con nanopartículas de alto número atómico

Las figuras 10, 11 y 12 reportan los resultados para las secciones eficaces de los compuestos agua más nanopartículas de Ag, Gd y Au, respectivamente; obtenidos mediante el programa XCOM del NIST.

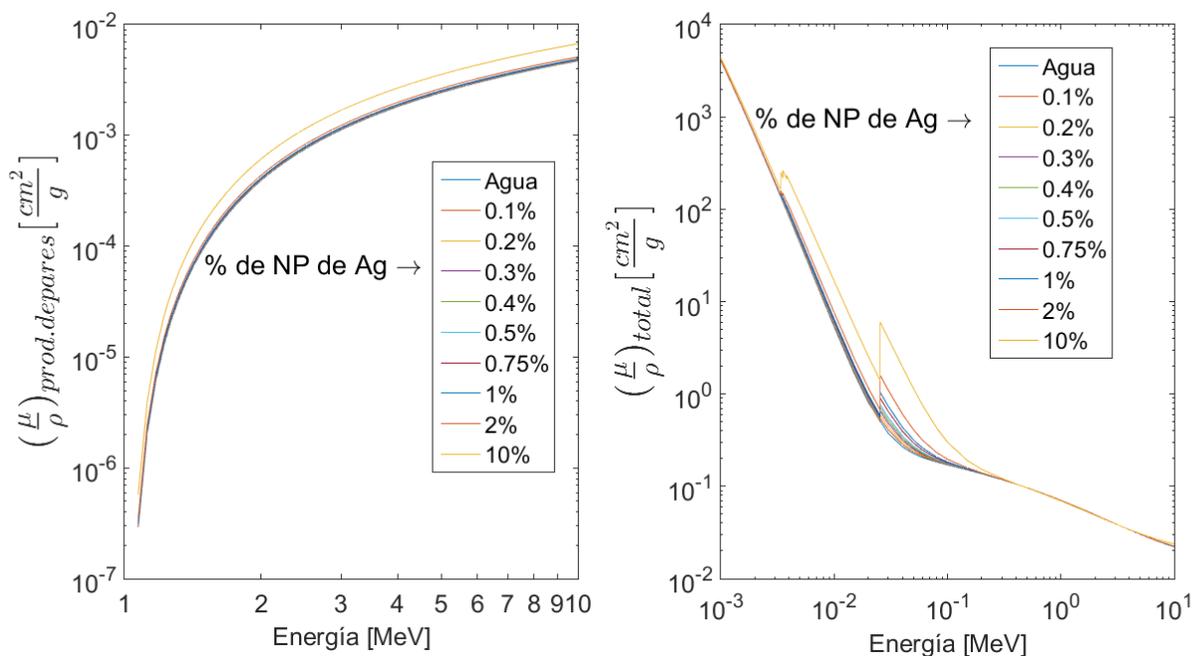


Figura 10: coeficiente de atenuación másico total (derecha) y debido a producción de pares $e^+ - e^-$ (izquierda) de agua con diferentes concentraciones de nanopartículas de plata.

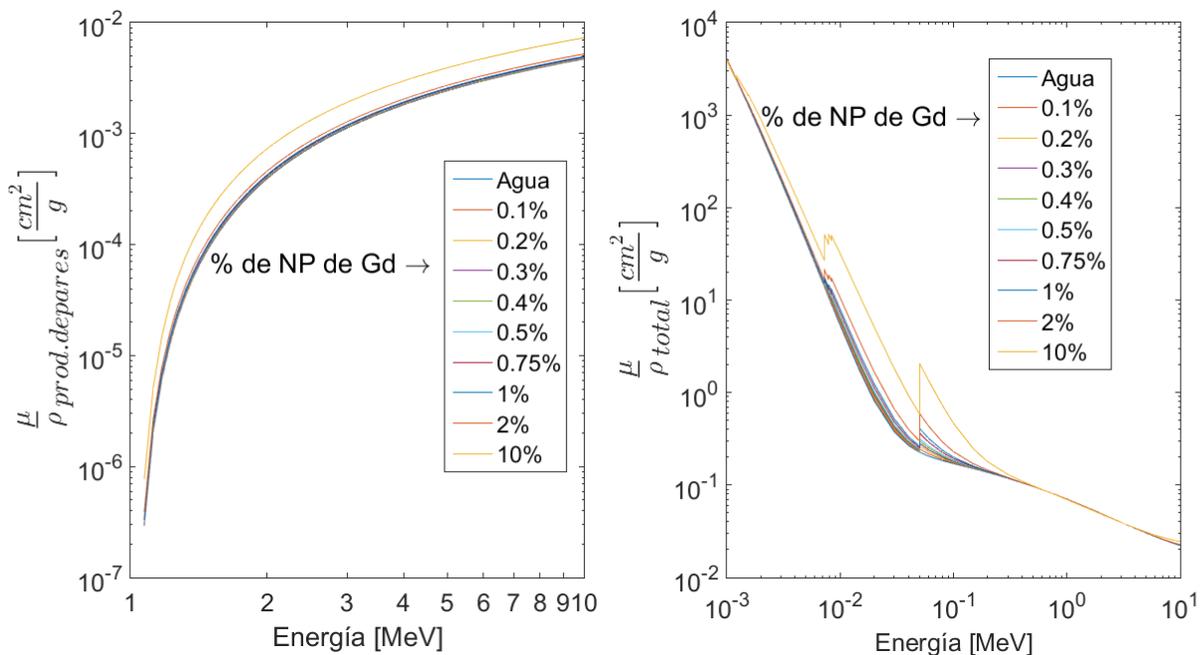


Figura 11: coeficiente de atenuación másico total (derecha) y debido a producción de pares $e^+ - e^-$ (izquierda) de agua con diferentes concentraciones de nanopartículas de gadolinio.

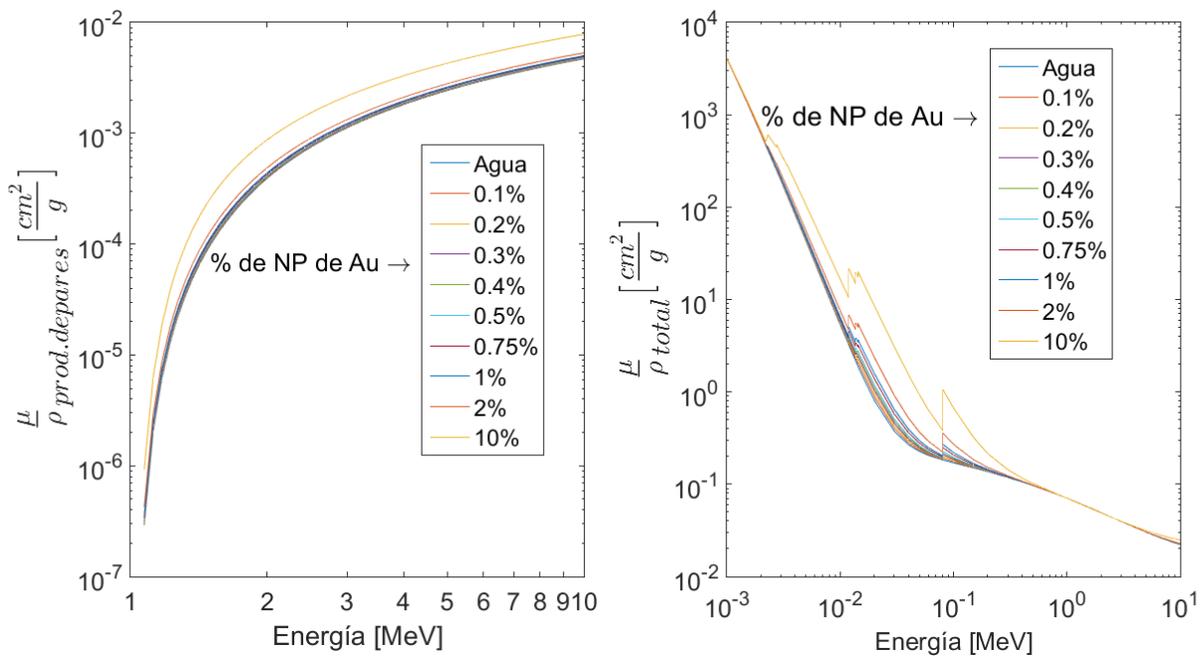


Figura 12: coeficiente de atenuación másico total (derecha) y debido a producción de pares $e^+ - e^-$ (izquierda) de agua con diferentes concentraciones de nanopartículas de oro.

La sección eficaz de producción de pares es nula para valores menores a 1.022 MeV, ya que por conservación de la energía se debe cumplir $2m_e c^2 \leq h\nu$. También puede verse que a medida que se aumenta la concentración de nanopartículas, el coeficiente de atenuación lineal es mayor. Esto ocurre porque al aumentar la concentración de metales, el número atómico efectivo Z_{ef} del compuesto también incrementa su valor, y según la ecuación 10, la sección eficaz de producción de pares es directamente proporcional a Z^2 .

En los coeficientes de atenuación totales, pueden apreciarse discontinuidades (“saltos”) en los gráficos, debido a la absorción fotoeléctrica. En el efecto fotoeléctrico, existe una probabilidad de que un fotón incidente sea absorbido por un electrón correspondiente a las capas internas del átomo, eyectando un fotoelectrón y generando una vacancia en el orbital desocupado. Como consecuencia de la ionización del átomo, los electrones que se encuentran en capas más externas, tienen una probabilidad de ocupar ese nivel electrónico, generando un fotón de energía igual a la diferencia de energía de enlace de las capas/subcapas (conocido como rayos X característicos o fotón fluorescente). A su vez, este fotón de energía característica puede ser liberado del átomo o puede interactuar con un electrón de las capas externas, generando una nueva ionización, liberando un electrón secundario denominado electrón Auger. Sólo se puede ionizar el átomo blanco si la energía del fotón incidente es suficientemente alta para superar la energía de enlace del electrón correspondiente a su capa. Entoces, cuando la energía del fotón incidente aumenta, se abren nuevos canales de absorción. Es decir, los fotones de mayor energía tienen más probabilidades de interactuar con electrones de las capas más internas, generando así un aumento a la sección eficaz del efecto fotoeléctrico.

Si se compara las secciones eficaces de producción de pares entre los distintos tipos de nanopartículas, la sección eficaz con nanopartículas de oro es la mayor, luego le siguen las nanopartículas de gadolinio y por último, las nanopartículas de plata. Esto se debe a los valores de Z correspondientes a cada material de las nanopartículas (Au=79, Gd=64, Ag=47), de acuerdo a la sección eficaz de Bethe-Heitler.

3.1.1. Sección Eficaz Efectiva para haz clínico de fotones de 6 MV

En primer lugar, se realiza una interpolación de los valores provistos por la aproximación de Mohan, como se reporta en la figura 13, presentando la función distribución de probabilidad de la energía de un fotón emitido obtenida de una simulación Monte Carlo con una geometría de cabezal típica de un acelerador lineal, con los detalles del material blanco, colimadores y filtro aplanador. De esta manera, se obtiene información acerca del haz de un acelerador lineal típico de uso clínico y se adquiere un espectro más aproximado al real.

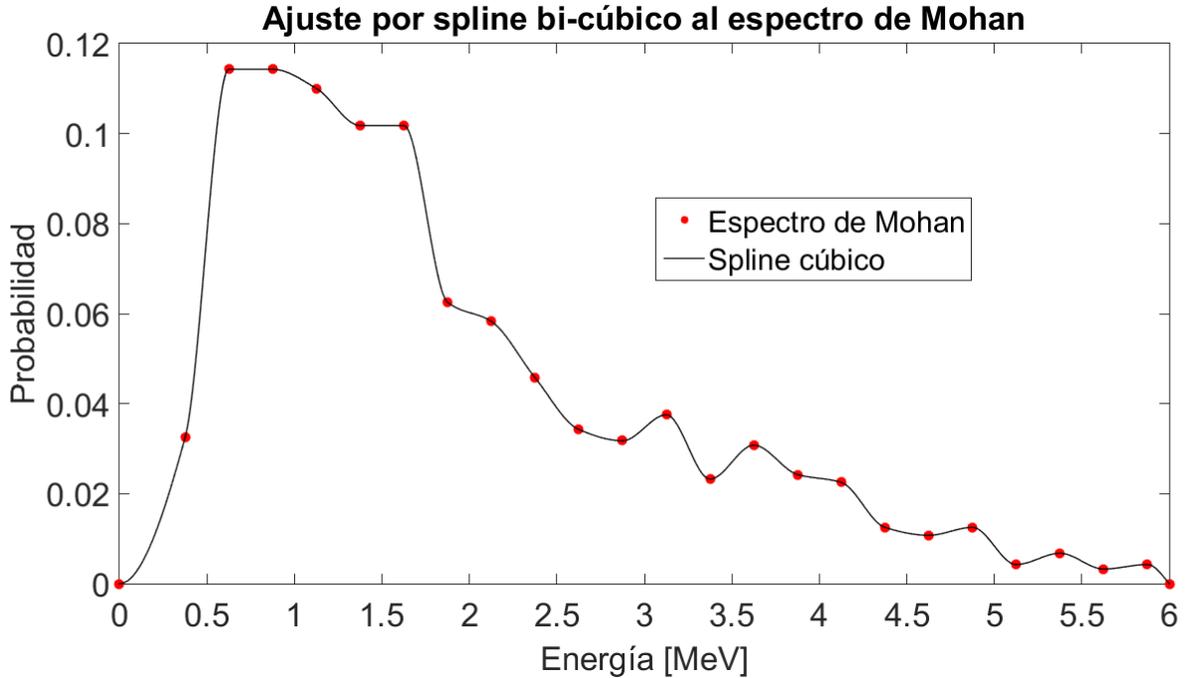


Figura 13: espectro de Mohan con ajuste cúbico con polinomios de Hermite.

Estos datos se utilizan para obtener una sección eficaz efectiva con los distintos tipos de nanopartículas. Una vez efectuado el spline cúbico al espectro, se procede a calcular las secciones eficaces correspondientes, cuyos resultados se resumen en la figura 14.

En la figura 14 pueden apreciarse los valores de las secciones eficaces calculadas para distintas concentraciones y tipos de nanopartículas, pesadas en el espectro de Mohan. La dependencia de la sección eficaz efectiva con la concentración de nanopartículas, *a priori* y para el rango de concentraciones de interés, resulta ser lineal. Teniendo en cuenta la ecuación 7, se puede explicar este comportamiento. Si se aplica la regla de aditividad de Bragg, la ecuación resultante es:

$$\sigma_{H_2O+Np} = w_{\%np}^{Np} \sigma_{Np} + w_{\%np}^{H_2O} \sigma_{H_2O} \quad (27)$$

Donde los términos correspondientes al hidrógeno y oxígeno se agruparon para simplificar la ecuación. La expresión 27 tiene la forma de $y = ax + b$, donde y es la sección eficaz del compuesto, a es la sección eficaz correspondiente al tipo de nanopartícula, x es la concentración en peso de nanopartículas y b es el producto de la concentración y sección eficaz del agua.

Las pendientes de los tres elementos son distintas entre sí, debido a que las secciones eficaces son distintas, siendo la del $\sigma_{Au} > \sigma_{Gd} > \sigma_{Ag}$, nuevamente concordando con la dependencia en Z de la sección eficaz de producción de pares. Cuando la concentración de nanopartículas es nula, la sección eficaz toma el valor igual a la del agua y coincide en los tres casos por razones obvias.

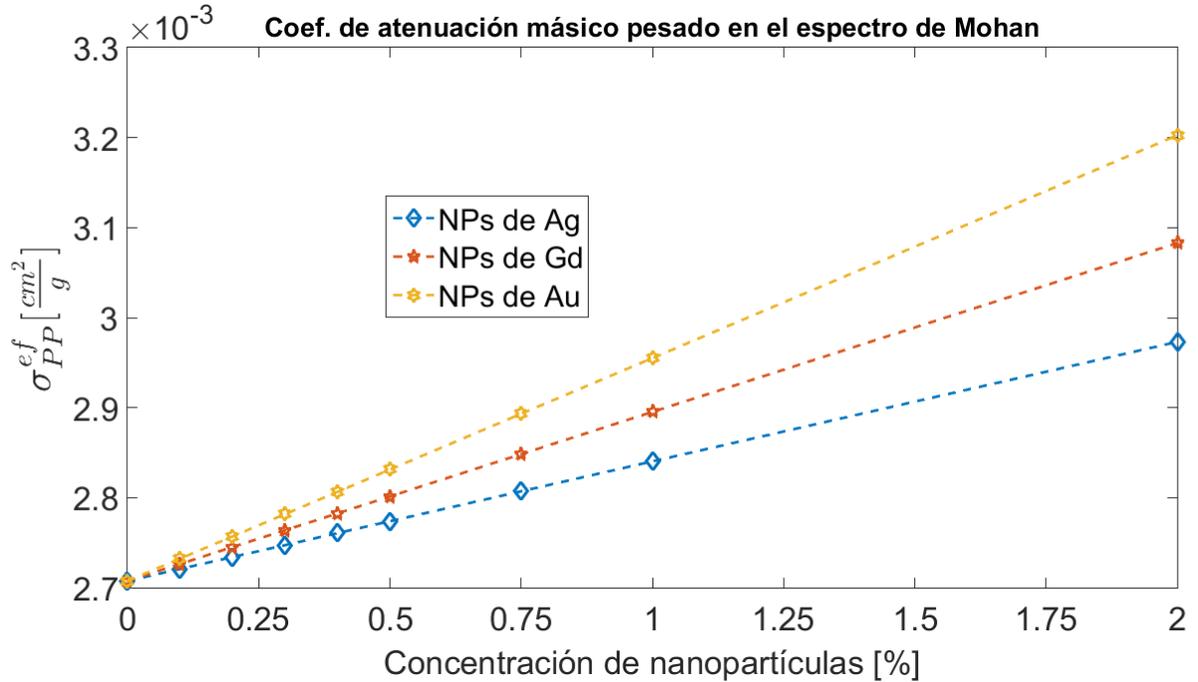


Figura 14: sección eficaz efectiva. Las incertezas (no indicadas) son menores al 1 %.

3.2. Simulaciones Monte Carlo

3.2.1. Distribución Angular de radiación emergente

La figura 15 reporta los resultados correspondientes a los códigos MCNP6 (izquierda) y FLUKA (derecha) del espectro de fotones emergentes del fantoma conteniendo nanopartículas, y a distintos ángulos. Los espectros de ambos códigos son, cualitativa y cuantitativamente similares.

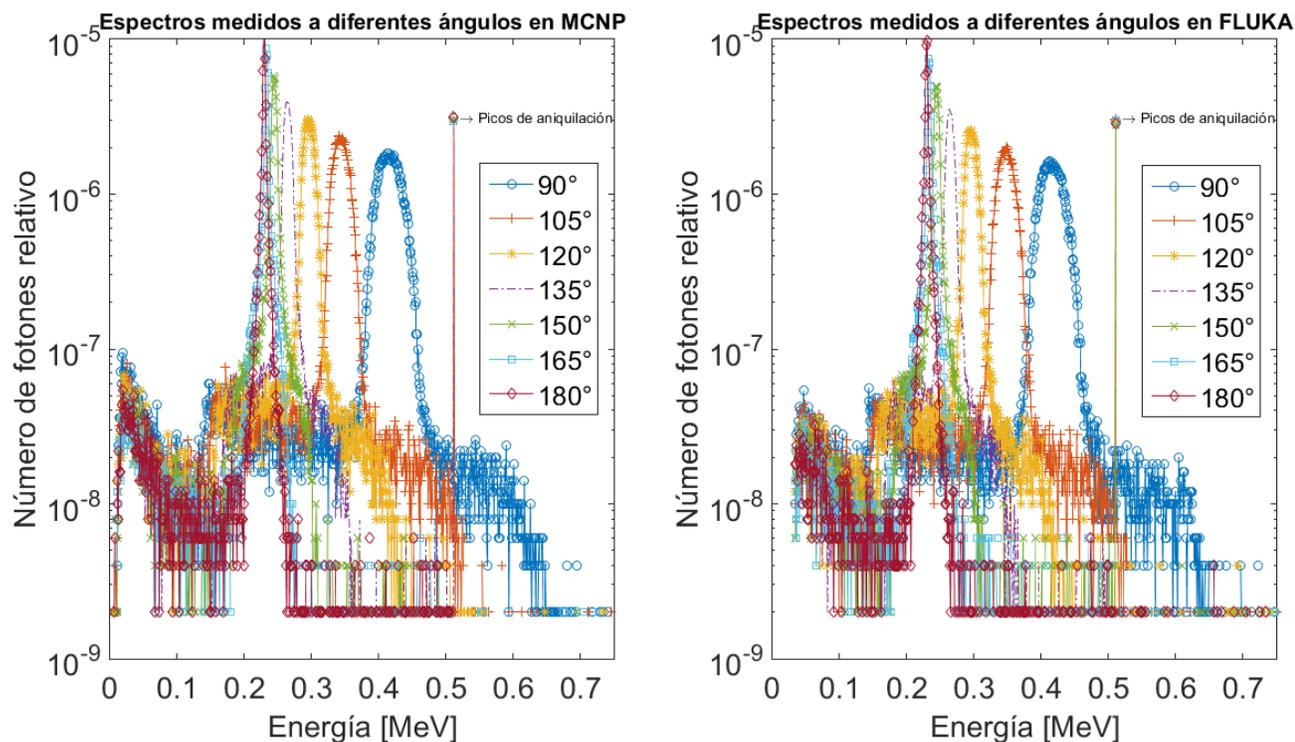


Figura 15: Distribución angular del espectro correspondientes a los códigos MCNP6 (izquierda) y FLUKA (derecha), respectivamente.

En la energía correspondiente al pico de aniquilación (0.511 MeV), puede notarse que las intensidades para cualquier ángulo son indistinguibles. Debido a la “invariabilidad” de la intensidad del pico de aniquilación, es aceptable colocar el detector a 90° del haz de incidencia en el montaje experimental.

Los valores de las intensidades de los picos de aniquilación entre las simulaciones con MCNP6 y FLUKA son similares entre sí, como muestra la figura 16.

3.2.2. Efecto de la concentración en la señal

En primer lugar, se subraya que para obtener una señal con precisión adecuada y confiable en las simulaciones, se requiere establecer la cantidad de partículas primarias que debe utilizarse para obtener una incertidumbre razonable correspondiente al número de cuentas detectados en la simulación. Para tal fin, se elige una configuración en particular, considerada “representativa”, repitiendo las simulaciones con idénticos parámetros, pero variando el número de partículas primarias utilizadas, y obteniendo así ver la incertidumbre asociada. Los valores elegidos para el número de partículas primarias son $NPS = 10^6, 5 \times 10^6, 10^7, 5 \times 10^7, 10^8, 5 \times 10^8, 10^9$ y el setup elegido fue agua con concentración de 1 % de nanopartículas de oro en agua, como caso representativo.

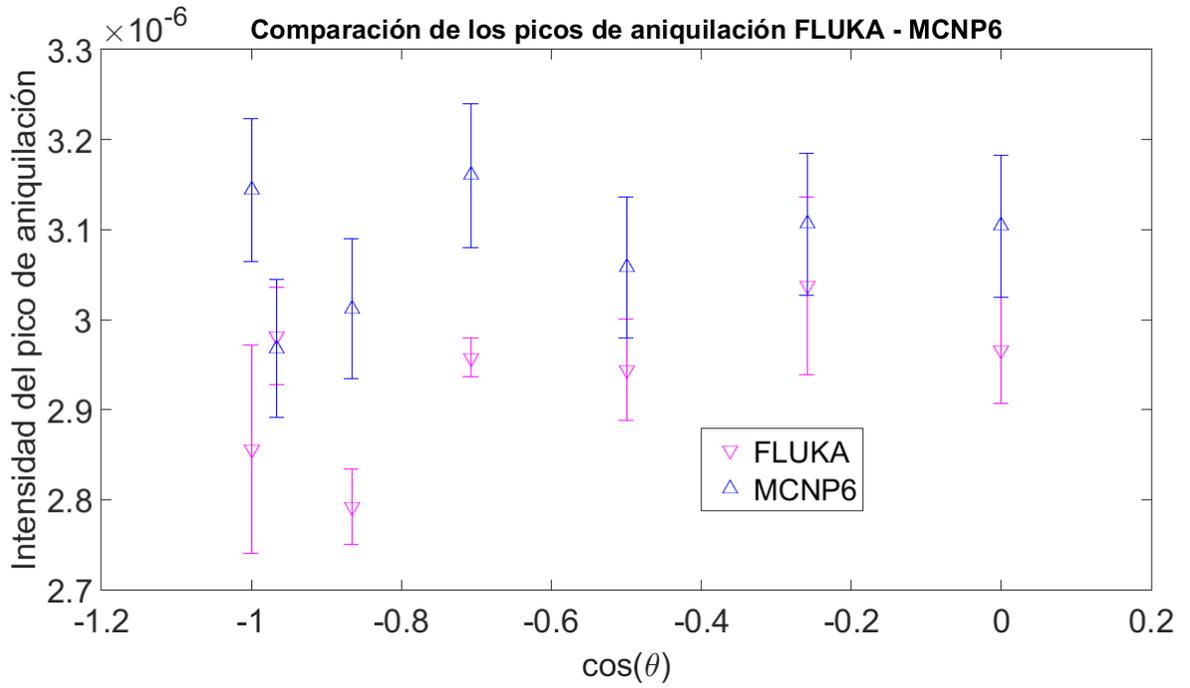


Figura 16: comparación de los picos de aniquilación a distintos ángulos de FLUKA y MCNP6.

La figura 17 muestra el error relativo vs. el número de partículas primarias (NPS) de los espectros resultantes.

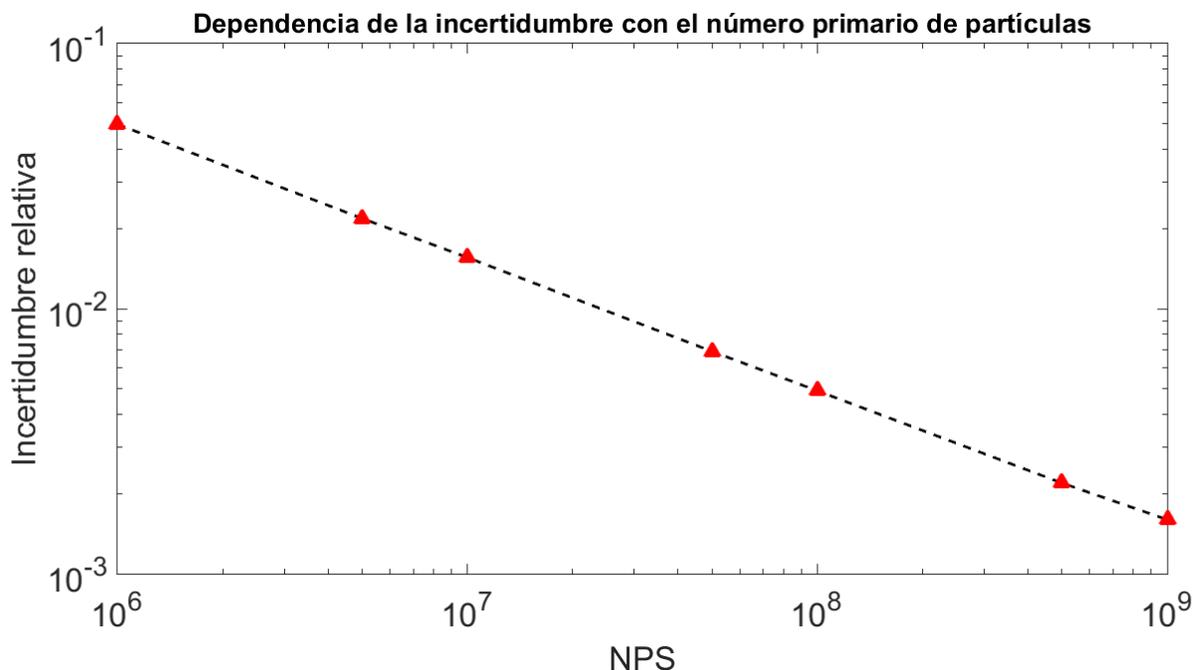


Figura 17: error relativo en función de la cantidad de historias simuladas.

La figura 17 muestra como decae el error relativo al aumentar el número de historias. En la misma se puede notar que la pendiente de la recta es de -0.5. Esto significa que el comportamiento de la función tiene una dependencia directamente proporcional a $N^{-0,5} = \frac{1}{\sqrt{N}}$, verificando la validez de las ecuaciones 19 y 26. Por último, se destaca que a partir de los resultados reportados en la figura 17 se procede a determinar que el número de partículas primarias $NPS = 5 \times 10^8$ resulta suficiente para obtener un error porcentual aproximado de 0.5 % en los espectros resultantes.

A continuación, en las figuras 18, 19 y 20 se presenta los espectros resultantes de las simulaciones para los tres tipos de nanopartículas elegidas, investigando el efecto de diferentes concentraciones, cuando se excita con haces de fotones con energía próxima al borde de absorción de cada material, a fin de resaltar la producción de rayos X característicos, con especial interés en las líneas K.

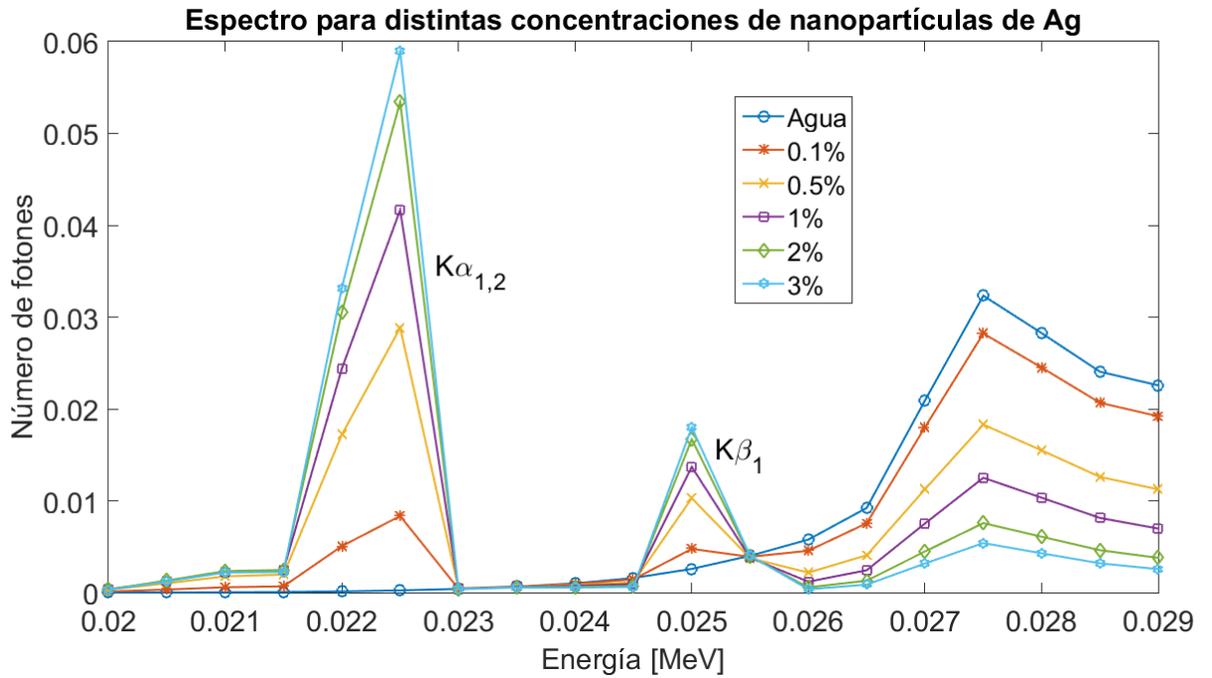


Figura 18: espectro detectado para distintas concentraciones de nanopartículas de plata.

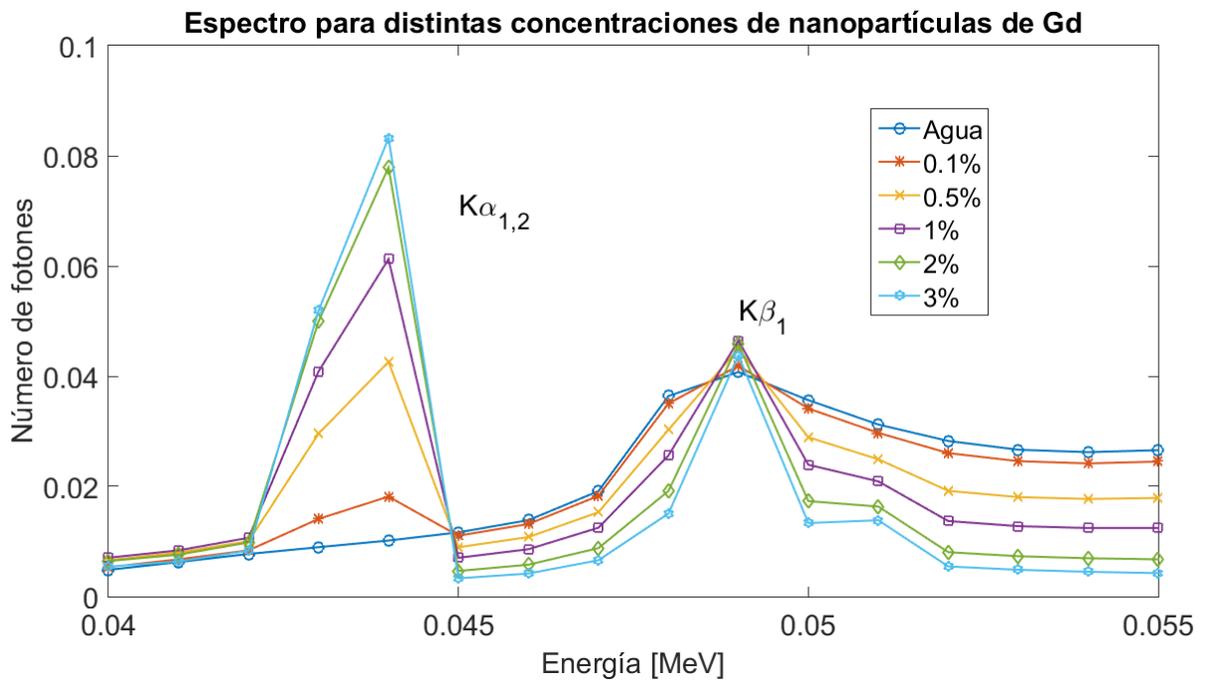


Figura 19: espectro detectado para distintas concentraciones de nanopartículas de gadolinio.

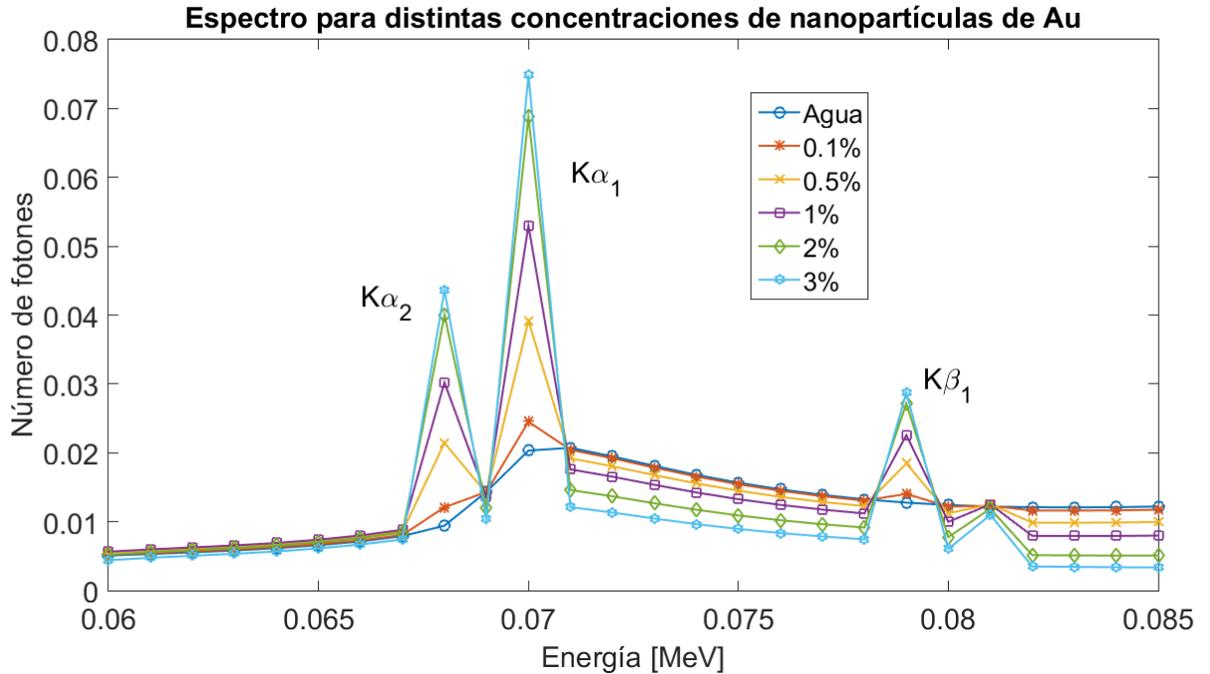


Figura 20: espectro detectado para distintas concentraciones de nanopartículas de oro.

Todos los espectros están normalizados al número de partículas primarias. Se verifica que los valores de energía asociados a los picos de los rayos X característicos coinciden con el elemento de la nanopartícula, como se espera. Los resultados de las simulaciones muestran que al aumentar la concentración en peso de nanopartículas hay un aumento en la cuenta de fotones de los rayos X característicos correspondiente a cada elemento.

3.2.3. Simulación en condiciones clínicas

En el archivo de entrada fueron incluidos todos los parámetros y detalles descritos en el montaje experimental. Tanto como el arreglo de colimadores, tamaño y distribución de la fuente, y las composiciones del fantoma y del buffer más nanopartículas. La única aproximación utilizada en los códigos MCNP6 y FLUKA fue que el sistema compuesto de nanopartículas corresponde a un diluido y no una suspensión de las nanopartículas de oro en el buffer preparado, aunque para los propósitos del presente trabajo no debería provocar diferencias significativas, como se demuestra en [10]. Los resultados obtenidos se resumen en las figuras 21 y 22, para FLUKA y MCNP6; respectivamente.

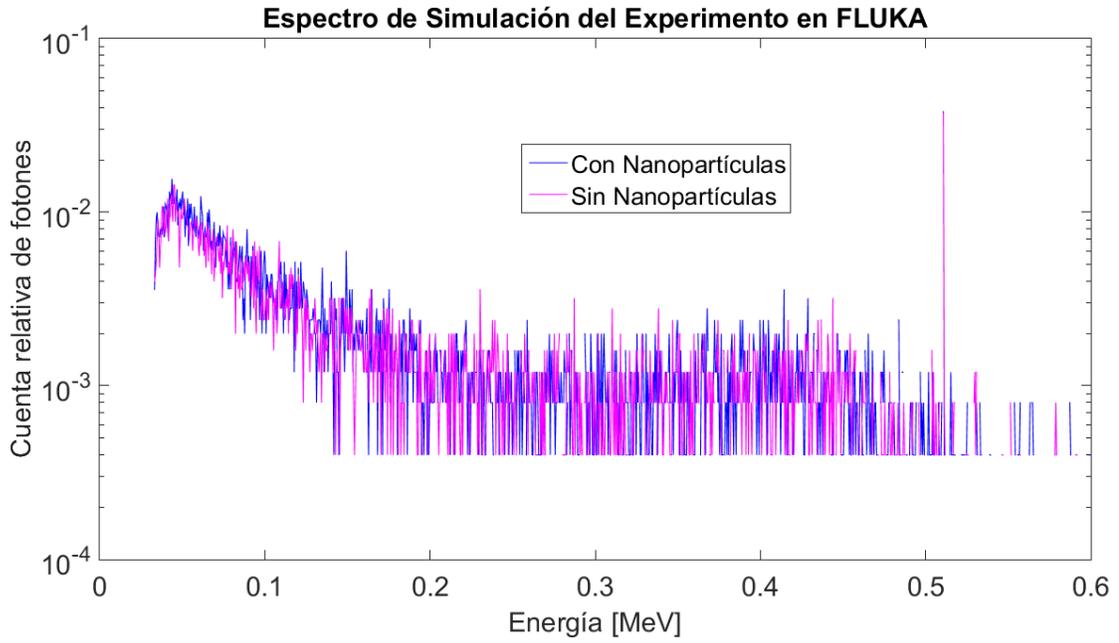


Figura 21: espectro de fotones del código FLUKA para fantoma con y sin nanopartículas

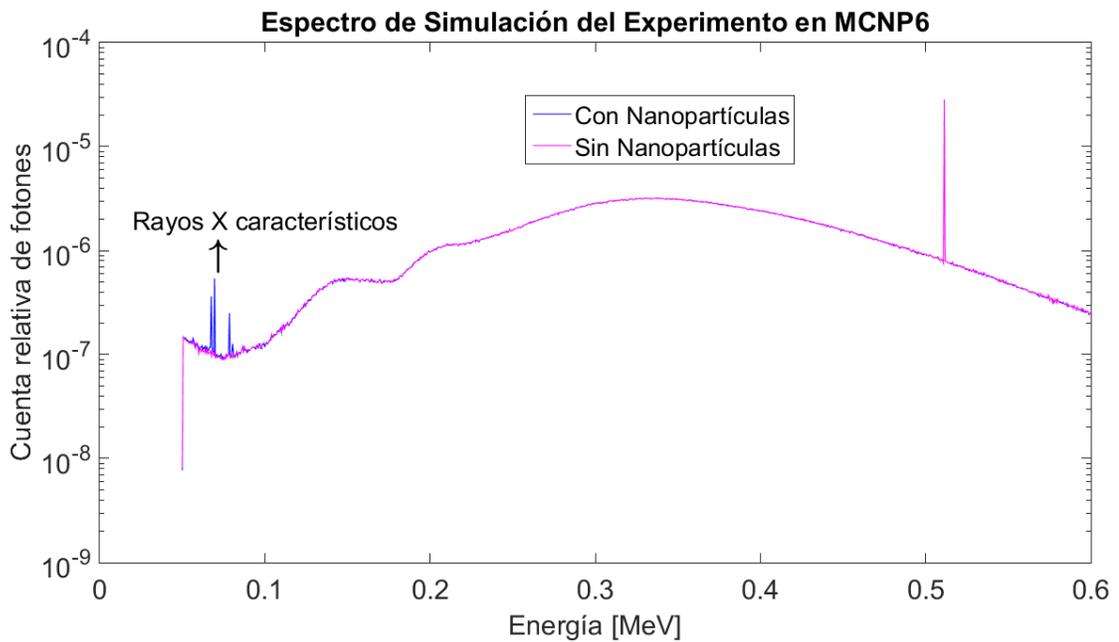


Figura 22: espectro de fotones del código MCNP6 para fantoma con y sin nanopartículas.

El volumen que simula al detector de germanio no muestra señal alguna de fotones, incluso para un número de partículas primarias alto como 5×10^9 . Entonces, se utiliza el detector (virtual) ubicado antes del primer colimador para analizar los picos y realizar las comparaciones de los resultados. En ambos códigos se observa con claridad el pico de aniquilación bien definido en la energía correspondiente a 511 keV. En el espectro correspondiente al código MCNP6, se puede apreciar picos K- α correspondientes a los materiales que conforman el buffer más nanopartículas en las energías bajas. En el código FLUKA, las intensidades de fotones es mayor en el espectro con nanopartículas en esas energías, pero no se ven tan claro ni definido como su contraparte. Las intensidades de los picos de aniquilación (relativos al número de partículas primarias) son:

MCNP6:

$$I_{conNP}^{MCNP} = (2,820 \pm 0,008) \times 10^{-5}$$

$$I_{sinNP}^{MCNP} = (2,791 \pm 0,007) \times 10^{-5} \quad (28)$$

FLUKA:

$$I_{conNP}^{FLUKA} = (3,8 \pm 0,6) \times 10^{-2}$$

$$I_{sinNP}^{FLUKA} = (3,7 \pm 0,2) \times 10^{-2} \quad (29)$$

En FLUKA, los picos de aniquilación son indistinguibles. En cambio, en MCNP6 los picos pueden diferenciarse (porque es más preciso), pero por un margen muy pequeño. Las intensidades de los picos en ambos códigos son bastante diferentes, teniendo FLUKA una mayor cuenta de fotones. Los valores de los picos de MCNP6 son más precisos que FLUKA, obteniendo un espectro más suave y definido. En lo que refiere a comparaciones con el experimento, probablemente FLUKA esté más próximo al trabajo realizado en el laboratorio. Debido a que en las simulaciones en FLUKA se pudo emular el fantoma con nanopartículas cargando una tomografía del mismo al archivo de entrada.

3.3. Mediciones Experimentales

Se realizaron mediciones experimentales obteniendo un total de 10 espectros para el fantoma con nanopartículas de oro y 11 espectros para el fantoma de celulosa, con el propósito de lograr una cantidad adecuada de mediciones. Se normalizaron los espectros y luego se los promedió para obtener el valor del pico de aniquilación de cada caso, como muestra la figura 23.

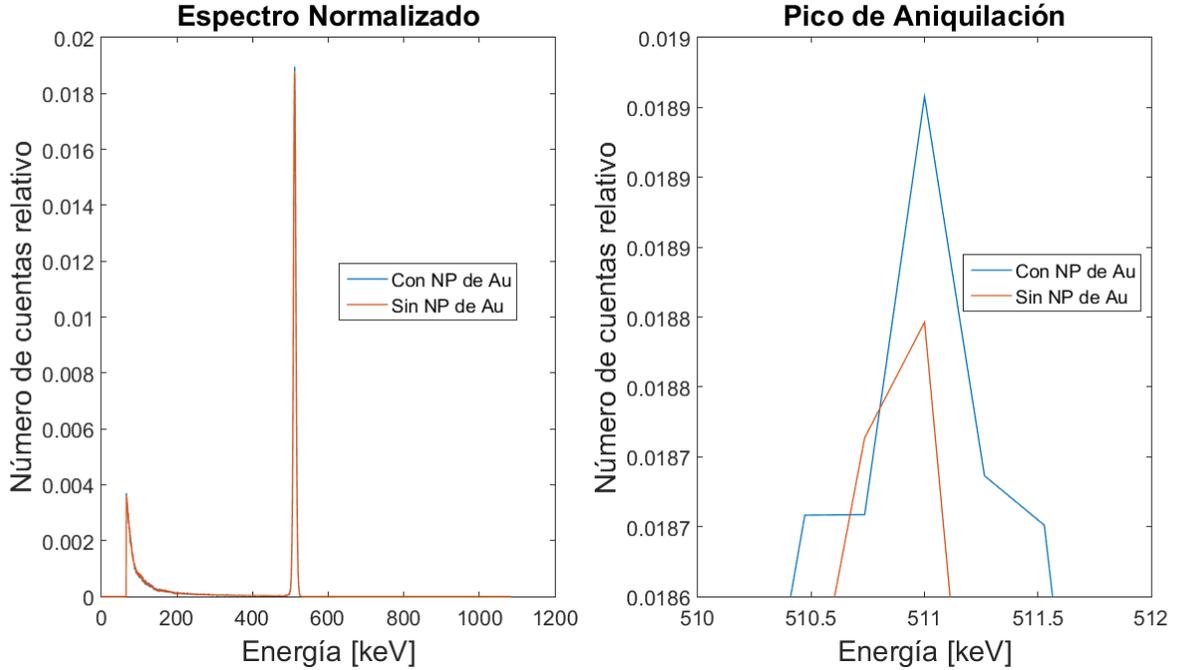


Figura 23: espectro (izquierda) y zona del pico de aniquilación (derecha) obtenido experimentalmente.

La figura 23 muestra un espectro medido típico con y sin presencia de nanopartículas. A diferencia de las simulaciones Monte Carlo, el pico de aniquilación experimental abarca un ancho de energías alrededor del valor 511 keV. Esto es normal debido a las propiedades intrínsecas (resolución) de los detectores reales. Por ejemplo, fotones con valores de energía similares pueden ser contados en el mismo canal, entre otros aspectos que influyen en este proceso.

Los valores obtenidos para la intensidad del pico de aniquilación normalizado al número total de cuentas son:

$$I_{conNP}^{Exp} = (1,90 \pm 0,03) \times 10^{-2} \quad (30)$$

$$I_{sinNP}^{Exp} = (1,88 \pm 0,03) \times 10^{-2} \quad (31)$$

Si bien, en los valores obtenidos se nota un aumento en la intensidad del pico de aniquilación asociado a la presencia de una baja concentración de nanopartículas (1% en peso de oro, lo que representa unas 20 veces menos en volumen), y se encuentra dentro de los niveles de toxicidad en humanos [7, 10], los resultados obtenidos indican que al considerar las incertezas experimentales se dificulta la distinción fehaciente entre intensidad de pico de aniquilación en presencia/ausencia de nanopartículas pesadas. Para analizar el potencial uso de nanopartículas de oro infundidas en medios tejido-equivalente, es necesario un abordaje con mayor precisión o un aumento a la concentración de nanopartículas.

En tal contexto, se abre la posibilidad de profundizar estudios orientados a mejorar la configuración experimental, o bien rediseñar la disposición y sistemas de detección a fin de mejorar la relación señal-ruido y obtener resultados significativos los cuales puedan ser aplicados en tratamientos típicos de irradiación con aceleradores clínicos.

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

4.1. Conclusiones generales

En primer lugar, debe resaltarse que el presente estudio representa el primer trabajo orientado a dilucidar la posible correlación entre el pico de aniquilación y la concentración de nanopartículas, con el fin de lograr un proceso de *targeting* (monitoreo) durante tratamientos de radioterapia. Por ello, el trabajo constituye un primer paso de absoluta originalidad para explorar la posibilidad, de significativo potencial clínico, de emplear nanopartículas para marcar tumores durante el tratamiento de radioterapia.

En términos técnicos, cabe destacar que:

- Se calculó una sección eficaz teórica representativa de un sistema de agua con baja concentración de nanopartículas en condiciones típicas de irradiación de tratamientos de radioterapia.
- Se adaptaron e implementaron simulaciones Monte Carlo en los códigos MCNP6 y FLUKA fueron efectuadas para analizar y estudiar el efecto de introducir materiales de alto número atómico en medios agua-equivalentes, así como el comportamiento del pico de aniquilación de pares.
- Por medio de simulaciones, se caracterizó la producción de rayos X característicos, debido a la presencia de metales, encontrándose una relación directamente proporcional entre la intensidad de los rayos X característicos y la concentración de nanopartículas. Este hecho evidencia el refuerzo dosimétrico producido por las nanopartículas, junto a la emisión de electrones secundarios, tal como se anticipó en la introducción del trabajo.
- Los valores de los picos obtenidos de las simulaciones en FLUKA y MCNP6, para la cantidad de partículas primarias considerada, resultaron estadísticamente indistinguibles para FLUKA, pero no para MCNP6 (aunque su proximidad es muy cercana). En ambos códigos, los picos presentan una tendencia a aumentar con la presencia de nanopartículas.
- Se diseñó un montaje experimental para medir el pico de aniquilación en un sistema agua equivalente con y sin presencia de nanopartículas de oro. Si bien la detección del pico de aniquilación fue exitosa, las intensidades de los picos con y sin nanopartículas son indistinguibles. Formular una relación unívoca entre la concentración de nanopartículas y la intensidad del pico de aniquilación no fue posible, debido al alto nivel de incerteza asociado al problema.

A partir de los resultados reportados, se confirma la parte inicial de la hipótesis formulada en el trabajo, referida a la existencia de correlación entre la presencia de nanopartículas de alto número atómico y el pico de aniquilación; asimismo no resultó posible verificar, bajo las condiciones del presente trabajo, la parte de la hipótesis referida al propósito de establecer la dependencia funcional entre la intensidad del pico de aniquilación y la concentración de las nanopartículas.

4.2. Perspectivas futuras

Si bien la detección del pico fue posible, varias mejoras de los sistemas de colimación y detección pueden mejorar la exactitud y precisión de la intensidad del pico. La eficiencia y resolución del detector decae bastante en valores de energía cercanos a 511 keV. Y debido a la gran fluencia de fotones generados en aceleradores lineales, la optimización de la configuración de detección resulta especialmente compleja. Por su parte, las simulaciones Monte Carlo requieren de procesos de optimización para las configuraciones propias de interés del presente trabajo, a fin de poder obtener resultados estadísticamente distinguibles.

Por tanto, se prevé que es necesario profundizar investigaciones futuras para alcanzar conclusiones definitivas y obtener evidencia suficiente para la correlación del pico de aniquilación y la concentración de nanopartículas y potencialmente la dosis absorbida durante los tratamientos de radioterapia.

Referencias

- [1] O. Salata, “Application of nanoparticles in biology and medicine,” *J nanobiotechnology*, 2004.
- [2] S. K. J. J. D. Q A Pankhurst, J Connolly, “Application of magnetics nanoparticles in bio-medicine,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, June 2003.
- [3] Y. Mi, Z. Shao, J. Vang, O. Kaidar-Person, and A. Z. Wang, “Application of nanotechnology to cancer radiotherapy,” *Cancer Nanotechnology*, vol. 7, p. 11, Dec 2016.
- [4] F. Geser, A. L. Genre, R. Figueroa, M. Vásquez, F. Malano, F. Mattea, M. Santibáñez, J. Velásquez, and M. Valente, “A framework for e-e- annihilation detection using nanoparticles for tumour targeting in radiotherapy,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1043, p. 012060, jun 2018.
- [5] F. Attix, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Ed. John Wiley and Sons, 1986.
- [6] S. J. Salvat F., Fernández-Varea J.M., *Penelope-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*. Orgnization for Economic Co-Operation and Development Nuclear Energy Agency., 2008.
- [7] M. Valente, *Fundamentos de Física Médica*. LIIFAMIRx FAMAF Universidad Nacional de Cordoba, 2016.
- [8] W. H. H. Bethe, “On the stopping of the fast particles and on the creation of positive electrons,” *Proceedings of the Royal Society A*, vol. 146, pp. 83–112, August 1934.
- [9] M. Valente, J. Vedelago, D. Chacón, F. Mattea, J. Velásquez, and P. Pérez, “Water-equivalence of gel dosimeters for radiology medical imaging,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 141, pp. 193–198, 11 2018.
- [10] B. Casanelli, M. Santibañez, and M. Valente, “Particle size effect on fluorescence emission for au-infused soft tissues,” *Radiation Physics and Chemistry*, 04 2020.
- [11] J. Vedelago, A. Quiroga, S. Triviño, F. Mattea, and M. Valente, “Parameter estimation and mathematical modeling of the diffusion process of a benzoic acid infused fricke gel dosimeter,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 151, 05 2019.
- [12] R. Mohan, C. C., and L. L., “Energy and angular distributionsof photons from medical linear accelerators,” vol. 12, 1985.
- [13] H. L. Xinhua L., Yongzhi L., “Theory and applications of monte carlo method,” *Software Engineering and Knowledge Engineering: Theory and Practice. Advance in Intelligent and Soft Computing*, vol. 115, January 2012.
- [14] D. Kroese, T. Brereton, T. Taimre, and Z. Botev, “Why the monte carlo method is so important today,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, vol. 6, pp. 386–392, 11 2014.
- [15] D. B. Pelowitz, *MCNP6 user’s manual version 1.0*. LANL, 2013.

ANEXOS

A. Apéndice

A continuación se muestra un archivo de entrada utilizado del código MCNP6. Toda línea de texto que comienza con la letra “C” y todo texto a continuación del símbolo “\$” corresponde a comentario.

El archivo lo podemos dividir en tres bloques: CELL CARDS, SURFACE CARDS y DATA CARDS, divididos por una línea en blanco. En SURFACE CARDS se definen los elementos geométricos a utilizar. En CELL CARDS, se definen los volúmenes, densidades y regiones del espacio utilizando los elementos geométricos. Por último, en la parte correspondiente a DATA CARDS, se definen los materiales, el modelo físico, la fuente de radiación, que información se desea obtener de la simulación, el número de partículas primarias, entre otras cosas.

```
C #####
C #####
C ##### Simulacion prueba en #####
C ##### numero de part prim #####
C #####
C #####
C -----
C -----CELL CARDS-----
1 0 -1 2 $ Vacio
2 0 (-2 5) : (-4 3) $ Universo
3 1 -1.1832 -3 $ Fantoma
4 0 4 -5 $ Detector
C -----
C #####
C #####
C -----
C -----SURFACE CARDS-----
1 SO 10000 $ Vacio
2 SO 1000 $ Universo
3 SO 5 $ Fantoma
4 SO 6 $ Detector
5 SO 7 $ Detector
C -----
C #####
C #####
C -----
C -----DATA CARDS-----
C -----
C #####
C -----GEOMETRY-----
```

```

C #####
C -----MATERIALS-----
M1 1001 -0.11078767693588676 8016 -0.87921232306411323 79197 -0.01
C ----- Agua con 1% en peso de porcentaje en np de oro -----
C #####
C -----PHYSICS-----
MODE P E
CUT:P J 1.0e-3
C #####
C -----SOURCE SPECIFICATION-----
SDEF ERG=0.094 DIR=1 VEC= 0 0 1 X=D1 Y=D2 Z=-10 PAR=P ARA=100
SI1 H -5 5
SP1 D 0 1
SI2 H -5 5
SP2 D 0 1
C #####
C -----TALLY SPECIFICATION-----
F1:P -4
E1 0.002 91I 0.094
C #####
C -----VARIANCE REDUCTION-----
IMP:P 0 1 1 1
IMP:E 0 1 1 1
C #####
C -----PROBLEM TERMINATION, OUTPUT CONTROL AND MISCELLANEOUS DATA-----
NPS 1E7
PRINT 110
C #####

```