



***Universidad Nacional del Nordeste***  
***Facultad de Ciencias Exactas***  
***y Naturales y Agrimensura***



***"ESTUDIO DE LOS EFECTOS INDUCIDOS POR UN HAZ DE  
FOTONES EN COMPUESTOS QUÍMICOS DE INTERÉS  
BIOLÓGICO CON EL MÉTODO MONTE CARLO"***

***Mercedes Raquel Valenzuela***

***2015***

---

**Trabajo de Tesis para optar al Título de *Doctor de la UNNE en Ciencias Químicas***

**AUTOR:**

**Bioquímica Mercedes Raquel Valenzuela**

**DIRECTOR:**

**Dr. Ernesto R. Custidiano**

**CO-DIRECTORA:**

**Dra. Hebe A. Durán**

**Lugar de Trabajo:**

**Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura,  
Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina**

## Agradecimientos

Esta Tesis Doctoral fue realizada y concretada gracias a la gran ayuda y apoyo de muchas personas, tanto dentro como fuera del ámbito universitario.

En primer lugar quiero agradecer el apoyo incondicional de mi familia .Mi Padre, mi Madre y mi Hermano. A la familia que forme junto a mi esposo Federico y mis hijos Ignacio y Constanza. A mis amigas Paula, Carolina, Marisel, Marina y Nora.

A mi Director de Tesis el Dr. Ernesto Custidiano por sus valiosos aportes y recomendaciones, así como la guía brindada durante toda mi carrera de posgrado.

Especialmente a mi Co Directora la Dra. Hebe Duran por su gran apoyo, buena predisposición y generosidad para desarrollar la última etapa de mi tesis.

Al personal del Laboratorio B-215 (sector B) del Departamento de Radiobiología de la Comisión Nacional de Energía Atómica del Centro Atómico Constituyentes, en especial a la Dra. Cintia Notcovich por su tiempo, generosidad y ayuda desinteresada, con la cual desarrolle la parte experimental de la tesis.

Al Ingeniero José Mc Donnell, del Instituto de Terapia Radiante Cumbres, quien trabajo en conjunto realizando las mediciones experimentales que permitieron validar el programa utilizado en el desarrollo de esta tesis.

Agradezco a mis amigos y colegas de la Facultad de Ciencias Exactas: Juan Manuel Rodríguez Aguirre, Patricio Provasi, Cesar Cabrera, Germán Núñez. En especial a Juan Manuel con quien trabajo durante todo el desarrollo de mi tesis doctoral y con quien realice trabajos en conjunto.

Por último agradezco a las instituciones que hicieron posible mi formación de grado y de postgrado: a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura de la Universidad Nacional del Nordeste, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) que conjuntamente con la UNNE me otorgaron las Becas Cofinanciadas de Postgrado Tipo I y Tipo II que me permitieron realizar la tesis. Al Centro Atómico Constituyentes de la Comisión Nacional de Energía Atómica donde realice la parte experimental de la tesis.

## Publicaciones Generadas a partir de este Trabajo de Tesis

- *J.M. Rodríguez Aguirre, M.R. Valenzuela, E. Custidiano, M.M. Jakas. “Cálculo de la Distribución de Probabilidades de Ionización en la Colisión de Antiprotones con Átomos de hidrógeno” Revista de la Facultad de Ciencias Exactas Naturales y Agrimensura. ISSN: 0325-4216 .Volumen 23 .Año: 2007 .Pág.: 11-16.*
- *E. Custidiano, M.R. Valenzuela, José McDonnell – “Radioterapia: Estudio del efecto dosimétrico de la composición de aleaciones de Pb, mediante PENELOPE”. Medwave. Año XI, No. 2, Febrero 2011. Disponible On- line en [www.medwave.cl](http://www.medwave.cl).*
- *E. Custidiano, M.R. Valenzuela, J.L. Dumont, J Mc. Donnell, L. Rene, J.M. Rodriguez Aguirre– “Monte Carlo Simulation of Spectrum Changes in a photon beam due to a brass compensator”. (2011) Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B, Volume 269, Issue 12, p. 1444-1449.*
- *M.R. Valenzuela, E. Custidiano-“Estudio de los mecanismos relevantes involucrados en el endurecimiento de un haz de fotones” Revista Argentina de Bioingeniería. Julio 2011.*
- *E. Custidiano, M.R. Valenzuela, “Calculo del número atómico efectivo parcial y total de tejidos mamarios sanos y malignos”. Revista Ingeniería Biomédica. ISSN 1909-9762, Volumen 7, Número 14, Julio-Diciembre de 2013. pp.24-29. Escuela de Ingeniería de Antioquia-Universidad CES / Envigado, Colombia*

# Índice Analítico

<b>RESUMEN.....</b>	<b>18</b>
 <b>CAPITULO 1: QUÍMICA DE LA RADIACIÓN Y EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE</b>	
<i>1 Introducción.....</i>	<i>20</i>
<i>1.1 Química de la Radiación.....</i>	<i>23</i>
<i>1.2 Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante.....</i>	<i>25</i>
<i>1.2.1 Efectos a nivel molecular.....</i>	<i>25</i>
<i>1.2.2 Tipos de lesiones al ADN.....</i>	<i>26</i>
<i>1.2.2.1 Sitios Locales Múltiplemente Dañados.....</i>	<i>27</i>
<i>1.2.3 Mecanismos Moleculares de reparación del ADN.....</i>	<i>27</i>
 <b>CAPITULO 2: INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON LA MATERIA</b>	
<i>2.1 Interacción de fotones y electrones.....</i>	<i>29</i>
<i>2.2 Coeficiente de atenuación lineal, másicos totales y parciales.....</i>	<i>31</i>
<i>2.2.1 Coeficiente de atenuación másico en compuestos químicos y mezclas.....</i>	<i>33</i>
<i>2.3 Número Atómico Efectivo.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3.1 Número atómicos efectivos totales y parciales en compuestos químicos y mezclas.....</i>	<i>35</i>
 <b>CAPITULO 3: CANTIDADES DOSIMÉTRICAS</b>	
<i>3.1 Kerma.....</i>	<i>37</i>
<i>3.2 Dosis Absorbida.....</i>	<i>37</i>
<i>3.3 Distribución de Dosis y Porcentaje de dosis en profundidad (PDD).....</i>	<i>38</i>
 <b>CAPITULO 4: CÓDIGO PENELOPE</b>	
<i>4.1 Introducción.....</i>	<i>40</i>
<i>4.2 Pengeom.....</i>	<i>41</i>
<i>4.3 Materiales.....</i>	<i>43</i>

<b>4.4 Programas Principales.....</b>	<b>44</b>
4.4.1 Programa Penslab.....	45
4.4.2 Programa Pencyl.....	45
4.4.3 Programa Penmain.....	46
<b>CAPITULO 5: MATERIALES Y METODOS.</b>	
<b>5.1 SIMULACIONES EN AGUA.....</b>	<b>48</b>
5.1.1 Validación del Código PENELOPE.....	48
5.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria.....	50
<b>5.2 SIMULACIONES CON ALEACIONES.....</b>	<b>51</b>
5.2.1 Compensadores y Técnica IMRT.....	51
5.2.2 Aleaciones de Plomo .....	52
5.2.2.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend.....	52
5.2.2.2 Curvas de Isodosis utilizando Distintas Aleaciones de Plomo.....	53
5.2.2.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend <sup>TM</sup> o Lipowitz.....	54
5.2.2.3.1 Archivo de Espacio de Fase y Modificaciones en el código Penélope.....	55
5.2.2.3.2 Simulaciones.....	55
5.2.3 Aleaciones de Cu: Latón o Brass.....	55
5.2.3.1 Validación de la Aleación Latón o Brass.....	55
5.2.3.1.1 Montaje Experimental.....	55
5.2.3.1.2 Simulaciones.....	56
5.2.3.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass.....	56
5.2.3.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD.....	57
<b>5.3 SIMULACIONES CON TEJIDOS.....</b>	<b>57</b>
5.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos.....	58
5.3.2 Simulaciones con Espectro de 6MV.....	58
5.3.3 Simulaciones con Espectro de 140 KeV.....	59

<b>5.4 COEFICIENTE DE ATENUACION.....</b>	<b>59</b>
<b>5.4.1 Validación del cálculo con el código PENELOPE.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4.2 Aleaciones.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4.3 Aminoácidos.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4.4 Bases Nitrogenadas.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno.....</b>	<b>60</b>
<b>5.5 NUMERO ATOMICO EFECTIVO.....</b>	<b>61</b>
<b>5.5.1 Aleaciones.....</b>	<b>61</b>
<b>5.5.2 Aminoácidos.....</b>	<b>63</b>
<b>5.5.3 Bases Nitrogenadas.....</b>	<b>63</b>
<b>5.5.4 Tejido Mamario Sano y Maligno.....</b>	<b>63</b>
<b>5.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>64</b>
<b>5.6.1 Obtención del la Muestra de ADN.....</b>	<b>64</b>
<b>5.6.2 Electroforesis del ADN en gel de agarosa.....</b>	<b>64</b>
<b>5.6.2.1Preparación del gel de agarosa.....</b>	<b>65</b>
<b>5.6.2.2 Electroforesis.....</b>	<b>66</b>
<b>5.6.3Selección de la Enzima de Restricción.....</b>	<b>66</b>
<b>5.6.3.1Electroforesis.....</b>	<b>67</b>
<b>5.6.4Experimentos de Irradiación.....</b>	<b>68</b>
<b>5.6.4.1 Linealización de la muestra .....</b>	<b>68</b>
<b>5.6.4.2 Irradiación – Electroforesis.....</b>	<b>68</b>
<b>CAPITULO 6: RESULTADOS Y DISCUSION</b>	
<b>6.1 SIMULACIONES EN AGUA.....</b>	<b>72</b>
<b>6.1.1 Validación del Código PENELOPE.....</b>	<b>72</b>
<b>6.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria.....</b>	<b>74</b>
<b>6.2 SIMULACIONES EN ALEACIONES.....</b>	<b>76</b>

<b>6.2.1 Aleaciones de Plomo .....</b>	<b>76</b>
6.2.1.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend. ....	76
6.2.1.2 Curvas de Isodosis utilizando Distintas Aleaciones de Plomo.....	77
6.2.1.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend <sup>TM</sup> o Lipowitz.....	79
<b>6.2.2 Aleaciones de Cu: Latón o Brass.....</b>	<b>81</b>
6.2.2.1 Validación de la Aleación Latón o Brass.....	81
6.2.2.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass.....	82
6.2.2.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD.....	85
<b>6.3 SIMULACIONES EN TEJIDOS.....</b>	<b>87</b>
6.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos.....	87
6.3.2 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 6 MV.....	87
6.3.3 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 140 KeV.....	91
<b>6.4 COEFICIENTE DE ATENUACION.....</b>	<b>93</b>
6.4.1 Validación del cálculo con el código PENELOPE.....	93
6.4.2 Aleaciones.....	94
6.4.3 Aminoácidos.....	98
6.4.4 Bases Nitrogenadas.....	102
6.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno.....	105
<b>6.5 NUMERO ATÓMICO EFECTIVO.....</b>	<b>106</b>
6.5.1 Aleaciones.....	106
6.5.2 Aminoácidos.....	111
6.5.3 Bases Nitrogenadas.....	115
6.5.4 Tejido Mamario Sano y Maligno.....	118
<b>6.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>122</b>
6.6.1 Selección de la Enzima de Restricción.....	122

<b>6.6.2 Experimentos de Irradiación y Corridas Electroforéticas .....</b>	<b>123</b>
<b>6.6.2.1 Primer Ensayo.....</b>	<b>123</b>
<b>6.6.2.2 Segundo Ensayo.....</b>	<b>126</b>
<b>CAPITULO 7: CONCLUSIONES</b>	
<b>7.1.....</b>	<b>130</b>
<b>CAPITULO 8: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	
	<b>134</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Importancia relativa de las tres principales tipos de interacciones de los rayos $\gamma$ . Las curvas muestran los valores de número atómico $Z$ y energía para la cual dos tipos de efectos son iguales.....	29
<b>Figura 2:</b> Tipos de Interacciones de Fotones.....	30
<b>Figura 3:</b> Intensidad de un haz de fotones monoenergético que incide en una capa de material...31	
<b>Figura 4:</b> Coeficientes de atenuación másico total y para cada tipo de Interacción en función de la energía. a) Agua. b) Plomo.....	32
<b>Figura 5:</b> Coeficientes de atenuación másico total y para cada tipo de Interacción en función de la energía. a) Fenilalanina. b) Adenina.....	33
<b>Figura 6:</b> Número atómico efectivo total y parcial .a) Aminoácidos Esenciales. b) Adenina.....	36
<b>Figura 7:</b> a) Porcentaje de dosis en profundidad en agua. b) Porcentaje de dosis en profundidad en Tejido mamario normal.....	38
<b>Figura 8:</b> Superficies Cuádricas reducidas no planas y sus índices.....	41
<b>Figura 9:</b> Cuádricas Reducidas .....	42
<b>Figura 10:</b> Archivo de geometría que describe un objeto como el volumen contenido entre un cono y un par de planos paralelos. ....	42
<b>Figura 11:</b> Visualización de un cono truncado a través de el gview2D (a) y el gview3D (b).....	43
<b>Figura 12:</b> Elementos y algunos de los compuestos y mezclas que PENELOPE.....	44
<b>Figura 13:</b> Geometría utilizada para la simulación de campo abierto.....	49
<b>Figura 14:</b> Espectro de fotones incidente utilizado en las simulaciones .....	49
<b>Figura 15:</b> Maniquí de agua automático, Scanditronix <sup>TM</sup> RFA200.....	50
<b>Figura 16:</b> i) Compensador de Brass. ii) Producción de intensidad modulada del haz por medio de cuñas (a), bloques (b) y compensadores irregulares(c).....	52
<b>Figura 17:</b> Geometría utilizada para la simulación de campos bloqueados con atenuadores.....	54
<b>Figura 18:</b> Resumen del Procedimiento utilizado.....	64
<b>Figura 19:</b> Plásmido pCDNA3.1 .....	67
<b>Figura 20:</b> Dosis depositada, en valores absolutos, a lo largo del eje central Z. Campo 10 x10 cm <sup>2</sup> .Valores simulados vs. Experimentales.....	72

<b>Figura 21:</b> Perfil de dosis a 10 cm de profundidad. Campo 10 x10 cm <sup>2</sup> .Valores simulados vs. Experimentales.....	73
<b>Figura 22:</b> Porcentaje de dosis en profundidad (PDD). Campo 10 x10 cm <sup>2</sup> .Valores simulados vs. Experimentales.....	73
<b>Figura 23:</b> Dosis Total Absoluta para campos de 3x3 cm <sup>2</sup> a 20x02cm <sup>2</sup> .....	74
<b>Figura 24:</b> Dosis absoluta a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo. Extrapolación a campo cero.....	74
<b>Figura 25:</b> Dosis dispersa a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo simulado.....	75
<b>Figura 26:</b> Coeficiente de atenuación lineal del Cerrobend. Comparación de valores simulados y valores teóricos.....	76
<b>Figura 27:</b> Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Dariset y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 9.7%.....	77
<b>Figura 28:</b> Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Wood y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 6.6 %.....	77
<b>Figura 29:</b> Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Newton y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 9.2%.....	78
<b>Figura 30:</b> Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Rose y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 6.7%.....	78
<b>Figura 31:</b> Comparación entre los espectro del haz incidente y el haz Transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo.....	79
<b>Figura 32:</b> a) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro Compton del haz transmitido. b) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz Fotoeléctrico transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo.....	80
<b>Figura 33:</b> a) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz Rayleigh transmitido. b) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz de Producción de Pares transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo.....	80
<b>Figura 34:</b> Comparación de la relación de dosis a 10cm de profundidad para campos abiertos y bloqueados en función del espesor del bloque de Latón .Valores calculados y medidos. Campo 3x3 cm <sup>2</sup> , Elekta Precise-SL-18, 6 MV de fotones. DFS = 100 cm.....	81
<b>Figura 35:</b> Comparación de la relación de dosis a 10cm de profundidad para campos abiertos y bloqueados en función del espesor del bloque de Latón .Valores calculados y medidos. Campo 10x10 cm <sup>2</sup> , Elekta Precise-SL-18, 6 MV de fotones. DFS = 100 cm.....	82
<b>Figura 36:</b> Comparación entre espectro incidente y resultante transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo. Campo 3x3cm <sup>2</sup> .....	83

<b>Figura 37:</b> Comparación entre espectro incidente y resultante transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo. Campo $10 \times 10 \text{cm}^2$ .....	83
<b>Figura 38:</b> Comparación entre espectro incidente y espectro resultante transmitido, luego de restar al espectro incidente cada proceso microscópico ocurrido en el compensador. Campo $3 \times 3 \text{cm}^2$ .....	84
<b>Figura 39:</b> Comparación entre espectro incidente y espectro resultante transmitido, luego de restar al espectro incidente cada proceso microscópico ocurrido en el compensador. Campo $10 \times 10 \text{cm}^2$ .....	84
<b>Figura 40:</b> Comparación entre PDD medidos con espectro incidente y espectro transmitido. Cada PDD es normalizado a sí mismo. Campo de $10 \times 10 \text{cm}^2$ .....	85
<b>Figura 41:</b> Comparación entre PDD simulados con espectro incidente y espectro transmitido. Cada PDD es normalizado a sí mismo. Campo de $10 \times 10 \text{cm}^2$ .....	86
<b>Figura 42:</b> Fluencia de Electrones Primarios. Comparación de datos calculados por PENELOPE y Siebers et al [62] .....	87
<b>Figura 43:</b> Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.....	88
<b>Figura 44:</b> Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.....	88
<b>Figura 45:</b> Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Producción de Pares en tejido mamario sano y maligno.....	89
<b>Figura 46:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.....	89
<b>Figura 47:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.....	90
<b>Figura 48:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Producción de Pares en tejido mamario sano y maligno.....	90
<b>Figura 49:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.....	91
<b>Figura 50:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.....	92
<b>Figura 51:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.....	92
<b>Figura 52:</b> Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.....	93

<b>Figura 53:</b> Coeficiente de Atenuación Másico. Comparación de valores calculados con Penélope y medidos por Rudraswamy B. And Dhananjaya [70] .....	94
<b>Figuras 54:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcel, Newton, Rose y Wood.....	95
<b>Figuras 55:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcel, Newton, Rose y Wood.....	96
<b>Figuras 56:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de Dispersión Compton en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcel, Newton, Rose y Wood.....	96
<b>Figuras 57:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de Producción de Pares en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcel, Newton, Rose y Wood.....	97
<b>Figuras 58:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico Total en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcel, Newton, Rose y Wood.....	98
<b>Figuras 59:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones de la Dispersión Rayleigh en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.....	99
<b>Figuras 60:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales. ....	99
<b>Figuras 61:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Compton en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.....	100
<b>Figuras 62:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Producción de Pares en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.....	101
<b>Figuras 63:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico Total de fotones en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.....	101
<b>Figuras 64:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía para las bases nitrogenadas.....	102
<b>Figuras 65:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía para las bases nitrogenadas.....	103
<b>Figuras 66:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Compton en función de la energía para las bases nitrogenadas.....	103
<b>Figuras 67:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Producción de Pares en función de la energía para las bases nitrogenadas.....	104
<b>Figuras 68:</b> Variación del coeficiente de atenuación másico Total de fotones en función de la energía para las bases nitrogenadas.....	104

<b>Figura 69:</b> Comparación de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario sano, los calculados con Penélope y los medidos experimentales por Johns y Yaffe. Error inferior al 8%.....	105
<b>Figura 70:</b> Comparación de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario maligno, calculados con Penélope y los medidos experimentales por Johns y Yaffe; y Baldazzi. Error inferior al 7%.....	106
<b>Figura 71:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón. ....	107
<b>Figura 72:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.....	108
<b>Figura 73:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón. ....	109
<b>Figura 74:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Producción de Pares en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón. ....	110
<b>Figura 75:</b> Variación del Número Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.....	111
<b>Figura 76:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales. ....	112
<b>Figura 77:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.....	112
<b>Figura 78:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales .....	113
<b>Figura 79:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Producción de Pares en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales .....	114
<b>Figura 80:</b> Variación del Número Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales. ....	114
<b>Figura 81:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Dispersión Rayleigh.....	115
<b>Figura 82:</b> Variación del Número Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Efecto Fotoeléctrico. ....	116

<b>Figura 83:</b> Variación del Numero Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Dispersión Compton.....	116
<b>Figura 84:</b> Variación del Numero Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Producción de Pares.....	117
<b>Figura 85:</b> Variación del Numero Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .....	117
<b>Figura 86:</b> Número Atómico Efectivo parcial de Dispersión Rayleigh para tejido mamario normal y maligno .....	118
<b>Figura 87:</b> Número Atómico Efectivo parcial de Efecto Fotoeléctrico para tejido mamario normal y maligno.....	119
<b>Figura 88:</b> Número Atómico Efectivo parcial de Dispersión Compton para tejido mamario normal y maligno.....	119
<b>Figura 89:</b> Número Atómico Efectivo total para tejido mamario normal y maligno.....	120
<b>Figura 90:</b> Electroforesis en Gel de agarosa: Selección de la enzima de restricción.....	122
<b>Figura 91:</b> Electroforesis del Primer Ensayo de Irradiación.....	123
<b>Figura 92:</b> ADN superenrollado dañado post irradiación.....	124
<b>Figura 93:</b> ADN superenrollado no dañado post irradiación.....	125
<b>Figura 94:</b> Muestras de ADN lineal irradiado. ....	125
<b>Figura 95:</b> a) Primer electroforesis del Segundo Ensayo de Irradiación. b) Segunda electroforesis del Segundo Ensayo de Irradiación.....	126
<b>Figura 96:</b> Muestras de ADN superenrollado dañado post irradiación a 0,5, 10, 50,100 y 150 Gray. Valores Medios y Desviación Estándar.....	127
<b>Figura 97:</b> Muestras de ADN superenrollado no dañado post irradiación. Valores Medios y Desviación Estándar .....	128
<b>Figura 98:</b> Muestras de ADN lineal irradiado a 0,5, 10, 50,100 y 150 Gray. Valores Medios y Desviación Estándar.....	129

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1:</b> Características de las aleaciones de plomo.....	53
<b>Tabla 2 .</b> Materiales usados en las simulaciones con Latón.....	56
<b>Tabla 3:</b> Composición de Tejido Mamario Sano y Maligno.....	58
<b>Tabla 4:</b> Composición de Tejido Mamario Adiposo y Glandular.....	60
<b>Tabla 5:</b> Características de las aleaciones utilizadas.....	62
<b>Tabla 6:</b> Cantidades y Reactivos para la preparación de TAE 50X.....	66
<b>Tabla 7:</b> Cantidades y Reactivos para la preparación de Agarosa 1%.....	66
<b>Tabla 8:</b> Ensayo de selección de la enzima de restricción.....	67
<b>Tabla 9:</b> Ensayo de Linealización de la muestra de ADN con HindIII.....	68
<b>Tabla 10:</b> Primer Ensayo de Irradiación.....	68
<b>Tabla 11:</b> Muestras para electroforesis de la primera irradiación.....	69
<b>Tabla 12:</b> Orden de siembra de la electroforesis de la primera irradiación.....	69
<b>Tabla 13:</b> Segundo Ensayo de Irradiación.....	69
<b>Tabla 14:</b> Muestras para electroforesis de la segunda irradiación.....	69
<b>Tabla 15:</b> Orden de siembra de la electroforesis de la segunda irradiación.....	70
<b>Tabla 16:</b> Números atómicos efectivos parciales y totales, calculado para 30 KeV.....	121

## Resumen

La química de la radiación posee un carácter interdisciplinario, se superpone con la física, la química, la biología y las aplicaciones médicas e industriales. Por lo que el estudio de los efectos inducidos por la radiación en compuestos químicos contribuye sustancialmente en el avance de los conocimientos básicos del proceso de interacción de la radiación con la materia. Esta contribución a los conocimientos básicos, optimiza el uso médico de las radiaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, como lo es la radioterapia del cáncer.

La radioterapia es la exposición de una zona determinada del organismo a una fuente de radiación ionizante; este tratamiento incluye la localización precisa del tumor y la utilización de dosis de irradiación fraccionadas periódicas, durante un periodo de tiempo determinado. La radiación ionizante lesiona las células como consecuencia de su interacción con el ácido desoxirribonucleico del núcleo (ADN), produciendo en algunos casos la inviabilidad celular. De esta manera, en un tratamiento rutinario de radioterapia, el haz de radiación ionizante atraviesa los tejidos del paciente eliminando las células cancerígenas que proliferan desordenadamente en el cuerpo. Puesto que la demanda de estos tratamientos es cada vez mayor, existe un interés especial en investigar, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, la mejora en la eficiencia de estas técnicas, disminuyendo de esta manera los efectos indeseables de la misma.

Desde el punto de vista teórico unas de las técnicas de cálculos más utilizadas es el Monte Carlo, el cual se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas en el desarrollo de planificadores de tratamientos radioterapéuticos, con el advenimiento de potentes sistemas computacionales para su uso clínico. Las aplicaciones del método Monte Carlo cubren casi todos los temas, incluyendo la protección contra las radiaciones, la medicina nuclear, el diagnóstico en radiología y la radioterapia.

En el desarrollo de esta tesis se estudia la interacción de un haz de fotones de uso clínico con distintos materiales, tales como compuestos químicos de interés biológico, tejidos y aleaciones que son utilizadas en la conformación de campos y en la constitución de compensadores utilizados en radioterapia. Con este objetivo se efectuaron simulaciones de fantomas de agua, tejidos y compensadores metálicos utilizando el código PENELOPE, un acrónimo de penetración y pérdida de energía de electrones y positrones en la materia. Este código usa el algoritmo Monte Carlo para la simulación acoplada del transporte de fotones-electrones en materiales arbitrarios y geometrías complejas, en un amplio rango de energía, desde unos pocos eV a 1 GeV.

En una primera etapa se simulo la interacción de un haz de fotones de 6 MeV con fantomas de Agua, para distintos tamaños de campos abiertos. Separando la dosis total en dosis primaria y dosis secundaria, a través del método de campo cero. Se encontró que este método es válido como una primera aproximación en el estudio del proceso de deposición de energía de un haz de fotones en agua. Luego se simularon fantomas de agua, para campos bloqueados con filtros compensadores constituidos por diferentes tipos de aleaciones de Plomo. Se tomo a la aleación Lipowitz's como referencia y se calcularon los valores de dosis total a 10 cm de profundidad .Se encontró que la utilización de diferentes tipos de aleaciones de plomo introduce diferencias dosimétricas significativas. De allí la importancia conocer con exactitud la composición química de la aleación utilizada.

En una segunda etapa se investigó la influencia de las diferentes *Aleaciones* que componen los filtros compensadores sobre el espectro de fotones incidente, comparando el espectro de energía de fotones incidente con el transmitido, obteniéndose el tipo de proceso responsable de las modificaciones en el haz. Se encontró que el espectro del haz de fotones se modifica en toda su extensión, produciéndose un filtrado de los fotones de energías bajas y medias que interaccionan en el compensador, produciéndose el endurecimiento del haz. Este endurecimiento es principalmente a causa de la Dispersión Compton.

En una tercera etapa se investigó como la diferencia en la composición química de los *Tejidos Sanos y Malignos*, en especial *el tejido mamario*, modifica los espectros de electrones primarios y secundarios; comparando los espectros generados en tejido mamario sano con los generados en tejido mamario maligno. Utilizando un haz de fotones de 6 MeV las diferencias se encuentran en los electrones primarios generados por Efecto Fotoeléctrico y por Producción de Pares; para los espectros de electrones secundarios las diferencias se encuentran en los electrones secundarios generados por Producción de Pares. Sin embargo cuando se utilizó el espectro de 140 KeV, las diferencias observadas están se encuentran en los espectros de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico. Estas diferencias en los espectros del tejido maligno tendrían su origen en la composición del mismo, ya que posee una mayor proporción de metales que el tejido sano.

En una cuarta etapa se estudiaron los coeficientes de atenuación másico en función de la energía, para las interacciones que experimentan los fotones: Dispersión Rayleigh, Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Producción de Pares, en compuestos químicos de interés biológico, como aleaciones, aminoácidos y bases nitrogenadas.

En las aleaciones de *Plomo* se encontraron comportamientos similares en las curvas y valores coincidentes, por lo que las diferencias en su composición parecieran no tener importancia. El Latón presenta un comportamiento similares a las demás aleaciones en las curvas, pero sin embargo los valores de coeficiente de atenuación en todos los casos son de menor valor a las de las aleaciones de Plomo, de allí que la diferencia en la composición química, como el numero atómico de los elementos constituyentes tomen importancia en este caso.

Para los *Aminoácidos* esenciales los coeficientes de atenuación másico total y parcial, en función de la energía, tienen un comportamiento similar, lo cual estaría de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que están compuestos por átomos de Carbono, Nitrógeno y Oxígeno cuyos números atómicos son 6,7 y 8 respectivamente o sea muy próximos entre sí ; la excepción es la Metionina, que presenta un comportamiento diferentes en todos los tipos de interacciones estudiadas, lo observado se debería a que su composición involucra además de C,N y O ,un átomo de azufre cuyo número atómico es 16.

Para las *Bases Nitrogenadas* los coeficientes de atenuación másico total y parcial en función de la energía muestran comportamiento similares entre sí en cada tipo de interacción, lo cual está de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que solo contienen átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno.

En una quinta etapa se calcularon los números atómicos efectivos total y parcial en función de la energía para las interacciones que experimentan los fotones: Dispersión Rayleigh, Dispersión

Compton, Efecto Fotoeléctrico, Producción de Pares, utilizando el método directo. Para aleaciones, aminoácidos, bases nitrogenadas y tejidos.

En las aleaciones de *Plomo*, se encontró que en la región de energías menores a 0,1 MeV tiene dominancia el Efecto Fotoeléctrico, donde se encuentran los Z efectivos de mayor valor, para el efecto fotoeléctrico la dependencia de la sección eficaz fotoeléctrica con el numero atómico es de  $Z^4$ . Mientras que en la región de energías intermedias de 0,1 a 2-3 MeV toma importancia la Dispersión Compton, donde la dependencia de la sección eficaz Compton con el numero atómico es Z. Por último a altas energías tiene predominancia la Producción de Pares, donde la dependencia de la sección eficaz de Producción de Pares con el número atómico es de  $Z^2$ . El *Latón* presenta una curva con valores constantes a excepción de dos mínimos situados  $10^{-3}$  MeV y a 0,1 MeV que se corresponderían con la capa de absorción K del Cobre y Zinc.

Los 8 *Aminoácidos esenciales* muestran un comportamiento similar en las curvas y toman valores semejantes de numero atómico efectivo, esto se debe a que tienen una composición química común, ya que poseen átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno en proporciones similares, cuyos números atómicos son 6, 7, 8 y 1 respectivamente, la excepción es la Metionina que en todos los casos muestra valores de números atómicos efectivos mayores, esto se debe a que posee azufre en su estructura con un numero atómico de 16.

Para las *Bases Nitrogenadas* también se encuentra un comportamiento similar, esto se debe a que tienen una composición química común, ya que poseen átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno en proporciones similares, cuyos números atómicos son 6, 7, 8 y 1 respectivamente.

En el caso de los *Tejidos Mamarios Sanos y Malignos* se encontró que pequeñas diferencias observadas en el número atómico efectivo total se exaltan y resuelven apreciablemente con los números atómicos efectivos parciales correspondientes al Efecto Fotoeléctrico, resultando este último el proceso relevante. También se encuentra una pequeña diferencia en el caso de Dispersión de Rayleigh. Estas diferencias se deben, principalmente, a que los citados procesos microscópicos tienen mayor probabilidad de ocurrir en el rango de energías del haz considerado, especialmente el efecto fotoeléctrico, y a la diferencia en concentración de elementos de altos Z en los tejidos mamarios sanos y malignos, respectivamente.

En la última etapa de la tesis, se investigó los cambios inducidos en la molécula de ADN luego de irradiar con radiación gamma de  $^{137}\text{Cs}$ . Experimentalmente se encontró que el plásmido pCDNA3.1 irradiado con radiación gamma de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$ , en solución acuosa aeróbica, experimenta en su estructura superenrollada rupturas de cadenas simples o sea lesiones en una de las hebras del ADN, estas lesiones aumentan a medida que aumenta la dosis irradiada. Mientras que el plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, previamente linealizado y luego irradiado con radiación gamma de  $^{137}\text{Cs}$ , no muestra lesiones detectables en sus estructura, a ninguna de las dosis de radiación probadas. Estas lesiones al plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, se debería principalmente a los efectos indirectos generados por los radicales libres inducidos por la radiación de baja transferencia lineal de energía (bajo LET) y en menor medida a los efectos directos de la radiación gamma

# Capítulo 1

---

## ***QUÍMICA DE LA RADIACIÓN Y EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE***

### ***1 Introducción***

#### ***1.1 Química de la Radiación***

#### ***1.2 Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante***

##### ***1.2.1 Efectos a nivel molecular***

##### ***1.2.2 Tipos de lesiones al ADN***

###### ***1.2.2.1 Sitios Locales Múltiplemente Dañados***

##### ***1.2.3 Mecanismos Moleculares de reparación del ADN***

### ***1. Introducción***

Para la aplicación eficiente de la interacción de la radiación con la materia, como son la dosimetría, la estimación de los efectos de la radiación, el diagnóstico médico, la radioterapia y la industria, es necesaria una comprensión detallada de los procesos involucrados, ya sean atómicos o moleculares. A grandes rasgos, el proceso de interacción del haz de fotones con tejidos biológicos se produce en dos etapas, en la primera etapa el fotón que interacciona con átomos o moléculas produce partículas cargadas, tales como electrones y positrones, y en la segunda etapa éstas partículas cargadas originan excitaciones, ionizaciones y fragmentaciones moleculares. Son importantes en particular las colisiones de los electrones con las moléculas, porque son las partículas cargadas generadas las que, en últimas instancias, serán responsables de la deposición de energía. Como consecuencia, surgen nuevas especies moleculares, que mayoritariamente son altamente reactivas y originan cambios químicos.

Se reconocen tres etapas después de la absorción de la radiación y que llevarán al efecto químico final. En órdenes de tiempo ascendente estas son (1) la etapa física, (2) la fase fisicoquímica, y (3) la etapa química. Dentro de cada etapa, tienen lugar varios eventos que ocupan su escala de tiempo respectivo. Además, si nos referimos a sistemas biológicos, otras dos etapas de acción de la radiación pueden ser descriptas. Estas son la etapa bioquímica ( $\sim 10^{-3}$  a  $\sim 10^4$  seg.) y la etapa biológica ( $\sim 10^2$  a  $\sim 10^8$  seg.). Dentro de la etapa bioquímica se forman los radicales secundarios en biomoléculas, que evolucionan y reaccionan; mientras que la etapa biológica abarca un amplio rango de tiempo que involucra la mitosis y las consecuencias finales de los efectos biológicos [1]. La etapa biológica involucra múltiples procesos, donde se producen daños celulares, si estos daños no son reparados adecuadamente, puede ocurrir que las células afectadas mueran o se vea impedida su reproducción, o bien que se origine una célula viable, pero modificada. Ambos extremos tienen implicancias profundamente distintas para el organismo. Si el número de células que murieron es lo suficientemente elevado se producirá un daño susceptible de ser observado, que será el reflejo de

una pérdida de funcionalidad del tejido. La probabilidad de que se produzcan tales daños será cero a dosis pequeñas, pero por encima de un determinado nivel de dosis llamada dosis umbral aumentará rápidamente hasta el 100%. Por encima de la dosis umbral aumentará asimismo la gravedad del daño con la dosis. Este tipo de efectos, se denominan “determinísticos”. El resultado será muy diferente si en vez de producirse la muerte de la célula irradiada, ésta sobrevive pero con alteración en su genoma. En este caso el tipo de efectos que se generan se denominan “estocásticos”, es decir son de naturaleza aleatoria o estadística. Si esta transformación se genera en el genoma de la célula cuya función es transmitir información genética a generaciones posteriores o sea en las células germinales en gónadas, se expresarán efectos de variado tipo y gravedad en la descendencia del organismo expuesto. Este tipo de efecto estocástico se denomina “hereditario”. Si en cambio la transformación ocurre en una célula somática, podría dar lugar, luego de un largo período de latencia, a la inducción de un cáncer (“carcinogénesis”).

El escenario físico de los efectos de la radiación es la activación primaria de moléculas debido a la colisión de partículas incidentes de alta energía, es decir, fotones, electrones, partículas con carga, neutrones, etc., con moléculas para formar estados moleculares electrónicamente excitados o ionizados y la expulsión de electrones. Los electrones así formados, en general, tienen energía suficiente para ionizar las moléculas circundantes. En el estado estacionario de radiólisis, los electrones se forman con un amplio espectro de energías a través de procesos de colisión electrón-molécula. En consecuencia, las ionizaciones y excitaciones resultantes de las colisiones electrón-molécula y la posterior recombinación o absorción química de electrones, etc., tienen un papel importante en la radiólisis.

La etapa fisicoquímica es la reacción de especies transitorias tales como estados moleculares excitados o ionizados, los radicales libres y electrones. La reacción de especies termalizadas, tales como los radicales libres termalizados, que no son exclusivos de química de la radiación, a veces se denomina la fase química de los efectos de la radiación [1].

La química de la radiación necesita de datos de secciones eficaces de la colisión de electrones con la materia, los que deben ser correctos, absolutos y exhaustivos; en el rango de energía de colisión particularmente de  $10^2$  eV hasta cerca o incluso a energías térmicas. Los datos deben incluir no sólo aquellos correspondientes a los procesos de ionización y excitación electrónica, sino también los procesos de excitación vibracional y rotacional y también las colisiones elásticas. Los electrones de bajas energías incluyendo electrones de subexcitación tienen un rol importante en la radiólisis [1]. Por otra parte cuando la energía de los electrones es insuficiente para la excitación de los estados electrónicos, su energía se consume en la excitación de los estados vibracionales, rotacionales y también en las colisiones inelásticas.

Los procesos de absorción química de electrones (electrón attachment) y de recombinación y posiblemente también procesos de solvatación de electrones son altamente afectados por la energía de los electrones. La química de la radiación se interesa en una gran variedad de moléculas, no sólo en la fase gaseosa, sino también en fases condensadas y en una gran variedad de materiales que van desde gases compuestos de átomos, moléculas diatómicas, moléculas complejas tales como hidrocarburos, alcoholes, etc. y los polímeros y tejidos biológicos. Es importante señalar al agua como unas de las moléculas más importantes en química de la radiación [1].

Algunos de los eventos que ocurren en la química de la radiación, a través de distintas etapas son los siguientes: el tiempo más temprano discernible es de aproximadamente  $10^{-17}$  seg., que representa la producción de electrones secundarios rápidos con energía  $\geq 100$  eV. La transformación química más temprana, son las de transferencia de átomo de H en reacciones del tipo  $\text{ROH}^+ + \text{ROH} \rightarrow \text{ROH}_2^+ + \text{RO}$ , se produce en  $\sim 10^{-14}$  seg. en agua y alcoholes. Sin embargo, también se considera que las primeras especies químicas existentes a  $10^{-15}$  seg. son  $\text{H}_2\text{O}^+$  y  $\text{H}_2\text{O}^*$ . El tiempo necesario para la hidratación de los electrones, según cálculos teóricos es de 0,2 picoseg., mientras que datos experimentales dan un límite superior de 0,3 picoseg. [1].

Cabe destacar que cada etapa puede contener muchos órdenes de magnitud de tiempo, las especies que existen al final de una etapa sirven como la entrada de la etapa siguiente. En este sentido la calificación "temprana" es relativa. En radiobiología, el tiempo de aparición de un daño puede ser subjetivo. Esto se debe en parte a la generación de transformaciones bioquímicas y biológicas que deben ocurrir antes de que el daño se haga "visible". Ciertas reacciones bioquímicas, tales como la del OH con azúcares, pueden ocurrir en la escala de tiempo de nanosegundos, mientras que el efecto bioquímico del O<sub>2</sub> puede tomar microsegundos. Mientras que la ruptura de la cadena de ADN puede ser considerada como un efecto biológico temprano, otros daños de carácter más permanente puede tomar desde 1 día a 40 años si se consideran los efectos genéticos. Estos son, entonces, los tiempos tempranos para tales efectos específicos, que deben ser comparados con 1 picoseg, la escala de tiempo para la disolución de la pista en agua líquida [1]

En rango de energías de 0,5 eV a 5 eV, el proceso de resonancia involucrado en la formación de iones moleculares negativos por la captura de un electrón, con la posterior ionización o ionización disociativa posee secciones eficaces considerables [2]. Estas resonancias o estados de vida corta de los iones negativos pueden dividirse en dos grupos [3]. En primer lugar estas resonancias son posibles y surgen tras la captura de un electrón por el potencial, formado en el estado electrónico de la molécula como consecuencia de las fuerzas centrífugas o de polarización. El tiempo de vida de esos estados es del orden de  $10^{-15}$  -  $10^{-10}$  seg. Esto resulta en la formación de un estado que es energéticamente más favorable para la adición de un electrón en exceso. Un estado Rydberg puede ser con frecuencia un estado excitado de este tipo [4]. La descomposición del ion negativo formado es como una regla y está acompañada por la excitación de la vibración molecular. Los picos de la pérdida de energía característica de electrones con energías en el rango de 0.5-3 eV, que se obtienen cuando pasan a través de películas delgadas, han sido interpretadas en términos de un mecanismo de pérdida de energía de resonancia que implica la formación de un ión intermediario [5-6].

Una cantidad importante en el estudio de los procesos de frenado de electrones es la distancia de termalización,  $l_{th}$ . El conocimiento de la misma permite determinar el rendimiento de iones libres. En las primeras estimaciones de la distancia de termalización y el tiempo se utilizó un método clásico basado en el movimiento aleatorio del electrón en el campo coulombiano del ion. En el cálculo de estimación se supuso que el electrón atraviesa idénticas distancias entre colisiones durante el procesos de frenado y pierde la misma cantidad de energía,  $\Delta\epsilon$ , en cada una de las colisiones, los autores obtuvieron  $t_{th} = 2.83 \times 10^{-14}$  seg. y  $l_{th} = 1.2 - 1.8$  nm para un electrón con una energía de 15 eV. El electrón es capturado por el ión, debido a que no le es posible vencer la atracción del campo generado por el ión para un valor tan pequeño de  $l_{th}$ , el tiempo de captura es del orden de  $10^{-13}$  seg., lo que resulta en la formación de una molécula neutra en un estado excitado con

probabilidad no nula para la disociación. Sin embargo, los valores experimentales del rendimiento de iones libres muestran que algunos de los electrones se eliminan a considerables distancias desde el ion en el proceso de termalización y no se recombinan.

Debido a que las características de la trayectoria de la partícula, hacen posible medir sólo la densidad de ionización de gases a lo largo de la trayectoria y encontrar las pérdidas de energía específica, esa información es, sin embargo, absolutamente insuficiente para explicar los cambios que se producen en el medio molecular cuando interactúa con las radiaciones ionizantes. La microestructura de corta duración de las regiones de excitaciones primarias e ionizaciones; a lo largo de la trayectoria del electrón es de importancia decisiva para las reacciones químicas finales. Con el fin de lograr un acuerdo entre el modelo teórico de la radiólisis del agua y los datos experimentales, es necesario tener en cuenta la distribución no uniforme de las especies intermedias activas en la trayectoria de los electrones. El espectro de los estados electrónicos moleculares resultantes de la exposición del medio a la radiación ionizante es mucho más complejo que en el caso donde el medio es irradiado con luz. El primero involucra los estados de la región denominada espectro continuo, correspondiente a la ionización de electrones de los niveles electrónicos moleculares con la posterior cascada de ionizaciones debido a la "reorganización", efecto Auger, estados "superexcitados". Todos estos estados tienen vida corta y se descomponen luego de  $10^{-16}$  -  $10^{-12}$  seg. en intermedios activos que inician la cadena de reacciones químicas. Debido a que desde la fotografía instantánea de la distribución primaria de excitaciones y de ionización no puede medirse directamente, se investiga por experimento numérico en un equipo.

El paso de las radiaciones ionizantes a través de materia es modelado con la ayuda del método estadístico (el método de Monte Carlo). Para modelar el paso de la radiación, es necesario conocer las secciones eficaces de la excitación y la ionización de las moléculas. El modelado por computadora hace posible encontrar la distribución espacial y la energía de los electrones generados en el proceso de interacción de la radiación con la materia y estados excitados generados a diferentes distancias del eje de la trayectoria del electrón. La estructura espacial de energía de las trayectorias es una característica de la radiación que contiene mucha información. Mediante el conocimiento de la estructura de la trayectoria, es posible identificar las características de las reacciones químicas de las radiaciones primarias involucradas en las trayectorias de los electrones. La evolución de las ideas sobre el papel de las trayectorias en la química de la radiación puede consultarse en [7]

En este capítulo se trata la etapa primaria de radiólisis y su influencia en las reacciones químicas posteriores. Se examina el patrón consecutivo de los procesos fisicoquímicos que surgen en el medio como consecuencia de la irradiación: desde la etapa inicial de la física de la radiólisis, en cuya discusión se ha dedicado mucha atención a las características específicas de la fase condensada que generalmente no se toman en cuenta, al estado fisicoquímicos posterior, todo basados en la relación entre la estructura de la trayectorias y el carácter de las reacciones de química de la radiación que se producen en ella.

## **1.1 Química de la Radiación**

Cuando las partículas colisionan con las moléculas del medio, estas se excitan y pasan a un estado de spin permitido o sea el estado de singulete excitado. Si la energía de excitación excede el

potencial de ionización, que es la energía mínima necesaria para la eyección de electrones, la ionización puede ocurrir [1]. En principio, el estado de spin-prohibido (triplete) puede ser provocado por el impacto de electrones lentes. Aunque hay una lluvia de electrones lentes para cualquier radiación incidente de alta energía, se cree que la participación de los estados tripletas sería ineficaz en la radiólisis del estado líquido. Esto no necesariamente significa que tales estados no se producen, sino que si se producen, estos finalmente decaen al estado fundamental en un proceso no radiante que es también químicamente no significativo. Esta aproximación se reconoce en casi todas las teorías de la radiación química acuosa, o sea las especies primarias se supone que se forman a partir de estados de singulete (excitado o ionizadas) [1].

Si la energía absorbida por una molécula es mayor que su potencial de ionización, la ionización del sistema no puede producirse, en su lugar la molécula se eleva a un estado neutral superexcitado debido a la excitación de más de un electrón fuertemente unido. El destino final de un estado superexcitado es competitivo entre ionización retardada y neutro disociación; en este último caso el exceso de energía se invierte en la energía cinética de los fragmentos de la disociación [1].

En cuanto a la naturaleza y la energía de los iones positivos producidos en el caso del  $\text{H}_2\text{O}$ , la espectroscopia de masas indica que los iones positivos principales son  $\text{H}_2\text{O}^+$  (80%) y  $\text{OH}^+$  (20%), con menores contribuciones de  $\text{H}^+$  y  $\text{O}^+$ . Existen razones para creer que en fase líquida todos estos iones terminan como  $\text{H}_3\text{O}^+$  a través de diferentes reacciones ión-molécula. Esta es entonces la especie de iones positivos que debe ser considerada en radiólisis acuosa [1].

Los estados moleculares excitados son o bien disociativa o puede someterse a diversos transformaciones no disociativa. Los estados excitados de la molécula de agua son altamente disociativa. Es bien conocida la disociación del agua en  $\text{H}$  y  $\text{OH}$ . Otro tipo de disociación requieren de energía un poco más alta, pudiendo dar lugar a  $\text{H} + \text{OH}^*$  (estado excitado) o  $\text{H} + \text{H} + \text{OH}$ , y así sucesivamente, mientras que la disociación en  $\text{H}_2$  y  $\text{O}$  puede ocurrir en todo el espectro de excitación. En la mayoría de los modelos teóricos de radiólisis de agua líquida, sólo se consideran disociación neutra en  $\text{H} + \text{OH}$  y  $\text{H}_2 + \text{O}$ , aproximadamente en la proporción de 4: 1. En este último caso, el oxígeno singulete producido de este modo se somete casi invariablemente a reacción con la molécula de agua más cercana, dando dos radicales  $\text{OH}$ :  $\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{OH}^*$  [1].

Si tenemos en cuenta la distribución de la energía en una escala de tiempo molecular, se puede comenzar a tomar desde  $10^{-14}$  segundos seguidos de la absorción de energía. En este momento, los átomos de  $\text{H}$  comienzan a vibrar y más  $\text{OH}$  se forma por radiólisis del agua mediante la reacción de iones-molécula  $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}$ . La disociación de los estados excitados y superexcitado, incluyendo ionización de retraso, también debe ocurrir en esta escala de tiempo. Esta escala de tiempo se extiende a  $10^{-13}$  s o un poco más, durante el cual los intermedios de las especies formadas en la radiólisis de agua son el  $\text{e}^-$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ , y tal vez algunos estados excitados y no disociados superexcitado del  $\text{H}_2\text{O}$ . Una cantidad significativa de la energía transferida se localiza en movimientos molecular. Las vibraciones no son excitadas con la transferencia de momento, pero a través del efecto Franck-Condon la mayoría de las excitaciones electrónicas cambian el estado de vibración de la molécula. Según estimaciones la energía depositada en esta escala de tiempo se distribuye, por radiólisis del agua en fase gaseosa, entre los diversos componentes de la siguiente manera: (1) iones positivos, incluyendo energía de ionización y energía de excitación de los iones positivos (71,7%), (2) estados directamente excitados (4,9%), (3) estados

superexcitado, con exclusión de aquellos que se auto ionizan (13,8%), (4) estados vibracionalmente excitados (8,9%), y (5) la energía cinética de los e<sup>-</sup> (0,7%). El análisis anterior fue para radiólisis del agua en fase gaseosa. Estimaciones similares se puede hacer para las fases condensadas y por otros medios. En conjunto, estas especies gradualmente termalizan y están disponibles para las reacciones posteriores en la trayectoria [1].

## **1.2 Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante**

Cuando los efectos biológicos ocurren por acción directa de la energía entregada se denominan Efectos Directos [8]. Pero considerando que los sistemas biológicos son sistemas esencialmente acuosos, la energía absorbida en ese volumen de agua generará moléculas intermedias de gran reactividad química como son los radicales libres, dando lugar a los mecanismos secundarios de daño denominados Efectos Indirectos [8], los cuales predominan en exposiciones a radiación de baja transferencia lineal de energía (Bajo LET). En el caso de radiación de Alto LET, predominan los mecanismos directos [8].

Los efectos Biológicos se pueden clasificar en “determinísticos” o “estocásticos”. Cuando la radiación conlleva a daños celulares y no se reparan adecuadamente, puede ocurrir que las células afectadas vean impedita su reproducción, o bien que se origine una célula viable, pero modificada o que se originen células inviables. Estos estados tienen implicancias profundamente distintas para el organismo. Si el número de células que se tornan inviables es lo suficientemente elevado se producirá un daño susceptible de ser observado, que será el reflejo de una pérdida de funcionalidad del tejido. La probabilidad de que se produzcan tales daños será cero a dosis pequeñas, pero por encima de un determinado nivel de dosis llamada dosis umbral aumentará rápidamente hasta el 100%. Por encima de la dosis umbral aumentará asimismo la gravedad del daño con la dosis. Este tipo de efectos, se denominan “determinísticos”.

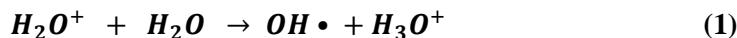
El resultado será muy diferente si en vez de producirse la inviabilidad de la célula irradiada, ésta sobrevive con una alteración en su genoma. Estos efectos se denominan “estocásticos”, es decir son de naturaleza aleatoria o estadística. Si esta transformación se produce en una célula cuya función es transmitir información genética a generaciones posteriores (célula germinal en gónadas) el efecto de variado tipo y gravedad se expresará en la descendencia de la persona expuesta. Este tipo de efecto estocástico se denomina “hereditario”. Si en cambio la transformación ocurre en una célula somática, podría dar lugar, luego de un largo período de latencia, a la inducción de un cáncer (“carcinogénesis”).

### **1.2.1 Efectos a nivel molecular**

Como se señaló anteriormente la radiación ionizante produce daño a nivel molecular por acción directa o indirecta. La acción directa o efecto directo es cuando la ionización ocurre como resultado de la interacción directa de los fotones con moléculas vitales de la célula como el ADN, ocurre como resultado de la absorción de energía por Efecto Fotoeléctrico y Dispersión Compton. La ionización se produce con todos los tipos de radiación, pero el daño predominante es provocado por aquellas radiaciones con alta LET (Transferencia Lineal de Energía), como las partículas pesadas. La absorción de energía suficiente para eliminar un electrón puede causar rupturas de uniones. También puede ocurrir la excitación de átomos en moléculas claves resultando en rupturas de

uniones. En este caso, la energía puede ser transferida a un sitio de unión más débil de la molécula, causando la ruptura.

Los efectos indirectos ocurren cuando los fotones interactúan con las moléculas de agua. Éstas conforman un 70% del tejido humano. La expulsión de un electrón desde la molécula de agua por el impacto de un fotón produce una molécula de agua ionizada,  $H_2O^+$ . La captura de un electrón por moléculas de agua polarizadas produce el llamado electrón hidratado **e-aq** [9]. Mientras que una molécula de agua ionizada puede colisionar con otra molécula de agua y de esta reacción se surge un radical oxídrilo altamente reactivo, **OH<sup>•</sup>**, según la reacción:



Otras reacciones producen radical hidrógeno (**H<sup>•</sup>**), peróxido de hidrógeno y agua. Por lo tanto éstas reacciones producen tres especies reactivas importantes: **e-aq**, **H<sup>•</sup>** y **OH<sup>•</sup>**, los cuales tienen un rendimiento relativo inicial de alrededor de **45%**, **10%**, and **45%**, respectivamente, en el caso de radiación gamma. Estas especies reactivas pueden dañar al ADN y su efecto es llamado efecto indirecto. La vida relativamente larga (**alrededor de  $10^{-5}$ s**) del radical **OH<sup>•</sup>** hace que sea el más eficaz de las especies reactivas; como agente oxidante, pudiendo extraer un átomo de hidrógeno de la desoxirribosa del ADN, creando un ADN radical [9]. Debido a que el radical **OH<sup>•</sup>** es tan altamente reactivo, se ha estimado que sólo los radicales formados dentro de los 3 nm próximos al ADN pueden reaccionar con él [10].

Aunque el ADN se considera como el objetivo más importante para el daño biológico que conduce a efectos en la salud, los sitios tales como la membrana nuclear, el complejo ADN-membrana, y la membrana celular externa también pueden ser importantes para algunos efectos biológicos. La transducción de señales a partir de los fosfolípidos de membrana de células dañadas por los radicales libres y de las reacciones oxidativas es un proceso natural importante. Estas son unas series de vías bioquímicas por las cuales los efectos de la radiación ionizante pueden coincidir con los efectos de los procesos endógenos, tal como el estallido oxidativo de los macrófagos. Estos procesos pueden ser fundamentales para los efectos que se observan en las células irradiadas que se han caracterizado como "efecto bystander" y "adaptación" [9].

### 1.2.2 Tipos de lesiones al ADN

Las proporciones en las que se producen las distintas lesiones dependen básicamente de la calidad de la radiación. Para radiaciones de baja transferencia lineal de energía (Rayos X y  $\gamma$ ) las lesiones predominantes son las rupturas de simple cadena (SSB) y luego las alteraciones de bases. Mientras que para radiaciones de mayor LET ( $\alpha$ ) aumentan considerablemente las rupturas de doble cadena (DSB). Las lesiones más relevantes son las rupturas de cadenas, que pueden ser rupturas simples (SSB) o rupturas dobles (DSB). Las rupturas simples pueden sobrevenir a nivel de la unión fosfodiéster entre el fosfato y la desoxirribosa (azúcar) con más frecuencia, aunque también puede ocurrir sobre la ligadura base-desoxirribosa. Una ruptura doble es la pérdida de continuidad de dos cadenas de ADN, a niveles distantes, a menos de 3 bases nucleotídicas promedio. Se denominan homólogas si se producen a nivel del mismo par de bases complementarias. Las rupturas dobles heterólogas son las más frecuentes. También puede ocurrir alteración de bases, donde las bases pueden ser destruidas o parcialmente modificadas. Sufren sobre todo hidroxilación (por radical

hidroxilo OH) con formación de hidroperóxidos; o alteración de los azúcares, donde estos son oxidados y luego hidrolizados con liberación de la base. Otras lesiones pueden ser la formación de distintos tipos de puentes entre las cadenas (cross links) o formación de dímeros.

#### **1.2.2.1 Sitios Locales Múltiplemente Dañados**

La evidencia acumulada indica que los productos de la radiación ionizante pueden diferir de los productos de oxidación generados químicamente, en su micro distribución en lugar de en la química de las lesiones individuales [10-11-12]. Una parte de la energía de la radiación ionizante, principalmente de los electrones secundarios, se deposita en paquetes suficientes grandes como para producir grupos de radicales OH<sup>•</sup>. Debido a que los OH<sup>•</sup> tiene un alcance muy corto, y por su alta reactividad, se puede producir un conjunto de daños dentro de unos pocos pares de bases de ADN, si el clúster se genera dentro de los 3 nm del DNA.

Ward y col. [13] se han referido a este tipo de lesiones como Sitios locales múltiplemente dañados (LMDS). La probabilidad de daño en clúster o LMDS aumenta con la dosis y el LET de la radiación, pero es independiente de la tasa de dosis, ya que el resultado se deriva del paso de la pista de una única partícula [14]. Un DSB por una deposición única de energía es el ejemplo más evidente de una LMDS, pero también pueden ocurrir SSB, cross links o alteraciones de bases y azúcares [10]. Por lo tanto ambos tipos de interacciones, tanto la directa y las indirectas generadas por el radical OH<sup>•</sup> contribuyen a la complejidad de los Sitios locales múltiplemente dañados. [15]. Una segunda propiedad de la radiación ionizante que puede distinguirla de los productos de oxidación generados químicamente, es la extensa producción de radicales peroxylo, debido al daño radical inicial a moléculas distintas de ADN [16], [17]. Los radicales peroxylo producen bases oxidadas, pero no se rompe la cadena de ADN, y esto podría explicar el mayor rendimiento encontrado en bases dañadas [18].

#### **1.2.3 Mecanismos Moleculares de reparación del ADN**

Las células tienen mecanismos altamente eficientes para el reconocimiento y reparación del daño al ADN. La respuesta celular a la radiación ionizante, además de la reparación al ADN incluye otros mecanismos como la regulación del ciclo celular y de otros sistemas involucrados en la eliminación de los radicales libres que son producidos por la radiación ionizante. Por lo tanto una gran complejidad de mecanismos defensa celular se ponen en marcha en respuesta a la lesión de la radiación ionizante.

La radiación ionizante puede causar una amplia gama de daños a las bases individuales del ADN y generar SSBs y DSBs, como resultado de la destrucción de la desoxirribosa. Las bases dañadas son reparadas por mecanismos que implican la escisión y la sustitución de las bases individuales dañadas (reparación de base por escisión) o de fragmentos de oligonucleótidos más grandes (reparación por escisión de nucleótidos). Las SSBs se reparan en un proceso similar a la de reparación de base por escisión, con algunos de los mismos componentes enzimáticos. Las DSBs potencialmente implican una serie de procesos de reparación, especialmente porque los organismos requieren de la capacidad de distinguir entre las roturas causadas por el daño de aquellas asociadas con los procesos normales, tales como la recombinación, mantenimiento de los telómeros, la replicación del ADN, y el procesamiento de los genes que codifican los anticuerpos. Algunas DSBs

son reparadas simplemente por uniones de extremos en un procesos llamado unión de extremos no homólogos [9]. Otras son reparadas por el proceso llamado recombinación homóloga, en el cual las hebras rotas son reparadas por entrecruzamiento (crossing over) con una secuencia de ADN adyacente idéntica [9], esto ocurre generalmente sólo durante o después de la duplicación cromosómica y antes de la segregación de cromosomas. Los daños como DSBs, también provocan un proceso de transducción de señales que utilizan una cascada de quinasas y otras proteínas modificadoras, generándose cambios en la transcripción de genes, contribuyendo todo esto a una amplia respuesta celular al daño del ADN [9]. La reparación de SSBs ocurre rápidamente, en unos minutos después de la irradiación, a diferencia de DSBs, cuya reparación es más lenta y lleva más de una hora [19].

## Capítulo 2

---

### INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA

#### 2.1 Interacción de fotones y electrones

#### 2.2 Coeficiente de atenuación lineal, másicos totales y parciales

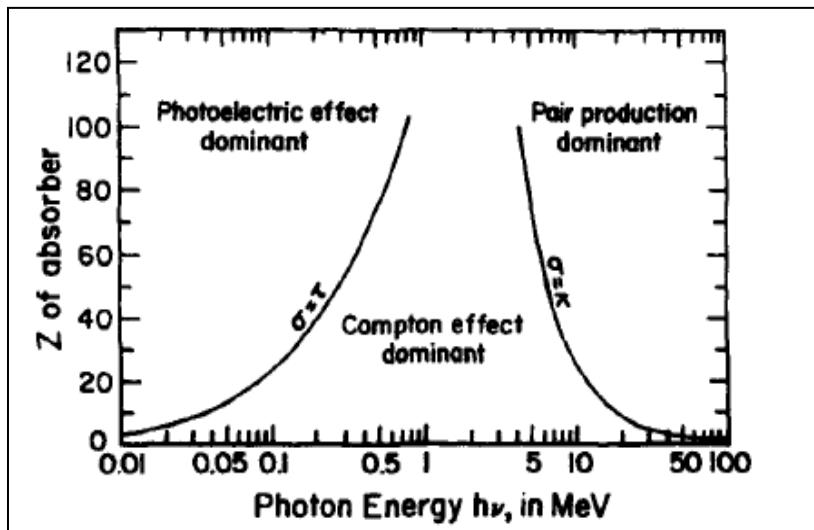
##### 2.2.1 Coeficiente de atenuación másico en compuestos químicos y mezclas

#### 2.3 Número Atómico Efectivo

##### 2.3.1 Número atómicos efectivos totales y parciales en compuestos químicos y mezclas

#### 2.1 Interacción de fotones y electrones

Los fotones pueden ionizar las moléculas indirectamente, ya que las interacciones de los fotones en el medio liberan partículas cargadas como electrones o positrones, que a su vez depositan su energía interaccionando con los electrones de los orbitales atómicos. Los fotones pueden sufrir varios tipos de interacciones con los átomos de un atenuador; la probabilidad o sección eficaz de cada interacción depende de la energía  $h\nu$  del fotón y del número atómico  $Z$  del atenuador [20].**Figura 1**



**Figura 1:** Importancia relativa de las tres principales tipos de interacciones de los rayos  $\gamma$ . Las curvas muestran los valores de número atómico  $Z$  y energía para la cual dos tipos de efectos son iguales.

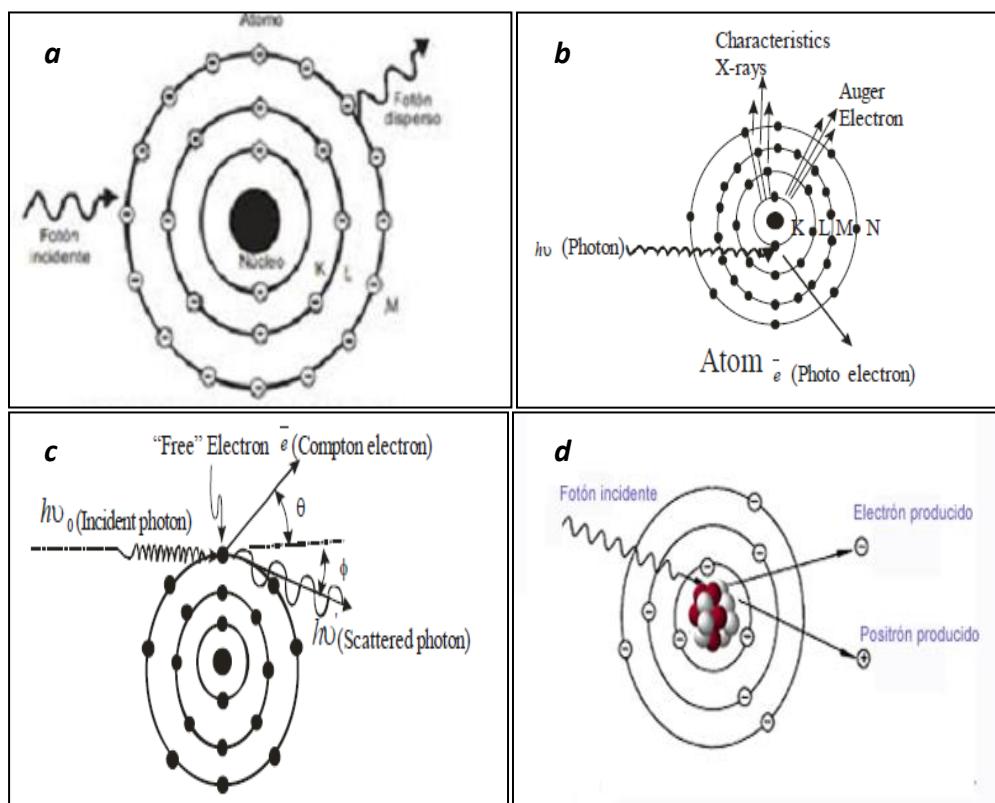
Las interacciones de los fotones con la materia, por las cuales los fotones individuales son removidos o dispersados desde el haz primario de Radiación X o  $\gamma$  son: Dispersión Rayleigh, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton y Producción de Pares Electrón - Positrón.

a). La **Dispersión Rayleigh o Dispersión Coherente**, es un proceso por el cual los fotones son dispersados por electrones atómicos ligados y en el cual los átomos no son ni ionizados ni excitados. Este proceso ocurre generalmente a bajas energías y para materiales de números atómicos altos [2]. **Figura 2a.**

b) El **Efecto Fotoeléctrico** es un proceso por el cual un fotón interacciona con los electrones internos del átomo y desaparece, siendo el electrón eyectado desde el átomo. El electrón lleva toda la energía del fotón absorbido, menos la energía de enlace del electrón al átomo. La capa K de los electrones, los cuales están fuertemente enlazados, son los más importantes para este efecto en las regiones de bajas energías. Sin embargo, si la energía del fotón cae por debajo de la energía de enlace de una capa, un electrón desde la capa no puede ser eyectado. Por lo tanto, en un gráfico de sección eficaz de efecto fotoeléctrico versus energía del fotón se observaran los “bordes de absorción” característicos. **Figura2b.** [2].

c) La **Dispersión Compton o Dispersión Incoherente** es un proceso en el cual un fotón colisiona con un electrón de un átomo, el fotón pierde algo de su energía y se desvía de su trayectoria original. El electrón con el cual colisiona el fotón debe estar libre del resto. [2].**Figura 2c.**

d) **Producción de Pares Electrón - Positrón** en este proceso un fotón de alta energía,  $h\nu \geq 1,022 \text{ MeV}$ , interactúa con el campo del un núcleo y desaparece generando un par electrón-positrón. [2].**Figura2d.**



**Figura 2:** Tipos de Interacciones de Fotones: a) Dispersión Coherente o Rayleigh, b) Efecto Fotoeléctrico, c) Dispersión incoherente o Compton, d) Producción de Pares

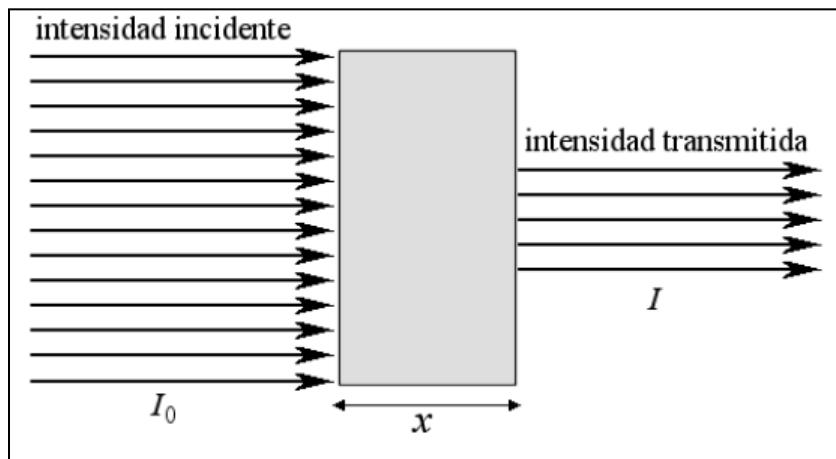
En el caso de los electrones, los de alta energía interaccionan con la materia a través de las interacciones Coulombicas, con los electrones orbitales y los núcleos atómicos. En estas interacciones, los electrones pueden perder su energía cinética (colisión inelástica), o simplemente cambiar su dirección de movimiento (colisión elástica). Típicamente, un electrón de alta energía se somete a miles de interacciones antes de llegar al descanso. Este proceso generalmente se basa en utilizar la estadística teoría de la dispersión múltiple. El tipo de interacción que un electrón sufre con un átomo depende del parámetro de impacto  $b$ , que es la distancia perpendicular desde la dirección del movimiento del electrón, antes de la interacción, al centro del átomo. El radio del átomo se denota como un parámetro  $a$ . Si  $b \gg a$ , el electrón experimenta una colisión suave con el átomo, donde una pequeña cantidad de energía se transfiere a los electrones orbitales y la dirección del movimiento del electrón cambia ligeramente. Si  $b \approx a$ , se produce una colisión dura entre el electrón y los electrones orbitales, y una gran fracción de la energía del electrón inicial se transfiere al electrón orbital. Si  $b \ll a$ , el electrón se somete a una interacción radiativa con el núcleo. En el este último caso, el electrón emite un fotón bremsstrahlung, que tiene energía entre cero y la energía cinética del electrón incidente; cuanto menor es el parámetro de impacto  $b$ , mayor será la energía del fotón bremsstrahlung. [20]

## 2.2 Coeficiente de atenuación lineal, básicos totales y parciales

La intensidad de un haz estrecho de fotones monoenergético que incide sobre una capa de material, se atenúa de acuerdo con la ley de atenuación exponencial [20]:

$$I(x) = I(0) e^{-\mu(hv, Z)x} \quad (2)$$

Donde  $I(0)$  es la intensidad original de un haz sin atenuación,  $\mu$  ( $hv$ ,  $Z$ ) es el coeficiente de atenuación lineal, el cual depende de la energía del fotón  $hv$  y el número atómico  $Z$  del material atenuador,  $x$  es el espesor del material atenuador,  $I(x)$  es la intensidad del haz atenuado, luego e atravesar un espesor  $x$  del material atenuador. **Figura 3**



**Figura 3:** Intensidad de un haz de fotones monoenergético que incide sobre una capa de material.

Como el coeficiente de atenuación lineal depende de la densidad del material atenuador, es común utilizar el coeficiente de atenuación másico  $\mu/\rho$  con unidades de  $\text{cm}^{-2}/\text{g}$ , el cual se independiza de la

densidad, el mismo se obtiene dividiendo el coeficiente de atenuación lineal por la densidad  $\rho$  del material atenuador.

$$\mu_m = \mu / \rho \quad (3)$$

Los fotones pueden sufrir varios tipos de interacciones con los átomos de un atenuador; la probabilidad o sección eficaz de cada interacción depende de la energía  $h\nu$  del fotón y en el  $Z$  número atómico del atenuador.

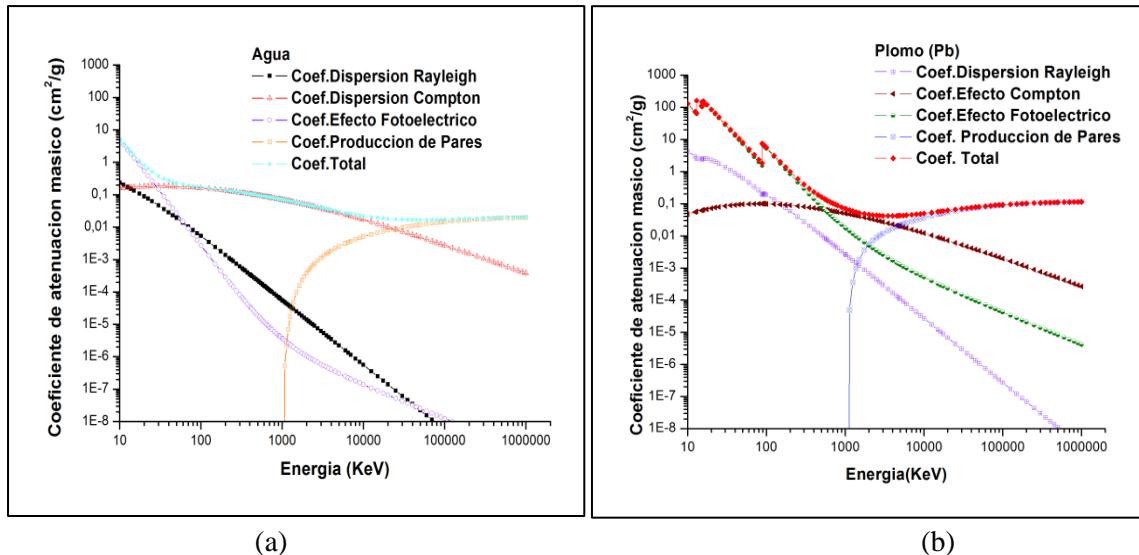
Al mismo tiempo el coeficiente de atenuación másico puede considerarse como la suma de los coeficientes de atenuación de las diversas interacciones microscópicas de fotones [21]:

$$\mu = \mu_F + \mu_R + \mu_C + \mu_{PP} \quad (4)$$

Donde  $\mu_F$  es el coeficiente de atenuación másico del efecto fotoeléctrico,  $\mu_R$  es el coeficiente de atenuación másico de la dispersión rayleigh o coherente,  $\mu_C$  es el coeficiente de atenuación másico del efecto Compton y  $\mu_{PP}$  es el coeficiente de atenuación másico de la producción de pares. Estas son las interacciones más importantes de los fotones en el rango de energía terapéutica.

En el desarrollo de esta tesis los valores de coeficientes de atenuación másicos totales y parciales se obtienen de las tablas generadas por el código Penélope, cuya metodología se explica exhaustivamente en el capítulo correspondiente.

En la **Figura 4** se muestran los coeficientes de atenuación másico total y para cada tipo de interacción en función de la energía, para el caso del agua ( $H_2O$ ) y para el caso del elemento químico plomo (Pb)



**Figura 4:** Coeficientes de atenuación másico total y para cada tipo de Interacción en función de la energía. a) Agua. b) Plomo

## 2.2.1 Coeficiente de Atenuación Másico en Compuestos Químicos y Mezclas

Cuando se trabaja con compuestos químicos o mezclas, el coeficiente de atenuación másico puede ser aproximado utilizando la "regla de la mezcla" [21], [22], [23], [24], usando los coeficientes de atenuación másico ( $\frac{\mu_i}{\rho_i}$ ) de los elementos constituyentes y la fracción en peso  $w_i$  de cada uno de ellos.

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_C = \sum_i w_i \frac{\mu_i}{\rho_i} \quad (5)$$

En el caso de un compuesto químico la fracción en peso  $w_i$  esta dada por:

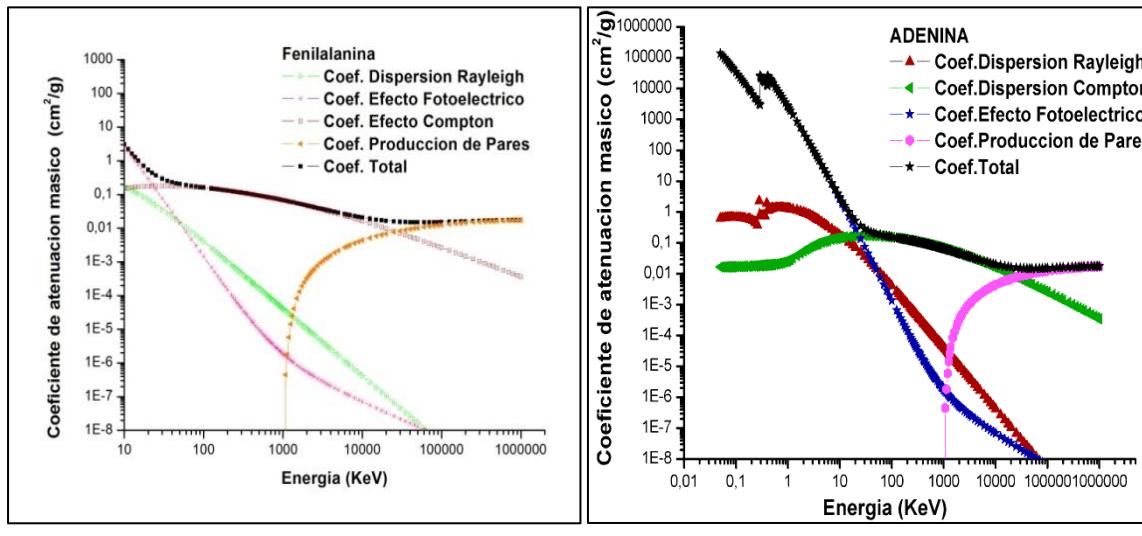
$$w_i = \frac{n_i A_i}{\sum_j n_j A_j} \quad (6)$$

Donde  $A_i$  es el peso atómico del elemento  $i$ , y  $n_i$  es el coeficiente estequeométrico en la fórmula química.

Las limitaciones de la regla de la mezcla en la ecuación 5, es que ignora los cambios en la función de onda atómica resultantes de cambios en el entorno molecular, químico o cristalino de un átomo [21]. Por encima de 10 keV. los errores por utilizar esta aproximación son menos del 2 %, pero para energías muy bajas, 10 -100 eV, pueden ocurrir errores mayores a 2%. [21-22]

Existen en bibliografía numerosos ejemplos [25],[26], [27], [28] que utilizan la regla de la mezcla para realizar los cálculos de coeficientes de atenuación másico total y parcial en mezclas y compuestos químicos y mezclas.

En las siguientes **figuras 5 a y 5 b** se muestran ejemplos de coeficiente de atenuación másico total y por tipo de interacción, para el caso del aminoácido esencial Fenilalanina ( $C_9H_{11}NO_2$ ), y para el caso de la base nitrogenada Adenina ( $C_5H_5N_5$ ).



(a)

(b)

**Figura 5:** Coeficientes de atenuación másico total y para cada tipo de Interacción en función de la energía. a) Fenilalanina. b) Adenina

### 2.3 Número Atómico Efectivo

Hine [23] señaló que cuando los fotones interaccionan con medios compuestos, un simple número atómico no puede representativo del proceso de interacción de fotones, en toda la región de energía, como en el caso de los elementos puros. En consecuencia se introduce la utilización del llamado "Número Atómico Efectivo,  $Z_{eff}$ ", el cual varía con la energía.

El cálculo del  $Z_{eff}$  puede efectuarse por dos métodos: El método Directo y El Método de Interpolación [24]. En el desarrollo de esta tesis se empleara el método directo, el cual se describe brevemente a continuación.

Para la aplicación del método directo, el procedimiento de cálculo utilizado por numerosos autores [29], [30], [31], [32], [33], [34] donde se asume que la sección eficaz molecular  $\sigma_m$  puede ser escrita en términos de una sección eficaz efectiva (promedio) por átomo  $\sigma_a$  y una sección eficaz efectiva (promedio) por electrón  $\sigma_e$ , como:

$$\sigma_m = n\sigma_a = nZ_{eff}\sigma_e \quad (7)$$

Donde  $n = \sum_i n_i$  es el número total de átomos en la molécula. La ecuación 7 puede ser considerada como la definición del número atómico efectivo. En esta definición lo que se asume es que los átomos de la molécula pueden ser reemplazados por el mismo número de átomos idénticos (promedio), teniendo cada uno  $Z_{eff}$  electrones. La sección eficaz total de fotones por molécula  $\sigma_m$ , puede ser escrita como:

$$\sigma_m = \sum_i n_i \sigma_i \quad (8)$$

Donde  $n_i$  y  $\sigma_i$  son el número de átomos y la sección eficaz atómica de los elementos constituyentes de la molécula. Utilizando las ecuaciones 7 y 8 se puede obtener:

$$\sigma_a = \frac{\sigma_m}{n} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i}{n} \quad (9)$$

$$\sigma_e = \frac{\sigma_m}{nZ_{eff}} = \frac{1}{n} \sum_i n_i \frac{\sigma_i}{Z_i} \quad (10)$$

Donde  $Z_i$  es el número atómico del elemento  $i$ , se deduce que  $Z_{eff}$  será:

$$Z_{eff} = \frac{\sigma_a}{\sigma_e} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i}{Z_i}} \quad (11)$$

Con los datos tabulados de secciones eficaces atómicas  $\sigma_a$ , se calcula  $\sigma_e$ , para luego por la ecuación 11 calcular el  $Z_{eff}$  [24].

### 2.3.1 Número atómicos efectivos totales y parciales en compuestos químicos y mezclas

Cuando los Rayos X y Gamma interactúan con medios complejos, como tejidos y aleaciones, cada uno de los diferentes procesos de interacción ponderarán al número atómico del material en forma diferente[24]. Por ello es de interés utilizar como parámetro de caracterización el número atómico efectivo de cada interacción microscópica (Rayleigh, Compton, Fotoeléctrico, Prod.de Pares) que ocurre en el rango de energía de estudio.[24], [29], [30], [31],[32], [33], [34].

Utilizando las tablas generadas con el código Penélope de los secciones eficaces atómicas parciales de cada elemento constituyente de la molécula en estudio y la fracción en peso de este elemento en la molécula, se calcula el  $Z_{\text{eff}}$  parcial para la energía de interés, utilizando el método directo [24].

Para el cálculo de número atómico efectivo total se utilizó la siguiente **fórmula 11** antes mencionada:

$$Z_{\text{eff}} = \frac{\sigma_a}{\sigma_e} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i}{Z_i}} \quad (11)$$

Donde  $\sigma_a$  es la sección eficaz (promedio) por átomo,  $\sigma_e$  es la sección eficaz (promedio) por electrones;  $n_i$ ,  $\sigma_i$  y  $Z_i$  son el número de átomos, la sección eficaz total y el número atómico del átomo  $i$ -ésimo, constituyente de la molécula, respectivamente. Los valores de  $\sigma_a$  total y  $\sigma_e$ , se calcularon utilizando la base de datos del código Penélope.

Para el cálculo de número atómico efectivo parcial  $Z^R_{\text{eff}}$  ,  $Z^{pe}_{\text{eff}}$  ,  $Z^C_{\text{eff}}$  ,  $Z^{pp}_{\text{eff}}$  (Dispersión Rayleigh ,Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton, Producción de Pares) se utilizaron las siguientes fórmulas 12, 13, 14,15:

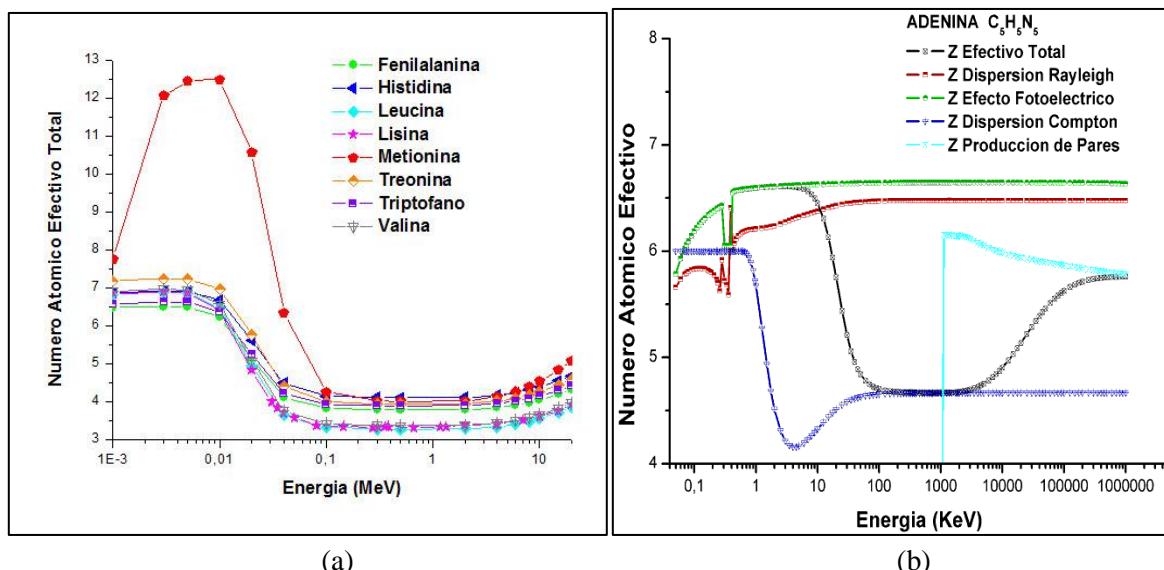
$$Z^R_{\text{eff}} = \frac{\sigma_a^R}{\sigma_e^R} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^R}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^R}{Z_i}} \quad (12)$$

$$Z^{pe}_{\text{eff}} = \frac{\sigma_a^{pe}}{\sigma_e^{pe}} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^{pe}}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^{pe}}{Z_i}} \quad (13)$$

$$Z^C_{\text{eff}} = \frac{\sigma_a^C}{\sigma_e^C} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^C}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^C}{Z_i}} \quad (14)$$

$$Z^{pp}_{\text{eff}} = \frac{\sigma_a^{pp}}{\sigma_e^{pp}} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^{pp}}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^{pp}}{Z_i}} \quad (15)$$

Donde  $n_i$ ,  $\sigma_i^R$  ,  $\sigma_i^{pe}$  ,  $\sigma_i^C$  ,  $\sigma_i^{pp}$  , y  $Z_i$  son el número del átomo, las secciones eficaces parciales y el número atómico del átomo  $i$ -ésimo, constituyente de la molécula, respectivamente. Los valores de las secciones eficaces parciales se calcularon utilizando la base de datos del código Penélope.



**Figura 6:** Número atómico efectivo total y parcial a) Aminoácidos Esenciales. b) Adenina

La **figura 6a** muestra el número atómico efectivo total para los aminoácidos esenciales: Fenilalanina ( $C_9H_{11}O_2N$ ), Histidina ( $C_6H_9O_2N_3$ ), Leucina ( $C_6H_{13}O_2N$ ), Lisina ( $C_6H_{14}O_2N_2$ ), Metionina ( $C_5H_{11}O_2NS$ ), Treonina ( $C_4H_8O_3N$ ), Triptófano ( $C_{11}H_{12}O_2N$ ), Valina ( $C_5H_{11}O_2N$ ). La **figura 6 b** muestra el número atómico efectivo total y parcial para la base puríca Adenina.

## Capítulo 3

---

### CANTIDADES DOSIMÉTRICAS

#### 3.1 Kerma

#### 3.2 Dosis Absorbida

#### 3.3 Distribución de Dosis y Porcentaje de dosis en profundidad (PDD)

En los capítulos anteriores se describió importantes cambios químicos y físicos que se producen en el medio a consecuencia de la absorción de radiación ionizante. Sólo la energía absorbida en una masa definida de un medio puede dar lugar a cambios químicos, éstos son utilizados por la física médica para el tratamiento de diversas enfermedades, en especial el cáncer. De allí que es importante caracterizar esta energía absorbida con cantidades dosimétricas específicas.

#### 3.1 Kerma

La cantidad llamada Kerma fue introducida para describir la interacción inicial de la radiación con la materia, que es la abreviación en inglés de Kinetic Released in the Medium: energía cinética liberada en el medio [35].

$$\text{Kerma; } K = \frac{d\bar{E}_{tr}}{dm} \left[ \frac{\text{energía}}{\text{masa}} \right] \quad (16)$$

Donde  $d\bar{E}_{tr}$  es la energía cinética transferida desde los fotones a los electrones en un volumen elemental cuya masa es  $dm$ . La unidad de Kerma es Joules por kilogramo. Es la cantidad que directamente conecta la descripción de un haz de radiación con sus efectos.

#### 3.2 Dosis Absorbida

La cantidad dosis absorbida se ha definido para describir la cantidad de radiación de todos tipos de radiación ionizante, incluyendo partículas cargadas y no cargadas, todos los materiales, particularmente tejidos y todas las energías. La dosis absorbida es una medida de los efectos biológicamente significativos producidos por la radiación ionizante. [35]

**La dosis absorbida es definida como la energía absorbida por unidad de masa desde cualquier tipo de radiación ionizante en cualquier target. [35] La unidad de dosis absorbida,  $\text{J kg}^{-1}$ , es llamada Gray (Gy). La unidad más antigua, el rad, es definido como  $100 \text{ erg g}^{-1}$ . Se deduce que:**

$$1\text{ Gy} \equiv \frac{1\text{ J}}{\text{kg}} = \frac{10^7 \text{ erg}}{10^3 \text{ g}} = 10^4 \frac{\text{erg}}{\text{g}} = 100 \text{ rad.} \quad (17)$$

En el concepto de dosis absorbida se refiere a la dosis total, sin embargo la dosis se puede dividir en dosis primaria: que es la energía impartida por unidad de masa desde partículas cargadas puestas en movimiento por fotones que interactúan con el medio por primera vez. [36], [37]; y dosis secundaria: es la energía impartida por unidad de masa desde partículas cargadas puestas en

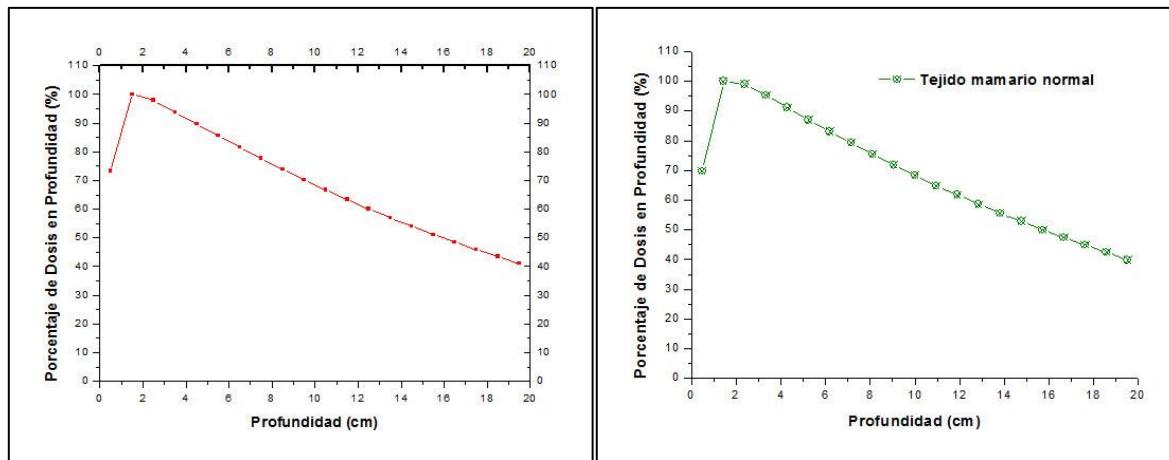
movimiento por fotones que interactúan con el medio más de una vez y desde fotones creados en el medio por bremsstrahlung y aniquilación.[36]

### 3.3 Distribución de Dosis y Porcentaje de Dosis en Profundidad (PDD)

Las características de la penetración de un haz de radiación en la materia, o sea la forma como se distribuye la radiación con la profundidad, no sólo depende de la distancia de la fuente de radiación a la superficie del medio, sino que además, el haz sufre atenuación y dispersión en el medio irradiado, por lo tanto dependerá también de los mecanismos de interacción de los fotones y de los electrones liberados en el medio.

La medida de la distribución de la dosis en profundidad es muy importante para lograr una caracterización precisa la dosis absorbida en el medio de interés, y es trascendental para la aplicación óptima de la radioterapia. Para ello se realizan mediciones de dosis en condiciones específicas de referencia [38], en fantomas de agua; que luego por medio de funciones específicas se correlacionarán estos valores medidos en condiciones de referencias, con la dosis absorbida en cualquier condición y posición dentro del volumen irradiado del paciente.

Una distribución típica de dosis en profundidad sobre el eje central del campo, para un haz de fotones de 6 MeV., incidiendo sobre un fantoma de agua que simula a un paciente se muestra en la **Figura 7a**. También en la **Figura 7b** se muestra una curva de porcentaje de dosis en profundidad para el caso del tejido mamario normal. En ambas curvas se pueden identificar diferentes puntos y regiones de interés. El haz ingresa al fantoma donde deposita una dosis superficial, luego, la dosis crece rápidamente alcanzando un valor máximo a la profundidad  $Z_{\max}$  y luego disminuye exponencialmente.



**Figura 7:a)** Porcentaje de dosis en profundidad en agua. **b)** Porcentaje de dosis en profundidad en Tejido mamario normal

Esta curva de porcentaje de dosis en profundidad generalmente se mide para varios tamaños de campo, desde campos muy pequeños de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  hasta  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ . La distribución de dosis en profundidad en el fantoma o en el paciente se normaliza a  $D_{\max} = 100\%$ , o sea la dosis máxima a una determinada profundidad  $Z_{\max}$ . A su vez el porcentaje de dosis en profundidad depende de varios parámetros, la profundidad del fantoma, el tamaño de campo, la distancia entre la fuente y la

superficie del fantoma (SSD) y la energía del haz de fotones ( $h\nu$ ). El Porcentaje de dosis en profundidad se puede dividir en **primario**: es la dosis depositada debido a las partículas cargadas puestas en movimiento por fotones que interactúan con el medio por primera vez.[36], [37]; y **secundario**: es decir la dosis depositada por las partículas cargadas puestas en movimiento por fotones que interactúan con el medio más de una vez y desde fotones creados en el medio por bremsstrahlung y aniquilación.[36]

## **Capítulo 4**

---

### **CÓDIGO PENELOPE**

#### **4.1 Introducción**

#### **4.2 Pengeom**

#### **4.3 Materiales**

#### **4.4 Programas Principales**

##### **4.4.1 Programa Penslab**

##### **4.4.2 Programa Pencyl**

##### **4.4.3 Programa Penmain**

#### **4.1 Introducción**

El método Monte Carlo [39] es ampliamente utilizado para resolver problemas complejos de física y matemática, particularmente aquellos que involucran múltiples variables independientes, donde los métodos numéricos más convencionales exigen cantidades enormes de memoria y tiempo de cálculo computacional.

PENELOPE [40], [41], [42], es un acrónimo de penetración y pérdida de energía de positrones y electrones, es un paquete general de simulación Monte Carlo, que describe el transporte de electrones, fotones y positrones en cualquier material y para un rango de energía de 50 eV a 1 GeV. PENELOPE, esta codificado en FORTRAN 77, es un software gratuito y de código abierto. Se desarrolla activamente en la Universidad de Barcelona y distribuido por la Agencia de Energía Nuclear [43].

PENELOPE utiliza la simulación detallada para el transporte de fotones y un esquema mixto para los electrones y positrones. Contrariamente a la mayoría de los otros códigos de Monte Carlo, simulación mixta es consistentemente empleada para todos los mecanismos de interacción, es decir, inelásticos, elásticos, y colisiones radiativas. El algoritmo de transporte es controlado por un conjunto de parámetros definidos por el usuario: el valor de corte para la energía de eventos inelásticos duros (WCC) y eventos que involucran la radiación de frenado, bremsstrahlung (WCR), la máxima longitud de paso permitido (DSmax), son los parámetros C1 y C2, los cuales limitan la desviación angular promedio y el promedio de energía máxima perdida, respectivamente, entre eventos elásticos duros consecutivos. Si estos parámetros se ajustan a cero, PENELOPE realiza eficazmente una simulación detallada del transporte de partículas cargadas. Una excepción se hace para el tratamiento de la radiación de frenado (Bremsstrahlung). Debido a que la sección eficaz diferencial diverge para pérdida de energía cero, el valor mínimo de corte para eventos radiativos se establece en 10 eV. Una simulación estricta de colisión por colisión se puede realizar mediante la introducción de un valor negativo de WCR. En este caso, la emisión de fotones originados como

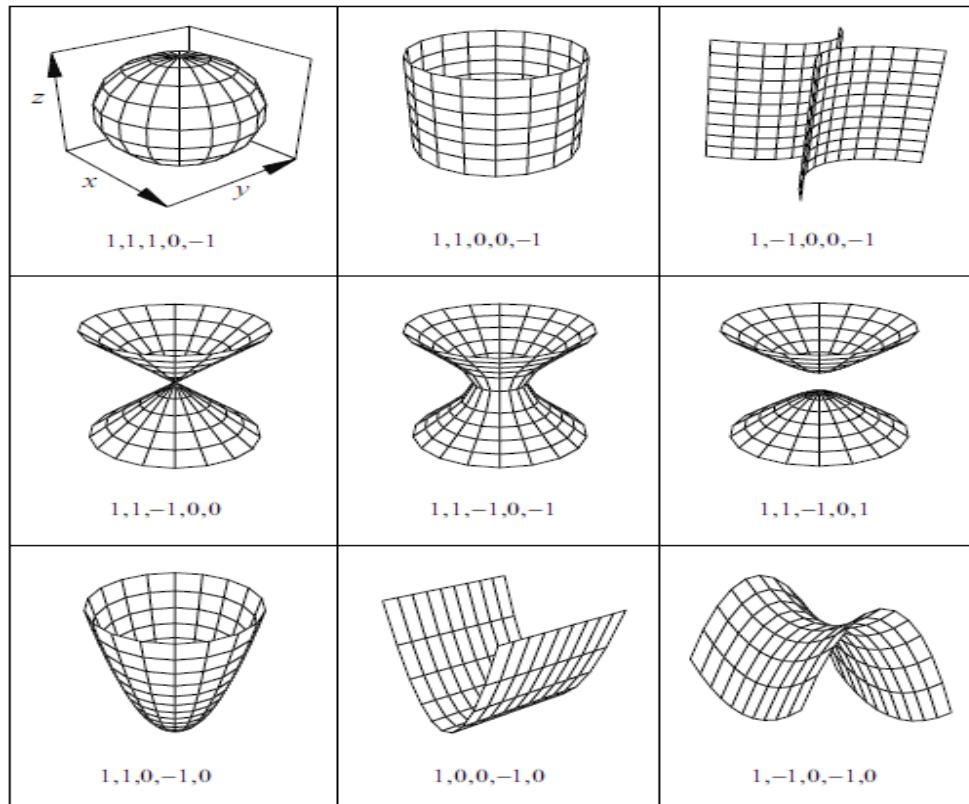
radiación de frenado con energía menor a 10 eV se tiene en cuenta y todos los eventos restantes son simulados en forma detallada.

#### 4.2 Pengeom

Las subrutinas de la geometría estándar utilizado en las simulaciones de Penélope se encuentran en el paquete PENGEOOM. Este paquete se distribuye con PENELOPE, PENGEOOM implementa un modelo de geometría sólida constructiva, en el cual los objetos son definidos por el volumen encerrado entre un conjunto de superficies cuádricas. La geometría PENGEOOM se codifica en un archivo de texto mediante una sintaxis intuitiva que se describe en el Capítulo 5 del manual de Penélope [40]. Para cada cuerpo incluido en el universo de simulación, el archivo de geometría contiene la siguiente información: la ecuación de las superficies cuádricas que limitan el objeto, sus indicadores secundarios (es decir, si el objeto está en el lado positivo o negativo de la cuádrica) y una lista de otros objetos situados en su interior (si existe). Para facilitar la definición de la geometría, cada superficie cuádrica se puede especificar a través de su ecuación implícita o por medio de su forma reducida, que define la forma de la superficie, ver Figura 8, y unas pocas transformaciones geométricas simples. Una cuádrica reducida se define por la expresión:

$$Fr(x; y; z) = I_1x^2 + I_2y^2 + I_3z^2 + I_4x + I_5y = 0 \quad (18)$$

Donde los índices  $I_1$  al  $I_5$  pueden tomar valores -1, 0 o 1. Las cuádricas reducidas posibles se dan en la figura 9.



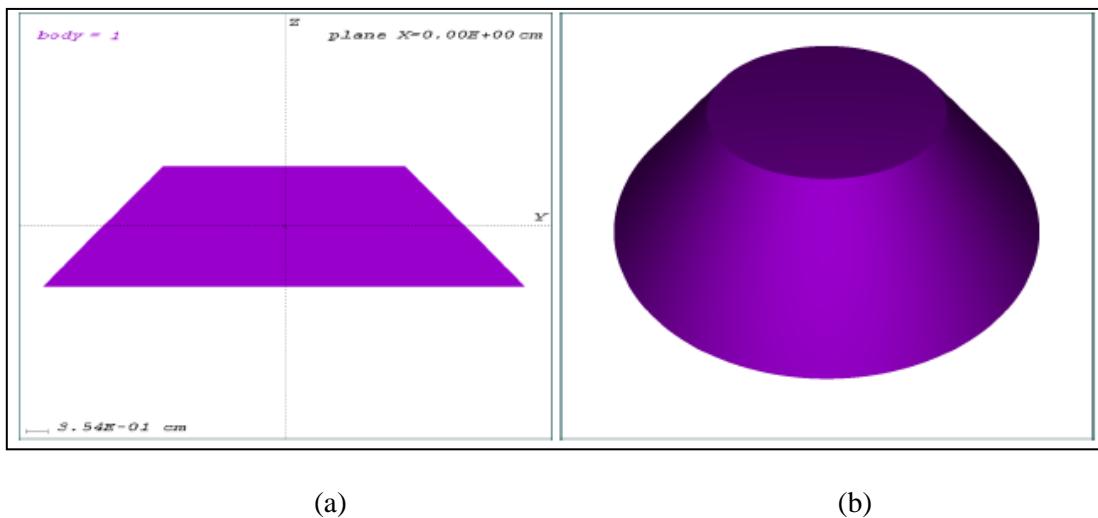
**Figura 8:** Superficies Cuádricas reducidas no planas y sus índices. [40].

**Figura 9:** Cuádricas Reducidas [40].

En la **figura 10** se presenta un ejemplo de archivo de geometría, se describe un objeto como la intersección de los volúmenes limitados por un cono (que se define en forma reducida) y un par de planos paralelos (en forma implícita).

**Figura 10:** Archivo de geometría que describe un objeto como el volumen contenido entre un cono y un par de planos paralelos. [40].

El paquete de PENELOPE proporciona dos herramientas de software, el gview2D y el gview3D [40], para visualizar la geometría de la cuádrica, en dos y tres dimensiones, respectivamente. Estos programas emplean las rutinas PENGEO y, por tanto, se puede utilizar para comprobar que los objetos se hayan definido correctamente. **Figura 11** muestra dos visualizaciones del objeto definido en el archivo de geometría descripto en la **Figura 10**.



(a)

(b)

**Figura 11:** Visualización de un cono truncado a través de el gview2D (a) y el gview3D (b) [40].

### 4.3 Materiales

PENELOPE lee la información física que requiere del material (tablas de propiedades físicas, las secciones transversales de interacción, los datos de relajación, etc) a partir de los datos de entrada del archivo material. El archivo de datos de materiales se crea por medio del programa auxiliar MATERIAL, que extrae los datos de la base de datos de interacción atómica. La información básica sobre el material considerado es suministrada por el usuario desde el teclado, en respuesta a los mensajes del programa. La información requerida es la siguiente: 1) la composición química (es decir, los elementos presentes y el índice estequeométrico de cada uno de los elementos 2) densidad 3) energía de excitación promedio, etc.

El programa consta de un conjunto de 280 materiales preparados, conformado por los elementos de la tabla periódica, compuestos y mezclas, **Figura 12**. Para los compuestos y mezclas, la aproximación de adición se adoptó para definir las secciones transversales del material, es decir, la sección eficaz molecular correspondiente se fija igual a la suma de las secciones transversales atómicas, ponderados con el índice estequeométrico del elemento. Las aleaciones y mezclas son tratados como compuestos, con índices estequeométrico iguales o proporcionales al número de átomos por ciento de los elementos, como se detalla en el Capítulo 6 del manual de Penélope [40].

```
*** ELEMENTS (id. number = atomic number):
 1 Hydrogen          34 Selenium          67 Holmium
 2 Helium            35 Bromine           68 Erbium
 3 Lithium           36 Krypton            69 Thulium
 4 Beryllium         37 Rubidium          70 Ytterbium
 5 Boron             38 Strontium         71 Lutetium
 6 Amorphous carbon 39 Yttrium           72 Hafnium
 7 Nitrogen          40 Zirconium          73 Tantalum
 8 Oxygen             41 Niobium           74 Tungsten
 9 Fluorine          42 Molybdenum        75 Rhenium
10 Neon              43 Technetium        76 Osmium
11 Sodium            44 Ruthenium         77 Iridium
12 Magnesium         45 Rhodium           78 Platinum
13 Aluminum          46 Palladium          79 Gold
14 Silicon            47 Silver             80 Mercury
15 Phosphorus        48 Cadmium           81 Thallium
16 Sulfur             49 Indium            82 Lead
17 Chlorine          50 Tin               83 Bismuth
18 Argon              51 Antimony          84 Polonium
19 Potassium          52 Tellurium          85 Astatine
20 Calcium            53 Iodine             86 Radon
21 Scandium           54 Xenon            87 Francium
22 Titanium           55 Cesium            88 Radium
23 Vanadium           56 Barium            89 Actinium
24 Chromium           57 Lanthanum         90 Thorium
25 Manganese          58 Cerium            91 Protactinium
26 Iron               59 Praseodymium      92 Uranium
27 Cobalt             60 Neodymium          93 Neptunium
28 Nickel             61 Promethium         94 Plutonium
29 Copper             62 Samarium          95 Americium
30 Zinc               63 Europium          96 Curium
31 Gallium            64 Gadolinium        97 Berkelium
32 Germanium          65 Terbium           98 Californium
33 Arsenic            66 Dysprosium        99 Einsteinium

*** COMPOUNDS AND MIXTURES (in alphabetical order):
100 Acetone
101 Acetylene
102 Adenine
103 Adipose tissue (ICRP)
104 Air, dry (near sea level)
105 Alanine
106 Aluminum oxide
107 Amber
108 Ammonia
109 Aniline
110 Anthracene
111 B-100 bone-equivalent plastic
112 Bakelite
113 Barium fluoride
114 Barium sulfate
115 Benzene
```

**Figura 12:** Elementos y algunos de los compuestos y mezclas que PENELOPE [40].

#### 4.4 Programas Principales

PENELOPE incluye tres ejemplos de programas principales: penslab (que simula el transporte de electrón-fotón en un slab), pencyl (para el transporte en geometrías cilíndricas), y penmain (para geometrías cuádricas genéricas). En estos ejemplos, se supone que un solo tipo de partículas se emite desde la fuente de radiación. Los programas pueden utilizar fuentes de partículas con espectros de energía continuos o discretos. Los tres programas principales operan de manera similar. Todos leen datos desde su archivo de entrada correspondiente y los resultados de registran

en archivos de salida con nombres y números característicos, como se detalla en el Capítulo 6 del manual de Penélope [40].

#### **4.4.1 Programa Penslab**

El programa penslab simula lluvias de electrones / fotones dentro de un bloque de material .Se utiliza para la simulación de geometrías más simple y por lo tanto los tiempos de cálculos son más rápidos.

El bloque de material está limitado por los planos  $Z = 0$  y  $Z = t$ , el espesor. La extensión lateral del bloque se supone que es infinito, es decir, mucho mayor que el rango máximo de las partículas. Las partículas primarias de una especie dada, se emite desde una fuente puntual, ya sea con energía fija  $E_0$  o con un espectro de energía especificado.

El programa penslab genera información detallada sobre muchas cantidades y distribuciones de interés físico. Los archivos de salida contienen un informe auto-explicativo de los resultados de la simulación, que incluye: (i) los resultados globales, tales como fracciones de partículas primarias que se transmiten, retro dispersadas y absorbidas, y una serie de cantidades medias (longitud de la trayectoria dentro de la muestra, el número de eventos de cada tipo por partícula, energía, dirección y desplazamiento lateral de las partículas que salen de la muestra, etc.) La distribución de energía de las partículas primarias transmitidas y retro dispersadas. Distribución angular de las partículas transmitidas y retro dispersadas. Distribución de dosis en profundidad. Distribución de la carga depositada en profundidad. Distribución de energía depositada en el bloque, etc. [40].

#### **4.4.2 Programa Pencyl**

El programa pencyl simula el transporte de electrones y fotones en estructuras de varias capas cilíndricas. El sistema consiste en una o varias capas de espesores dados. Cada capa contiene un número de anillos concéntricos homogéneos de composiciones dadas y radios (y espesor igual a la de la capa). Las capas son perpendiculares al eje z y el centro de los anillos en cada capa está especificado dando su coordenadas x e y. Cuando todos los centros están en el eje z, la estructura geométrica es simétrica bajo rotaciones alrededor del eje z.

Partículas primarias de un tipo dado, se emite desde el volumen activo de la fuente, ya sea con energía fija  $E_0$  o con un espectro de energía .La dirección inicial de la partícula primaria es muestreada uniformemente dentro de un cono El programa puede simular dos tipos de fuentes diferentes: a) Un punto externo o el volumen (cilindro) de origen homogéneo, definido por separado a partir de la geometría del sistema material, con su centro en el punto  $(x_0, y_0, z_0)$ .b) Un conjunto de fuentes internas repartidas en cuerpos especificados (cilindros o anillos), cada uno con una densidad uniforme de la actividad (número de emisiones por unidad de volumen

El programa pencyl ofrece información detallada sobre el transporte y la deposición de la energía, que incluye la distribución de energía y angular de las partículas emergentes, la distribución de la dosis en profundidad, la profundidad de distribución de carga depositada, las distribuciones de energía depositada en los materiales seleccionados y la dosis 2D) y distribuciones de carga depositada en los cuerpos seleccionados (cilindros). [40].

#### **4.4.3 Programa Penmain**

Este es un programa genérico principal que lleva a cabo simulaciones de electrón-fotón de transporte en las estructuras de materiales complejos. La geometría sistema se describe por medio del Pengeom, que es capaz de manejar geometrías complicadas .La operación de penmain está completamente controlado desde un archivo de datos de entrada.

En el modo predeterminado, penmain asume que las partículas primarias de una especie dada son emitida desde una fuente puntual, en una determinada posición,  $r0 = (x0; y0; z0)$ , ya sea con una energía especificada o con un espectro de energía .La dirección inicial de las partículas primarias se muestrea uniformemente dentro de un cono. Alternativamente, el programa puede leer las variables del estado inicial de las partículas primarias, a partir de archivos de espacio de fases pre-calculados. Esta opción es útil para dividir la simulación de problemas complejos en varias etapas consecutivas y la reducir el tiempo de cálculo.

Penmain proporciona resultados globales de simulación, tales como la distribución de energía y angular de las partículas que se desprenden del sistema de materiales, la energía media depositada en cada cuerpo, etc .Para generar una información más específica, el usuario puede definir los detectores de impacto y detectores de deposición de energía. Cada detector consiste en conjunto de cuerpos activos (no vacíos), los cuales deben haber sido definidos como parte de la geometría. El espectro de salida de un detector de impacto es la distribución de energía de las partículas que entró en cualquiera de los organismos activos procedentes de un cuerpo que no está activo (es decir, que no forman parte del detector). Opcionalmente, para cada detector de impacto, el programa puede generar un archivo de espacio-fase donde las variables de estado de las partículas en la entrada del detector son grabadas. El espectro de salida de un detector de energía-deposición es la distribución de energía absorbida en los cuerpos activos. [40].

## **Capítulo 5**

---

### **MATERIALES Y METODOS**

#### **5.1 SIMULACIONES EN AGUA**

*5.1.1 Validación del Código PENELOPE*

*5.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria*

#### **5.2 SIMULACIONES CON ALEACIONES**

*5.2.1 Compensadores y Técnica IMRT*

##### **5.2.2 Aleaciones de Plomo**

*5.2.2.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend*

*5.2.2.2 Curvas de Isodosis utilizando Distintas Aleaciones de Plomo*

*5.2.2.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend<sup>TM</sup> o Lipowitz*

*5.2.2.3.1 Archivo de Espacio de Fase y Modificaciones en el código Penélope*

*5.2.2.3.2 Simulaciones*

##### **5.2.3 Aleaciones de Cu: Latón o Brass**

*5.2.3.1 Validación de la Aleación Latón o Brass*

*5.2.3.1.1 Montaje Experimental*

*5.2.3.1.2 Simulaciones*

*5.2.3.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass*

*5.2.3.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD*

#### **5.3 SIMULACIONES CON TEJIDOS**

*5.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos*

*5.3.2 Simulaciones con Espectro de 6MV*

*5.3.3 Simulaciones con Espectro de 140 KeV*

#### **5.4 COEFICIENTE DE ATENUACION**

*5.4.1 Validación del cálculo con el código PENELOPE*

*5.4.2 Aleaciones*

*5.4.3 Aminoácidos*

#### **5.4.4 Bases Nitrogenadas**

#### **5.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno**

### **5.5 NUMERO ATOMICO EFECTIVO**

#### **5.5.1 Aleaciones**

#### **5.5.2 Aminoácidos**

#### **5.5.3 Bases Nitrogenadas**

#### **5.5.4 Tejido Mamario Sano y Maligno**

### **5.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL**

#### **5.6.1 Obtención de la Muestra de ADN**

#### **5.6.2 Electroforesis del ADN en gel de agarosa**

##### **5.6.2.1 Preparación del gel de agarosa**

##### **5.6.2.2 Electroforesis**

#### **5.6.3 Selección de la Enzima de Restricción**

##### **5.6.3.1 Electroforesis**

#### **5.6.4 Experimentos de Irradiación**

##### **5.6.4.1 Linealización de la muestra**

##### **5.6.4.2 Irradiación – Electroforesis**

### **5.1 SIMULACIONES EN AGUA**

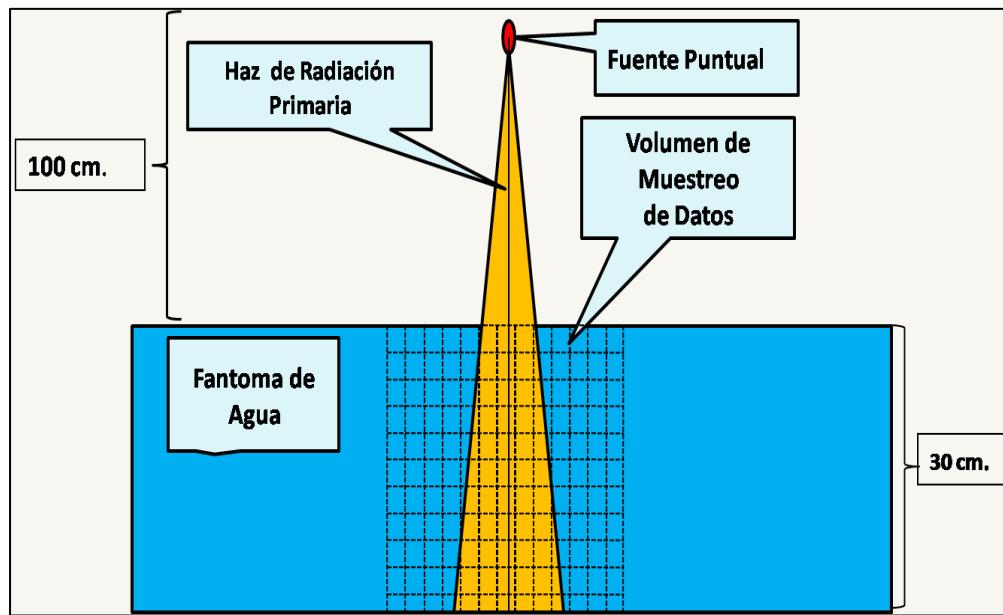
#### **5.1.1 Validación del Código PENELOPE**

Para la validación del código PENELOPE [40] se calcularon dosis totales absolutas, porcentajes de dosis en profundidad (PDD), ambas a lo largo del eje central del fantoma de agua, y conjuntamente se calculó el perfil de dosis total a 10 cm de profundidad del fantoma.

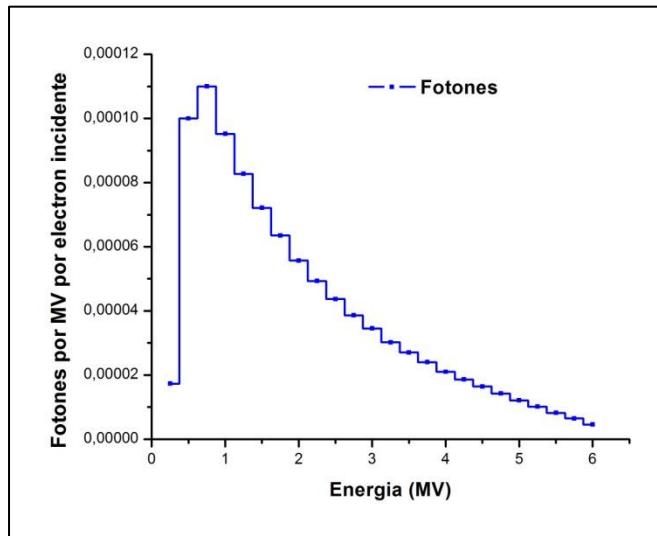
Para calcular los porcentajes de dosis en profundidad (PDD), se realiza la normalización de los valores de dosis absolutas, con respecto a la dosis máxima obtenida, en este caso en particular la dosis máxima absoluta se encuentra a 1,5 cm de profundidad del fantoma, donde el valor de PDD es del 100%.

Para las simulaciones de validación, se utilizó la geometría que corresponde a las condiciones de referencias [38], como muestra la **Figura 13**, siendo las condiciones de referencias las siguientes: el haz de radiación utilizado consiste en una fuente puntual de fotones de 6 MV ubicada a 100 cm. de la superficie del fantoma de agua. Utilizando un campo cuadrado de 10x10cm<sup>2</sup>. El espectro incidente utilizado se obtuvo a partir de los datos publicados por [44] cuya distribución de observa en la **Figura 14**. Entre la fuente de fotones de 6MV y el fantoma de agua, se llenó con aire

húmedo, siendo el fantoma de agua utilizado infinito en ambos laterales y con 30 cm de profundidad.



**Figura 13:** Geometría utilizada para la simulación de campo abierto.



**Figura14:** Espectro de fotones incidente utilizado en las simulaciones [44].

El tamaño de voxel usado en la simulación fue de 0.5 cm x 0.5cm x 0.3cm en x, y, z respectivamente. Se simularon un total de  $1.0 \times 10^8$  historias para el campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Los cálculos del algoritmo son controlados por cuatro parámetros de seguimiento, C1, C2, Wcc y Wcr. Donde C1y C2 se refieren a las colisiones elásticas, C1 proporciona una medida de la desviación angular media debido a colisiones elásticas duras; C2 determina la pérdida de energía máxima fraccional entre eventos elásticas duros. Los valores de corte de energías Wcc y Wcr tienen efectos

sobre la distribución de energía simulada [45]. El conjunto de parámetros de seguimiento usados para la validación fueron:  $Eabs1 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $Eabs2 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $Eabs3 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $C1 = 0.07$ ; y  $Wcc = 1.0 \times 10^5$  eV y  $Wcr = 1.0 \times 10^4$  eV. [45].

Los valores de dosis absolutas totales, de porcentajes de dosis en profundidad (PDD) y el perfil de dosis total obtenidos en la simulación fueron contrastados con valores de dosis totales absolutas, de porcentajes de dosis en profundidad y perfil de dosis total medidas experimentalmente, cuyas mediciones fueron realizadas en iguales condiciones a las simuladas, utilizando un haz de fotones de 6 MV de energía, generado por un acelerador lineal Elekta Precise -SL-18. Los perfiles obtenidos, irradiando 100 UM (unidades monitor) [38], fueron registrados para un campo abierto de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  de agua, utilizando un Scanditronix RFA200, un maniquí de agua automático a  $SSD = 100 \text{ cm}$  (distancia fuente superficie). **Figura 15**



**Figura 15:** Maniquí de agua automático, Scanditronix™ RFA200

### 5.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria

Con el fin de modelizar el proceso de deposición de energía de un haz de fotones en agua; se simularon campos abiertos de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  a  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ , utilizando una fuente puntual de fotones de 6 MeV ubicada a 100 cm de la superficie del fantoma, empleando la geometría descripta en la **figura 13**, y el espectro de fotones incidente publicado por [44]. Se calcularon valores de dosis total absoluta depositada en el eje central Z, para todos los tamaños de campo señalados. El conjunto de parámetros de seguimiento usados fueron:  $Eabs1 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $Eabs2 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $Eabs3 = 1.0 \times 10^4$  eV;  $C1 = 0.07$ ; y  $Wcc = 1.0 \times 10^5$  eV y  $Wcr = 1.0 \times 10^4$  eV.

Teniendo en cuenta los conceptos de Dosis Total, Primaria y Secundaria o Dispersa según [36-37] y el concepto de campo cero [46], donde se considera a la dosis primaria como el caso particular de la dosis total, cuando la dosis dispersa ha sido eliminada del fantoma por extrapolación de la dosis total a radio cero, se realizó la separación de la dosis total en dosis primaria y dosis dispersa siguiendo el siguiente procedimiento:

- Determinación de dosis primaria:** Se graficaron los valores de dosis total absoluta a 10 cm de profundidad en el eje central Z, de cada tamaño de campo, en función de cada tamaño de campo y se realizó la extrapolación de la curva de dosis en el eje, para hallar la **dosis de campo cero**.

- b) **Calculo de Dosis Dispersa:** Para el cálculo de la dosis dispersa en el eje se aplican las fórmulas 19 y 20 ,teniendo en cuenta que la componente de radiación dispersa de la dosis en profundidad puede calcularse separadamente de la componente primaria, la cual es independiente del tamaño y forma del campo [46].

$$D(s, x) = D(0, x) + SD(s, x) \quad (19)$$

$$SD(s, x) = D(s, x) - D(0, x) \quad (20)$$

Donde  $s$  es la superficie del campo y  $x$  es la profundidad de medida,  $D(s, x)$  que es la dosis absoluta a la profundidad  $x$ .  $SD(s, x)$  es la dosis dispersa a la profundidad  $x$ , en el eje;  $D(0, x)$  se refiere a la dosis primaria a campo cero y profundidad  $x$ .

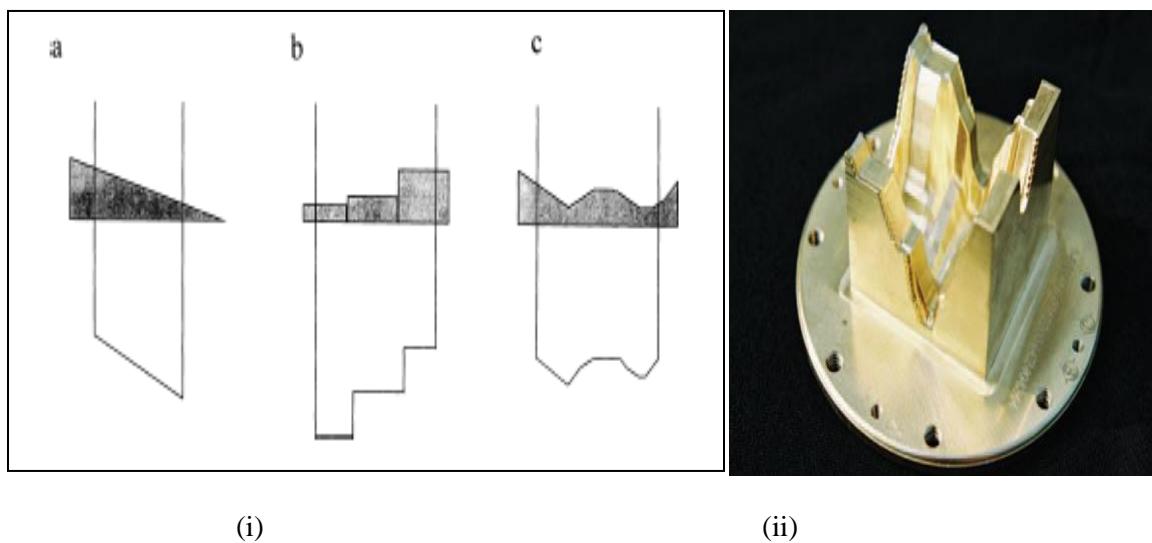
Utilizando estas formulas y con los valores simulados de dosis total a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo y la dosis de campo cero calculada por extrapolación, se obtienen los valores de dosis dispersa a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo simulado, realizando la resta de la dosis primaria o dosis a campo cero obtenida por extrapolación, a cada valor de dosis total a 10 cm de profundidad.

## 5.2 SIMULACIONES CON ALEACIONES

### 5.2.1 Compensadores y Técnica IMRT

La radioterapia tiene por objetivo concentrar la dosis en el tumor y a su vez disminuirla en el tejido normal. En la actualidad se utiliza la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que es una forma especial de radioterapia conformacional (CFRT) [47]. En IMRT se modifica el haz incidente para obtener un haz heterogéneo, y de esta manera se modula la fluencia haciendo que la intensidad de esta sea variable en toda la sección del haz. Obteniéndose una determinada distribución de dosis, donde se reduce al máximo la dosis en los órganos críticos sanos circundantes y a su vez se producen gradientes altos en la zona tumoral. [48][49]

Una de las formas de lograr la modificación del haz incidente en IMRT es utilizando compensadores físicos, que son bloques metálicos con superficies irregulares **Figura 16(i)** que pueden ser construidos con aleaciones de Pb o Cu. Con el uso de estos compensadores se logra modificar el haz produciendo una intensidad modulada, como se ejemplifica en la **Figura 16(ii)**, donde se ilustra que se puede utilizar cuñas, bloques o compensadores irregulares para lograr una intensidad modulada del haz de radiación.



**Figura16:** i) Compensador de Brass. ii) Producción de intensidad modulada del haz por medio de cuñas (a), bloques (b) y compensadores irregulares(c)

Un proceso importante implicado en la atenuación de un haz de fotones que pasa a través de un compensador estático es el cambio en la distribución de la energía de los fotones, es decir, el cambio en el espectro de energía del haz, el llamado endurecimiento del haz. Por lo tanto, es necesaria la determinación de estos cambios cada vez que se utiliza un algoritmo de cálculo y podría, en principio, utilizarse para mejorar la precisión dosimétrica de tal algoritmo.

Una forma de abordar el problema de conocer el espectro de energía del haz de fotones incidente sobre la superficie del medio material, habiendo pasado previamente a través de un compensador estático es con simulaciones; para lo cual el dato esencial es conocer el espectro incidente. En general, los espectros incidente utilizados son de literatura [44], [50], [51], y, aunque algunos pueden contener inexactitudes o ser incompletos, son suficientes para caracterizar los cambios de espectro, por comparación del espectro de entrada vs el espectro de transmisión después de atravesar el compensador.

Con el propósito de estudiar, mediante simulaciones con el código PENELOPE [40], los cambios experimentados en el espectro de energía de un haz de fotones cuando atraviesa un compensador, mediante el análisis de la atenuación del haz principal y la importancia de cada uno de los procesos microscópicos fundamentales; se efectuaron simulaciones utilizando compensadores construidos con aleaciones de Plomo o con aleaciones de Cobre.

### 5.2.2 Aleaciones de Plomo

#### 5.2.2.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend

Se realizó la validación del material Cerrobend <sup>TM</sup> o Lipowitz, ya que es la aleación de Plomo que generalmente se toma como referencia. Para ello se simuló la atenuación de un haz de fotones monoenergético para las energías comprendidas entre 0.25 a 6 MV, en un compensador de Lipowitz's de 5 cm. de espesor. Se ubicó el compensador de manera tal que su superficie superior se encuentra 65 cm de la fuente, cubriendo todo el campo de radiación. Utilizando la geometría de la **Figura 17**. Calculándose el coeficiente de atenuación lineal para cada energía simulada .Los resultados obtenidos de las simulaciones fueron comparados con los resultados teóricos de [52].

### 5.2.2.2 Curvas de Isodosis utilizando distintas Aleaciones de Plomo

Aunque la aleación de referencia utilizada para construir los atenuadores es el Cerrobend™ o Lipowitz, existen otras aleaciones de plomo similares disponibles comercialmente como Rose, Wood, Newton y Darcer, que se utilizan comúnmente en radioterapia, y presentan las siguientes características:

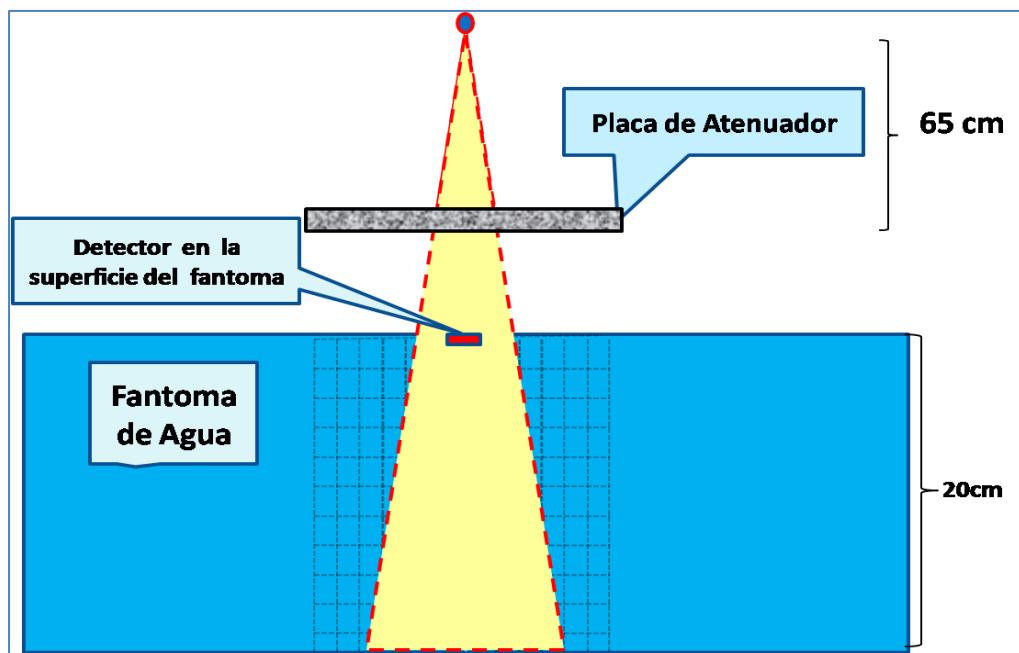
- Temperatura de fusión menor o igual a 100 °C
- Efecto de volumen despreciable al enfriarse la pieza. Este efecto es debido a que con 48 % de Bismuto la aleación se contrae al enfriarse, entre 48 y 55% sufren poca variación y con más del 55% se dilatan.
- Tamaño conservado al enfriarse la pieza.

Teniendo en cuenta las características antes mencionadas, se simularon los diferentes tipos de aleaciones descriptas en la **Tabla 1**, a los efectos de investigar y cuantificar los efectos dosimétricos al usar las diferentes aleaciones. Tomando como aleación de referencia el material Lipowitz [52]. Las densidades de las aleaciones Rose, Wood, Newton y Darcer se calcularon teniendo en las densidades atómicas de cada uno de los elementos constituyentes, el porcentaje en peso de cada elemento en la aleación y suponiendo los volúmenes atómicos aditivos [53][54][55][56].

**Tabla1: Características de las aleaciones de plomo.**

Aleación	Densidad	Temp. Fusión	Bismuto	Plomo	Estano	Cadmio
	g/cm <sup>3</sup>	°C	Bi	Pb	Sn	Cd
<b>Lipowitz</b>	<b>9.64</b>	<b>65</b>	<b>50</b>	<b>26.7</b>	<b>13.3</b>	<b>10</b>
<b>Newton</b>	<b>9.6</b>	<b>97</b>	<b>50</b>	<b>31.2</b>	<b>18.8</b>	<b>0</b>
<b>Wood</b>	<b>9.51</b>	<b>71</b>	<b>50</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>12</b>
<b>Rose</b>	<b>9.45</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>28</b>	<b>22</b>	<b>0</b>
<b>Darcer</b>	<b>9.32</b>	<b>94</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>0</b>

Utilizando las aleaciones de Pb de la **Tabla 1**, como bloqueantes del haz incidente, se simularon un total de  $1.0 \times 10^8$  historias, en campos cuadrados de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , utilizando la geometría de la **Figura 17**, con una fuente puntual de fotones de 6 MV., ubicado a 100 cm de la superficie del fantoma, el atenuador se ubico a 65cm de la fuente, con un espesor de 5 cm. El conjunto de parámetros de seguimiento usados fueron:  $E_{abs1} = 1.0 \times 10^5 \text{ eV}$ ;  $E_{abs2} = 1.0 \times 10^4 \text{ eV}$ ;  $E_{abs3} = 1.0 \times 10^5 \text{ eV}$ ;  $C1 = 0.03$ ; y  $W_{cc} = 1.0 \times 10^4 \text{ eV}$  y  $W_{cr} = 1.0 \times 10^4 \text{ eV}$ .



**Figura 17: Geometría utilizada para la simulación de campos bloqueados con atenuadores.**

Se obtuvieron valores de dosis a 10 cm de profundidad en agua, utilizando la aleación de referencia Lipowitz y las demás aleaciones de la **tabla 1**. Se compararon los valores obtenidos con Lipowitz con las obtenidas con cada una de las aleaciones de la **tabla 1**.

### 5.2.2.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend™ o Lipowitz

#### 5.2.2.3.1 Archivo de Espacio de Fase y Modificaciones en el código Penélope

El programa Penélope permite utilizar la opción para generar el archivo de espacio de fases, donde se guarda información de las variables de estado de las partículas que ingresan y egresan del cuerpo seleccionado como cuerpo detector o cuerpo activo, éstas variables de estado son: ángulo, energía y carga de las partículas

Se modificó el código Penélope [40] para calcular los espectros de energía de fotones primarios y secundarios. Entendiendo por fotones primarios a los que interaccionan por primera vez con el medio y como fotones secundarios, aquellos que han interaccionado más de una vez con el medio [37]. A su vez se clasificó a cada fotón por el tipo de interacciones que sucedía, separándose así en fotones primarios que sufrieron Dispersión Rayleigh, efecto fotoeléctrico, dispersión Compton o Producción de Pares. A los efectos de establecer cuál de estos procesos es o son los relevantes en los cambios que sufre el espectro de energía de un haz polienergético [57]; cuando atraviesa un compensador.

Con la modificación realizada en el código Penélope, para obtener fotones primarios y secundarios, se extrajo, a través del archivo de espacio de fases, el espectro de energía de fotones primarios

generado por cada tipo de interacción microscópica de fotones (Dispersión Rayleigh, Efecto fotoeléctrico, Dispersión Compton, Producción de Pares), luego que haz de fotones atravesó el compensador o atenuador .

### 5.2.2.3.2 Simulaciones

Se interpuso un material atenuador (Cerrobend <sup>TM</sup>) en el camino del haz y se estudió la modificación que experimentó el haz de fotones incidente como resultado de atravesar este material, estudiando el cambio que se produce en el espectro de energía de fotones primarios por el material atenuador. Para ello se simuló el compensador interpuesto en la trayectoria del haz, de manera tal de determinar el espectro del haz transmitido correspondiente. En la **Figura 17** se muestra la geometría simulada, el cual consiste de una fuente puntual de fotones de 6 MV, ubicada a 100 cm de la superficie superior del fantomas de agua. El compensador sólido se ubicó entre la superficie superior del fantomas y la fuente; de manera tal que su superficie superior se encuentra a una distancia de 65cm de la fuente, cubriendo todo el campo de radiación; el espesor del compensador fue de 5 cm. El tamaño de campo utilizado fue de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . El fantomas de agua es infinito lateralmente y de 40 cm de espesor. El tamaño de voxel utilizado en las simulaciones fue de  $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.3 \text{ cm}$  en los ejes x, y, z, respectivamente y se simularon un total de  $10^8$  historias; los parámetros utilizados fueron: la absorción de energía de electrones  $Eabs1 = 1.0e4 \text{ eV}$ ; la absorción de energía de fotones  $Eabs2 = 1.0e4 \text{ eV}$ ; positrones absorción de energía  $Eabs3 = 10e4 \text{ eV}$ ; parámetros de dispersión elástica  $C1$  y  $C2 = 0.07$ , y valores de corte de energía  $Wcc = 10^5 \text{ eV}$  y  $Wcr = 10^4 \text{ eV}$ . El sistema se encuentra embebido en Aire Húmedo con densidad =  $1.263E-03 \text{ g/cm}^3$ , se utilizó el material de Lipowitz's con densidad =  $9.640 \text{ g/cm}^3$ , aleación compuesta por 13, 3% Sn, 50% Bi, 26, 7% Pb and 10% Cd [52].

Con el fin estudiar el endurecimiento del haz, se comparan el espectro incidente [57] y el transmitido, luego de atravesar el compensador, considerando los procesos microscópicos involucrados en este proceso, Dispersión Compton ,Efecto Fotoeléctrico ,Dispersión Rayleigh y Producción de Pares ,donde cada espectro esta normalizado a sí mismo.

### 5.2.3 Aleaciones de Cu: Latón o Brass

#### 5.2.3.1 Validación de la Aleación Latón o Brass

Para la validación del material Latón o Brass, una aleación compuesta por 66% Cu, 34%Zn [58] [59], muy utilizada en IMRT, se compararon dosis simuladas con dosis experimentales.

##### 5.2.3.1.1 Montaje Experimental

El montaje experimental consistió en hojas homogéneas de Latón que cubrieron todo el campo de radiación. Las hojas se colocaron sobre una bandeja de polimetilmetacrilato (PMMA) a 65 cm de la fuente de fotones, y las mediciones de transmisión se llevaron a cabo con un conjunto de diodos, utilizando el haz de fotones de 6 MV energía, generado por un acelerador lineal Elekta Precise. Se generó un orificio cuadrado en la bandeja para evitar la interacción del PMMA. Los valores experimentales se obtuvieron utilizando una matriz de diodos PROFILER2 (Sunnuclear Corp) que ejecuta la versión de software1.3.0.0, situado sobre la camilla de tratamiento perpendicular al eje del haz vertical. El tamaño de los campos se ajustó para  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  y  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  a 100 cm de la

fuente. Un pequeño fantasma de agua PMMA de 20x20x20 cm<sup>3</sup> se coloca sobre el PROFILER2 para proporcionar una profundidad de agua ajustable. Esta profundidad se fijó en 10cm de equivalente agua, obtenido con 1 cm de agua virtual incluidos en el PROFILER2, 4 mm de espesor inferior de fantoma de PMMA agua, y 8,55 cm de agua. La distancia fuente-superficie (SSD) se ajustó a 100 cm. Los perfiles de valores obtenidos irradiando con 100 MU [38] fueron registrados para los campos abiertos y campos bloqueados con láminas de diferentes espesores de latón, donde los espesores fueron variando desde 1 cm a 5 cm. El porcentaje de Dosis en profundidad (PDD) en agua para los campos abiertos simétricos de 3x3 cm<sup>2</sup> y 10x10 cm<sup>2</sup> campos abiertos en agua se obtuvo utilizando un fantomas de agua automático, ScanditronixRFA200, en SSD = 100 cm.

### 5.2.3.1.2 Simulaciones

Las simulaciones con el código PENELOPE [40] se realizaron para reproducir el diseño experimental descrito anteriormente y los valores simulados se compararon con los datos experimentales. La geometría utilizada, figura 17, consistió en una fuente puntual de fotones de 6 MV situado a 100 cm del fantoma de agua, el espacio entre la fuente y el fantoma se llenó de aire húmedo. Las láminas de latón se colocaron a 65 cm de la fuente, cubriendo todo el campo de radiación, usando 5 cm de latón para el campo de 10x10 cm<sup>2</sup> y 4 cm de latón para el campo de 3x3 cm<sup>2</sup>. El espectro incidente utilizado se obtuvo de literatura [44]. El fantoma de agua que se utiliza es infinito hacia los lados, con 30 cm de profundidad. El tamaño del voxel utilizado fue 0,5 cm x 0,5 cm x 0,3 cm en x, y, z, respectivamente. Un total de 1,0 x10<sup>8</sup> historias fueron simulados para campos 3x3 cm<sup>2</sup> y 10x10 cm<sup>2</sup> campos. El conjunto de parámetros de seguimiento utilizados fueron: Eabs1 = 1,0 x 10<sup>4</sup> eV; Eabs2 = 1,0 x 10<sup>4</sup> eV; Eabs3 = 1,0 x 10<sup>4</sup> eV; C1 y C2 = 0,07; y el Wcc = 1,0 x10<sup>5</sup> eV y Wcr = 1,0x10<sup>4</sup> eV. Los materiales utilizados [59] en las simulaciones se resumen en la Tabla 2, donde las composiciones están expresadas en porcentaje en masa.

**Tabla 2** .Materiales usados en las simulaciones con Latón.

Material	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Composición (%)						
		H	O	C	N	Ar	Cu	Zn
Aire Húmedo	1.263.10 <sup>-3</sup>	4.0	19.24	0.015	75.635	0.485		
Agua Liquida	1.0	2.0	1.0					
Latón	8.9						66.0	34.0

De las simulaciones se obtuvieron valores de dosis total a 10 cm de profundidad para campo abierto y para cada cm de Latón ubicado entre la fuente y el fantoma, desde 1cm hasta 5 cm para campos de 10x10cm<sup>2</sup> y de 1cm hasta 4 cm para campo de 3x3cm<sup>2</sup>. Luego se calcularon las relaciones entre estos valores de dosis totales y se compararon con los valores experimentales medidos en las mismas condiciones.

### 5.2.3.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass

Al igual que en el ítem 5.2.2.3.1 se utilizó la opción para generar el archivo de espacio de fases, donde se guarda información de las variables de estado de las partículas que ingresan y egresan del cuerpo seleccionado como cuerpo detector o cuerpo activo, éstas variables de estado son: ángulo, energía y carga de las partículas. Asimismo se empleó la modificación realizada en el código Penélope, descrita en el ítem 5.2.2.3.1, para obtener fotones primarios y secundarios, se extrajo, a través del archivo de espacio de fases, el espectro de energía de fotones primarios generado por cada tipo de interacción microscópica de fotones (Dispersión Rayleigh, Efecto fotoeléctrico, Dispersión Compton, Producción de Pares), luego que el haz de fotones atravesó el compensador o

atenuador. Las simulaciones se realizaron interponiendo un material atenuador (latón) en el camino del haz y se estudió la modificación que experimentó el haz de fotones incidente como resultado de atravesar este material, estudiando el cambio que se produce en el espectro de energía de fotones primarios por el material atenuador. La geometría utilizada, **figura 17**, consistió en una fuente puntual de fotones de 6 MV situado a 100 cm del fantoma de agua, el espacio entre la fuente y el fantoma se llenó de aire húmedo. Las láminas de Latón se colocaron a 65 cm de la fuente, cubriendo todo el campo de radiación, usando 5 cm de latón para el campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  y 4 cm de latón para el campo de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ . El espectro incidente utilizado se obtuvo de [44]. El tamaño del voxel utilizado fue  $0,5 \text{ cm} \times 0,5 \text{ cm} \times 0,3 \text{ cm}$  en x, y, z, respectivamente. Un total de  $1,0 \times 10^8$  historias fueron simulados para campos  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  y  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  campos. El conjunto de parámetros de seguimiento utilizados fueron:  $Eabs1 = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ ;  $Eabs2 = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ ;  $Eabs3 = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ ;  $C1 = C2 = 0,07$ ; y el  $Wcc = 1,0 \times 10^5 \text{ eV}$  y  $Wcr = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ . Los materiales [59] utilizado en las simulaciones se resumen en la **Tabla 2**.

Con el fin estudiar el endurecimiento del haz, se comparan el espectro incidente obtenido de [44] y el transmitido, luego de atravesar el compensador, obtenido del archivo de espacio de fases los parámetros de las partículas emergentes. Clasificando a los fotones primarios en cada tipo de proceso microscópico, Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Rayleigh y Producción de Pares, donde cada espectro esta normalizado a sí mismo.

#### 5.2.3.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD

Para la cuantificación del endurecimiento del haz se compararon los valores de dosis en profundidad (PDD) de un campo abierto de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , con los valores de PDD del mismo campo bloqueado con hojas homogéneas de Latón.

Para ello se tomaron valores experimentales de porcentaje de dosis en profundidad para el campo abierto de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  y para el mismo campo bloqueado con hojas homogéneas de Latón que cubrieron todo el campo de radiación, según se describe el Montaje Experimental en el ítem 5.2.3.1.1. Comparándose ambos PDD medidos para de esta manera evaluar el efecto del endurecimiento del haz o hardening en la distribución de dosis en profundidad.

Además de las mediciones experimentales, se hicieron simulaciones de un campo abierto de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  y el mismo campo bloqueado con láminas de Latón, en las condiciones descriptas en el ítem 5.2.3.1.2. Comparándose ambos PDD simulados para de esta manera evaluar el efecto del endurecimiento del haz o hardening en la distribución de dosis en profundidad.

### 5.3 SIMULACIONES CON TEJIDOS

Bajo la suposición de que es posible diferenciar entre tejidos biológicos semejantes que difieren en las concentraciones de metales pesados. Como por ejemplo, en el caso de tejidos mamarios sanos y malignos, estos últimos poseen una mayor concentración de metales pesados, tales como Ca, Cl, K, Rb, Zn. Fe [60,61], es razonable suponer que es posible observar una diferencia entre los espectros de electrones primarios y secundarios correspondiente a los procesos microscópicos relevantes en la interacción de fotones de bajas energías y tejidos mamarios sanos y malignos.

### 5.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos

El programa Penélope permite utilizar la opción para identificar cuerpos de la geometría como cuerpos detectores, donde se guarda información de las variables de estado de las partículas que ingresan y egresan del cuerpo seleccionado como cuerpo detector o cuerpo activo, estas variables de estado son: ángulo, energía y carga de las partículas.

Se modificó el código Penélope [40] para calcular los espectros de energía de electrones primarios y secundarios. A su vez se clasificó a cada electrón por el tipo de interacciones que lo generó, separándose así los electrones primarios y secundarios que fueron generados por Dispersión Rayleigh, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton o Producción de Pares. A los efectos de establecer cuál de estos procesos es o son los relevantes en el espectro de energía de electrones primarios y secundarios generados en tejidos y su posible aplicación para diferenciar tejidos sanos de malignos.

Para validar el cálculo de los espectros primarios y secundarios en tejidos, se compararon los valores obtenidos con PENELOPE con los publicados por Siebers et al [62].

### 5.3.2 Simulaciones con espectro de 6MV.

La geometría utilizada consistió en una fuente puntual de fotones de 6 MV situada a 100 cm de la superficie del fantoma. En primer lugar se utilizó un fantoma de tejido mamario sano y posteriormente de tejido mamario maligno. El fantoma utilizado es infinito lateralmente y con 20 cm de profundidad. Este fantoma se identificó como cuerpo detector, de manera tal de registrar los espectros de energía de electrones primarios y secundarios generados en el fantoma de tejido. El espectro incidente utilizado se obtuvo de literatura [44]. El tamaño del voxel utilizado fue 0,5 cm x 0,5 cm x 0,3 cm en x, y, z, respectivamente. Un total de  $5,0 \times 10^8$  historias fueron simulados para campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . El conjunto de parámetros de seguimiento utilizados fueron:  $Eabs1 = 1,0 \times 10^5 \text{ eV}$ ;  $Eabs2 = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ ;  $Eabs3 = 1,0 \times 10^5 \text{ eV}$ ;  $C1$  y  $C2 = 0,1$ ; y el  $Wcc = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$  y  $Wcr = 1,0 \times 10^4 \text{ eV}$ . Conociendo la proporción en peso de cada uno de los elementos componentes del tejido mamario normal y maligno [60,61] se construyeron los materiales utilizados en las simulaciones y se detallan en la **Tabla 3**:

**Tabla 3: Composición de Tejido Mamario Sano y Maligno.**

Constituyentes del tejido	Número Atómico	Tejido Mamario Normal densidad (1.040 g/cm <sup>3</sup> ) átomos /molécula	Tejido Mamario Maligno densidad (1.060 g/cm <sup>3</sup> ) átomos /molécula
<b>H</b>	1	1	1
<b>C</b>	6	5,3903E-1	5,3903E-1
<b>N</b>	7	7,5709E-3	7,5709E-3
<b>O</b>	8	7,2104E-2	7,2104E-3
<b>Na</b>	11	1,5919E-3	3,1193E-3
<b>Al</b>	13	4,8806E-3	7,5734E-6
<b>Cl</b>	17	1,0994E-3	2,1741E-3
<b>K</b>	19	4,5118E-4	1,7990E-3
<b>Ca</b>	20	4,0817E-5	1,0084E-4
<b>Mn</b>	25	1,3931E-7	2,0645E-7
<b>Fe</b>	26	3,4625E-5	5,0443E-5

<b>Co</b>	27	6,8848E-8	1,248E-7
<b>Zn</b>	30	3,5255E-6	6,2331E-6
<b>Br</b>	35	1,7472E-6	2,9417E-6
<b>Rb</b>	37	1,3810E-6	2,4491E-6
<b>Cs</b>	55	4,8566E-10	9,7133E-10

### 5.3.3 Simulaciones con espectro de 140 KeV

La geometría utilizada consistió en una fuente puntual de fotones de 140 keV situada a 100 cm de la superficie del fantoma. En primer lugar se utilizó un fantoma de tejido mamario sano y posteriormente de tejido mamario maligno. El fantoma utilizado es infinito lateralmente y con 10 cm de profundidad. Este fantoma se identificó como cuerpo detector, de manera tal de registrar los espectros de energía de electrones primarios y secundarios generados en el fantoma de tejido. El espectro incidente utilizado se obtuvo de [63]. El tamaño del voxel utilizado fue 0,5 cm x 0,5 cm x 0,3 cm en x, y, z, respectivamente. Un total de  $1,0 \times 10^8$  historias fueron simulados para campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . El conjunto de parámetros de seguimiento utilizados fueron:  $E_{abs1} = 1,0 \times 10^2 \text{ eV}$ ;  $E_{abs2} = 1,0 \times 10^2 \text{ eV}$ ;  $E_{abs3} = 1,0 \times 10^2 \text{ eV}$ ;  $C1$  y  $C2 = 0,07$ ; y el  $W_{cc} = 1,0 \times 10^2 \text{ eV}$  y  $W_{cr} = 1,0 \times 10^2 \text{ eV}$ . La composición del tejido mamario sano y maligno se extrajo de [60,61] y se detalla en la **Tabla 3**.

## 5.4 COEFICIENTE DE ATENUACION MASICO

Los datos generados con el código Penélope [40] en un archivo denominado *dogmacs.tab*, proporciona una tabla con los valores de los coeficientes de atenuación mísico de fotones en  $\text{cm}^2/\text{g}$ , en el rango de energía de 50 eV. a 1000 MeV., para los tipos de interacciones que experimentan los fotones: Dispersión Rayleigh, Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Producción de Pares.

Para los compuestos o mezclas, la aproximación de la regla de la suma es adoptada para definir la sección eficaz del material, o sea la correspondiente sección eficaz molecular, que es igual a la suma de las secciones eficaces de los átomos ponderados por el índice estequiométrico del elemento. Para aleaciones o mezclas son tratadas como compuestos con índices estequiométrico iguales o proporcionales a porcentaje numérico del átomo en la mezcla.

Para la construcción de esta tabla es necesario ingresar la formula estequiométrica o la fracción en peso de los componentes y la densidad del elemento químico, compuesto químico, aleación o mezcla en cuestión. El código genera estos datos utilizando la **formula (21)**:

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{N_A}{PM} = (\sigma_{Ra} + \sigma_{Co} + \sigma_{ph} + \sigma_{pp}) \quad (21)$$

Donde  $\frac{\mu}{\rho}$  es el coeficiente de atenuación mísico  $N_A$  es el número de avogadro,  $PM$  es el peso molecular,  $\sigma_{Ra}$  es la sección eficaz de Dispersión Rayleigh,  $\sigma_{Co}$  es la sección eficaz de Dispersión Compton,  $\sigma_{ph}$  es la sección eficaz de Efecto Fotoeléctrico y  $\sigma_{pp}$  es la sección eficaz de Producción de Pares.

Para generar los datos de  $\sigma$ , Penélope utiliza tablas, en el caso de la sección eficaz atómica total de Dispersión Rayleigh, Penélope los extrae de Cullen (1997) [64]. De mismo modo para las secciones eficaces del efecto fotoeléctrico Penélope los obtiene por interpolación en una tabla numérica que se extrajo de Cullen (1997) [64]. Esta biblioteca contiene secciones eficaces fotoeléctrica para todas las capas de los elementos, desde  $Z = 1$  a 100 y energías de los fotones de 1 eV a 1000 GeV,

derivado de los cálculos teóricos de Scofield de sección eficaz de capas [65] y las secciones transversales totales de Hubbell [66,67].

Por otra parte los eventos de Dispersión Compton, son descriptos por medio de la sección eficaz obtenida por la aproximación de impulso relativista [68]. Las contribuciones de las diferentes capas de electrones atómicos se consideran por separado.

En el caso de los eventos de la Producción de Pares en el ámbito de un átomo de número atómico Z, Penélope utiliza modelo semiempírico de Baro (1994) [69].

#### 5.4.1 Validación del cálculo con el código PENELOPE

Para la validación del cálculo del coeficiente de atenuación másico total de fotones, en compuestos de interés biológico, obtenidos a partir de las tablas del código Penélope [40], se compararon éstos valores con los medidos por [70] para el Cloruro de Amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ).

#### 5.4.2 Aleaciones

Se calcularon los coeficientes de atenuación másico de fotones, totales y parciales la aleación Brass o Latón está compuesta por 66% Cu, 34%Zn y con densidad =8,9 g/cm<sup>3</sup> [58] [59]; y para la aleación Cerrobend o Lipowitz's con densidad = 9.640 g/cm<sup>3</sup>, compuesta por 13, 3% Sn, 50% Bi, 26, 7% Pb and 10% Cd [52].

#### 5.4.3 Aminoácidos

Se calcularon los coeficientes de atenuación másico de fotones, totales y parciales para los 8 aminoácidos esenciales: Histidina ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$ ); Leucina ( $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ ); Lisina ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ ); Metionina ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}$ ); Fenilalanina ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ ); Treonina ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3\text{N}$ ); Triptófano ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$ ); Valina ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ ). Los materiales se construyeron ingresando la formula estequiométrica del compuesto.

#### 5.4.4 Bases Nitrogenadas

Se calcularon los coeficientes de atenuación másico de fotones, totales y parciales para las bases nitrogenadas: Adenina ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$ ), Guanina ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$ ), Timina ( $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ ), Citosina ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ ). Los materiales se construyeron ingresando la formula estequiométrica del compuesto.

#### 5.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno

Se calcularon los coeficientes de atenuación lineal de fotones, totales y parciales, para tejido mamario normal glandular y adiposo .Conociendo la proporción en peso de cada uno de los elementos componentes del tejido, se construyeron los materiales, cuya composición detalla en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Composición de Tejido Mamario Adiposo y Glandular [71].

Tejido Mamario	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Composición (%)						
		H	C	N	O	Cl	Ca	Al
Adiposo	0.924	11.76	75.95	1.23	9.82	1.17	-	-
Glandular	1.04	10.93	70.21	1.15	12.51	1.1	0.61	3.46

A modo de validación del material, estos cálculos de coeficiente de atenuación lineal se contrastaron con datos experimentales obtenidos de [71].

De la misma forma, a modo de validación del cálculo del coeficiente de atenuación lineal del tejido mamario maligno, se contrastaron los valores calculados por el código Penélope con datos experimentales obtenidos de [71-72]. Conociendo la proporción en peso de cada uno de los elementos componentes del tejido maligno, como lo especifica la Tabla 3.

## 5.5 NUMERO ATOMICO EFECTIVO

De acuerdo a lo descripto en el Capítulo II, específicamente en los ítems 2.3 y 2.3.1, el número atómico efectivo,  $Z_{\text{eff}}$ , puede utilizarse para describir el complejo proceso de interacción de los fotones con materiales compuestos, siendo el  $Z_{\text{eff}}$  dependiente de la energía del fotón y está estrechamente relacionada con la densidad de electrones. Es generalmente aceptado que un único número no puede representar el número atómico en todo el rango de energía, para todas las interacciones de fotones con la materia [23] de allí que este número en materiales compuestos sea el número atómico efectivo.

Considerando la dependencia funcional de la sección eficaz para procesos microscópicos de Rayleigh ( $\sigma_r \sim Z^n/E^m$ ,  $2 < n < 3$ ;  $m = -2$ ) y efecto fotoeléctrico ( $\sigma_{pe} \sim Z^n/E^m$ ,  $4 < n < 5$ ;  $m = -3$ ) [73]; respecto de la energía del fotón y su número atómico, es razonable suponer que es posible observar una diferencia entre los números atómicos efectivos parciales; correspondiente a los procesos microscópicos relevantes en la interacción de fotones de bajas energías y compuestos de interés biológico.

El uso del número atómico efectivo es útil para describir la interacción de un haz de fotones con materiales compuestos e implica la suposición fuerte que los átomos constituyentes de las moléculas del material pueden ser representados por un conjunto de átomos idénticos, cada uno con un número efectivo de electrones  $z_{\text{eff}}$ . La suposición fuerte realizada, de hecho, implica una sección eficaz efectiva por átomo  $\sigma_a$  y una sección eficaz efectiva por electrón,  $\sigma_e$ ; simulando un material compuesto de un único tipo de "átomo" con número atómico igual a  $Z_{\text{eff}}$ . Verificándose la siguiente relación:

$$Z_{\text{eff}} = \sigma_a / \sigma_e \quad (22)$$

El número atómico efectivo se calcularon utilizando el método directo [24], el cual utiliza la siguiente expresión:

$$Z_{\text{eff}} = \sigma_a / \sigma_e = \sum_i n_i \sigma_i / \sum_i n_i \sigma_i / z_i \quad (23)$$

Donde  $\sigma_a$  es la sección eficaz (promedio) por átomo,  $\sigma_e$  es la sección eficaz (promedio) por electrones;  $n$ ,  $\sigma$  y  $Z$  son el número de átomos, la sección eficaz y el número atómico del átomo  $i$ -ésimo, constituyente de la molécula, respectivamente.

Los valores de  $\sigma_a$  y  $\sigma_e$ , de cada átomo constituyente del compuesto en estudio y del tipo de interacción de fotones (Dispersión Rayleigh, Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Producción de Pares) se obtuvieron de las tablas generadas con Penélope [40]. Para generar los datos de  $\sigma$ ,

Penélope utiliza tablas, en el caso de la sección eficaz atómica total de Dispersión Rayleigh, Penélope los extrae de la [64]. De mismo modo para las secciones transversales del efecto fotoeléctrico Penélope los obtiene por interpolación en una tabla numérica que se extrajo de [64]. Esta biblioteca contiene secciones transversales fotoeléctrica para todas las capas de los elementos, desde  $Z = 1$  a 100 y energías de los fotones de 1 eV a 1000 GeV, derivado de los cálculos teóricos de Scofield de sección eficaz de capas[65]y las secciones transversales totales de Hubbell [66,67].

Por otra parte los eventos de Dispersión Compton, son descriptos por medio de la sección eficaz obtenida por la aproximación de impulso relativista [68]. Las contribuciones de las diferentes capas de electrones atómicos se consideran por separado. En el caso de los eventos de la Producción de Pares en el ámbito de un átomo de número atómico  $Z$ , Penélope utiliza modelo semiempírico de [69].

Para el cálculo de número atómico efectivo parcial  $Z^R_{eff}$ ,  $Z^{pe}_{eff}$ ,  $Z^C_{eff}$ ,  $Z^{pp}_{eff}$  (Dispersión Rayleigh ,Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton, Producción de Pares) se utilizaron las siguientes fórmulas 12, 13, 14,15:

$$Z^R_{eff} = \frac{\sigma^R_a}{\sigma_e^R} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^R}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^R}{Z_i}} \quad (24)$$

$$Z^{pe}_{eff} = \frac{\sigma^{pe}_a}{\sigma_e^{pe}} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^{pe}}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^{pe}}{Z_i}} \quad (25)$$

$$Z^C_{eff} = \frac{\sigma^C_a}{\sigma_e^C} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^C}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^C}{Z_i}} \quad (26)$$

$$Z^{pp}_{eff} = \frac{\sigma^{pp}_a}{\sigma_e^{pp}} = \frac{\sum_i n_i \sigma_i^{pp}}{\sum_i \frac{n_i \sigma_i^{pp}}{Z_i}} \quad (27)$$

Donde  $n_i$ ,  $\sigma_i^R$ ,  $\sigma_i^{pe}$ ,  $\sigma_i^C$ ,  $\sigma_i^{pp}$  y  $Z_i$  son el número del átomo, las secciones eficaces parciales y el número atómico del átomo  $i$ -ésimo, constituyente de la molécula, respectivamente. Los valores de las secciones eficaces parciales se calcularon utilizando la base de datos del código Penélope.

### 5.5.1 Aleaciones

Se calcularon los números atómicos efectivos, totales y parciales las siguientes aleaciones: Brass o Latón, [58] [59]; Cerrobend o Lipowitz's [52]; Newton, Wood, Rose, Dariset [53][54][55][56]. Las aleaciones están descriptas en la **tabla 5**.

Tabla 5: Características de las aleaciones utilizadas

Aleaciones	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Composición (%)					
		Bi Z = 83	Pb Z=82	Sn Z=50	Cd Z=48	Cu Z=29	Zn Z=30
Latón	8.9	-	-	-	-	66	34

<b>Cerrobend</b>	<b>9.64</b>	<b>50</b>	<b>26.7</b>	<b>13.3</b>	<b>10</b>	-	-
<b>Newton</b>	<b>9.6</b>	<b>50</b>	<b>31.2</b>	<b>18.8</b>	-	-	-
<b>Wood</b>	<b>9.51</b>	<b>50</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>12</b>	-	-
<b>Rose</b>	<b>9.45</b>	<b>50</b>	<b>28</b>	<b>22</b>	-	-	-
<b>Darcet</b>	<b>9.32</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	-	-	-

### 5.5.2 Aminoácidos

Se calcularon los números atómicos efectivos, totales y parciales para los 8 aminoácidos esenciales: Histidina ( $C_6H_9O_2N_3$ ); Leucina ( $C_6H_{13}O_2N$ ); Lisina ( $C_6H_{14}O_2N_2$ ); Metionina ( $C_5H_{11}O_2NS$ ); Fenilalanina ( $C_9H_{11}O_2N$ ); Treonina ( $C_4H_8O_3N$ ); Triptófano ( $C_{11}H_{12}O_2N$ ); Valina ( $C_5H_{11}O_2N$ ). Los materiales se construyeron ingresando la fórmula estequiométrica del compuesto.

### 5.5.3 Bases Nitrogenadas

Se calcularon los números atómicos efectivos, totales y parciales para las bases nitrogenadas: Adenina ( $C_5H_5N_5$ ), Guanina ( $C_5H_5N_5O$ ), Timina ( $C_5H_6N_2O_2$ ), Citosina ( $C_4H_6N_2O$ ). Los materiales se construyeron ingresando la fórmula estequiométrica del compuesto.

### 5.5.4 Tejido Mamario Sano y Maligno

Los mecanismos físicos involucrados en el proceso de interacción de un haz de fotones con materiales puros y compuestos son bien conocidos en la actualidad. Por lo tanto, es posible en principio, utilizarlos para describir y diferenciar entre tejidos biológicos sanos y malignos. En este sentido, el tejido mamario representa un caso muy particular en la obtención de imágenes radiográficas, debido a su composición homogénea y a que las lesiones indicadoras de la presencia de tumores son muy pequeñas y de composición semejantes al tejido normal.

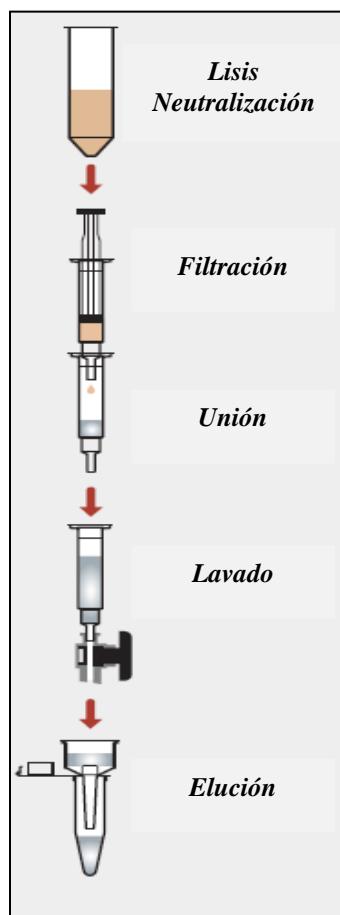
Bajo la suposición de que, para una combinación adecuada de los valores de los parámetros que describen un haz de fotones y el material absorbente, tales como energía del haz, composición del tejido y concentración de elementos pesados, en el proceso de interacción de la radiación con la materia, es posible diferenciar entre tejidos biológicos semejantes que difieren en las concentraciones de metales pesados. Por ejemplo, en el caso de tejidos mamarios sanos y malignos, estos últimos poseen una mayor concentración de metales pesados, tales como Ca, Cl, K, Rb, Zn, Fe[60,61]. En la literatura se encuentran trabajos experimentales que reportan caracterización de los tejidos mamarios sanos y malignos, mediante medidas del coeficiente de atenuación lineal, utilizando un haz de fotones polienergético. Los mismos muestran la existencia de diferencias detectables entre el coeficiente de atenuación lineal del tejido mamario sano y el del carcinoma ductal infiltrante, para energías del orden de  $E \sim 30$  keV. [74]

Se calcularon número atómico efectivo, total y parcial, de tejido mamario sano y maligno, cuya composición se detalló en la **Tabla 3**, utilizando los datos de las tablas generados por el Penélope [40] de los valores de  $\sigma_a$  y  $\sigma_e$ , de cada átomo constituyente del tejido en estudio y del tipo de interacción de fotones (Dispersión Rayleigh, Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Producción de Pares), para luego aplicar el Método Directo [24], aplicando la fórmula (19) en el rango de energía de 10 a 150 keV.

## 5.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.6.1 Obtención de la Muestra de ADN

A fin de evaluar el efecto de la radiación sobre la molécula de ADN, se utilizó un ADN plasmídico, pcDNA3.1, purificado de bacterias *E. coli* de la cepa DH5α. Para la obtención del plásmido pcDNA3.1 se utilizó el Kit de Axygen Biosciences [75]. Este kit se basa en una modificación de la lisis alcalina con SDS de células bacterianas en combinación con la filtración y la unión selectiva del ADN plasmídico a la columna de purificación especial AxyPrep. Para el aislamiento del pcDNA3 se utilizó el protocolo provisto con el kit. En la **figura 18** se sintetiza dicho procedimiento. La concentración del plásmido obtenido se determinó por su absorbancia a 260 nm en un espectrofotómetro para bajos volúmenes (Nanodrop 2000).



**Figura18:** Resumen del Procedimiento utilizado.

### 5.6.2 Electroforesis del ADN en gel de agarosa

La concentración e integridad del ADN, así como el tamaño de distintos fragmentos de ADN pueden ser verificadas mediante electroforesis en geles de agarosa o poliacrilamida. La electroforesis consiste en la separación de moléculas (proteínas, isoenzimas, ácidos nucleicos) a

través de una matriz tamponada (agarosa, acrilamida, almidón). La matriz funciona como un filtro, separando las moléculas en un campo eléctrico, de acuerdo al tamaño y la carga neta que poseen. En el caso de los ácidos nucleicos, el grupo fosfato es el responsable de la migración por la fuerte carga negativa en condiciones de pH neutro, haciendo que los fragmentos migren hacia el polo positivo (ánodo) durante la electroforesis.

La resolución y velocidad de separación de fragmentos de ADN por electroforesis son reguladas por la concentración de agarosa (o acrilamida) en el gel y el voltaje aplicado durante la electroforesis. La agarosa funciona como un filtro en el que los fragmentos de menor tamaño migran más rápidamente hacia el ánodo que aquellos de mayor tamaño. Al aumentar la concentración de agarosa se dificulta el movimiento de los fragmentos a lo largo del gel, permitiendo obtener una mayor resolución en los fragmentos de menor longitud. El incremento del voltaje aumenta proporcionalmente la velocidad de migración de los fragmentos en el gel. La concentración de agarosa y el voltaje con los que se debe trabajar depende del tamaño del segmento de ADN que se quiera visualizar.

Los ácidos nucleicos separados en geles de agarosa pueden visualizarse mediante tinción con colorantes fluorescentes, lo cual permite evaluar su integridad y estimar su concentración mediante un análisis comparativo con patrones de tamaño y concentración conocidos. Los colorantes fluorescentes actúan mediante inserción entre los pares de bases que conforman el ácido nucleico. El bromuro de etidio es ampliamente utilizado para la visualización de ADN y ARN. Sin embargo, éste es un reactivo altamente tóxico, con propiedades mutagénicas, por lo que en la actualidad existen colorantes fluorescentes alternativos, como el Gel Red y otros, desarrollados específicamente para reducir los riesgos potenciales de mutagénesis.

Por lo tanto, a fin de evaluar la integridad del ADN y determinar el efecto de la radiación sobre el plásmido pcDNA3, se realizaron electroforesis en geles de agarosa de acuerdo al protocolo que se describe a continuación.

#### **5.6.2.1 Preparación del gel de agarosa**

##### **➤ Procedimiento para preparar el gel de agarosa al 1% (200ml)**

- Equipamiento**

Equipo de electroforesis (cubeta, soporte, peine, fuente de alimentación)  
Transiluminador de luz UV

- Reactivos**

Agarosa  
Gel Red  
Marcador de Peso Molecular  
Tampón de electroforesis TAE 50X  
Agua Bidestilada

- **Preparación de buffer TAE (Tris Acetato EDTA) 50X, pH 8.2-8.4**

**Tabla 6:** Buffer TAE 50X

Composición	Concentración final
Tris - Acetato	2.0 M
EDTA	0.05 M

Para la preparación del buffer TAE 50X, se parte de Tris base, ácido acético glacial y una solución stock de EDTA 0.5 M. Se mezclan las cantidades adecuadas para obtener las concentraciones indicadas en la Tabla 6 y se lleva a volumen final con agua bidestilada.

- **Preparación de geles de agarosa concentración 1%**

**Tabla 7:** Cantidades y Reactivos para la preparación de Agarosa 1%

%Gel	Agarosa	TAE 1X
1%	2g	200 ml

**Nota:** el buffer TAE 1X se prepara mediante una dilución 1:50 de TAE 50X en agua bidestilada.

Para la preparación de los geles de agarosa, esta fue disuelta a baño María y con agitación en buffer TAE 1X, con el agregado del colorante fluorescente Gel Red (Biotium). Luego se dejó enfriar la suspensión hasta alcanzar aproximadamente 50°C y se vertió en el soporte, se colocó el peine para formar los pocillos del gel y se dejó polimerizar durante unos 30 minutos.

### 5.6.2.2 Electroforesis

Luego de polimerizado el gel, se procedió a realizar la electroforesis, para lo cual se colocó el soporte con el gel en la cuba de electroforesis, con los pocillos para sembrar las muestras del lado del cátodo. Se agregó el tampón de electroforesis TAE 1X, de forma que cubra totalmente el gel de agarosa. Se sembraron el marcador de peso molecular y las muestras correspondientes al ensayo de interés. Se corrió la electroforesis a 100 voltios durante 45-60 minutos. Finalmente, los fragmentos de ADN fueron visualizados mediante luz UV y se realizaron fotografías de la imagen.

### 5.6.3 Selección de la Enzima de Restricción

A fin de evaluar el efecto de la radiación gamma en el plásmido pCDNA3.1 **Figura 19**, superenrollado y en el mismo linealizado, se puso a punto la obtención del plásmido linealizado, mediante la incubación con diferentes enzimas de restricción. Estas enzimas son endonucleasas que cortan la molécula de ADN en secuencias específicas. Se ensayaron 3 enzimas diferentes: **XbaI**, **HindIII** y **EcoRI** (Invitrogen), con el objetivo de seleccionar a una de ellas para realizar la linealización del plásmido. Se ensayaron estas enzimas porque como puede verse en la **figura 19**, el plásmido tiene en su ADN sitios de corte para dichas enzimas.

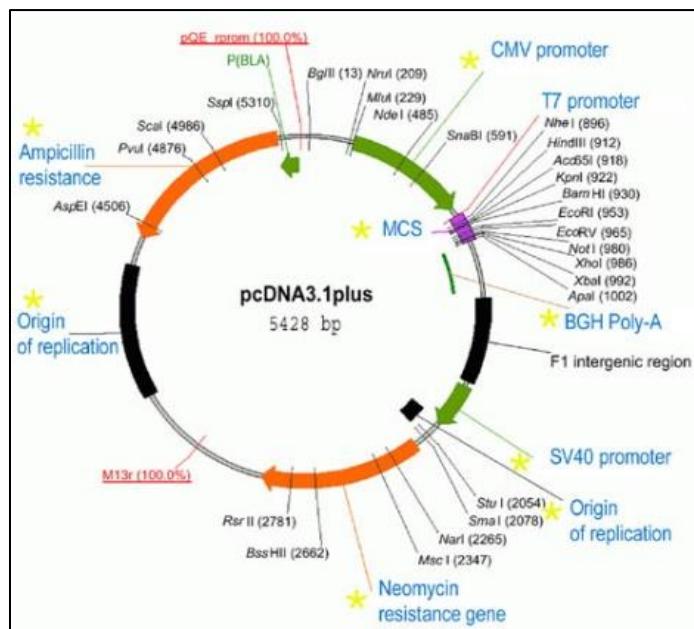


Figura 19: Plásmido pcDNA3.1.

El ensayo se realizó incubando un volumen contenido 0.5 µg de la muestra de ADN (pcDNA3.1 previamente obtenido según el procedimiento descripto en 5.6.1) con las diferentes enzimas de restricción mencionadas, durante 2 hs a 37 °C, cortándose la reacción enzimática por frío. Los detalles del ensayo se especifican en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Ensayo de selección de la enzima de restricción

	En ausencia de Enzima	XbaI	HindIII	EcoRI
<b>H<sub>2</sub>O</b>	cantidades suficientes para un volumen final de 20 µl (c.s.p. 20 µl)			
<b>ADN</b>	0,5µg	0,5µg	0,5µg	0,5µg
<b>Enzima</b>	0	1 U	1 U	0,5 U
<b>Buffer</b>	2 µl	2 µl	2 µl	2 µl

Con el objeto de visualizar la eficiencia de las distintas enzimas testeadas en la obtención del plásmido linealizado, se procedió a realizar la electroforesis en gel de agarosa del control negativo y los productos de las diferentes reacciones enzimáticas.

#### 5.6.3.1 Electroforesis

Las muestras obtenidas luego del tratamiento con las enzimas de restricción (20 µl) y el marcador de peso molecular (5 µl) Promega 6571A (1Kb) fueron preparadas con 5 µl de *loading buffer* 6X (azul bromofenol 0,25%, xileno cianol FF 0,25% y glicerol 30% en agua) (RBC) en un volumen final de 25 µl.

Se sembraron las muestras en un gel de agarosa 1 % para realizar la electroforesis siguiendo los pasos descriptos en el ítem 5.6.2.2. **Los Resultados se muestran en la Figura 90**

#### 5.6.4 Experimentos de Irradiación

##### 5.6.4.1 Linealización de la muestra

Luego de seleccionar la enzima de restricción óptima para linealizar la muestra de ADN (en base a los resultados descriptos en 6.6.1), se efectuó la linealización con la enzima HindIII. Se incubó un volumen de muestra conteniendo 0.5 µg de ADN con 1 µl (1U) de enzima HindIII, durante 2 hs en estufa a 37 °C, con un volumen final de 20 µl, cortándose la reacción enzimática por frío. Los detalles del ensayo se especifican en la **Tabla 9**.

**Tabla 9: Ensayo de Linealización de la muestra de ADN con HindIII**

	En ausencia de Enzima	En presencia de la Enzima HindIII
<b>H<sub>2</sub>O</b>	c.s.p. 20 µl	c.s.p. 20 µl
<b>ADN</b>	0,5µg	0,5µg
<b>Enzima</b>	0	1 U
<b>Buffer</b>	2 µl	2 µl

Se realizó el ensayo de manera tal de lograr 7 muestras de ADN linealizado y 7 de ADN superenrrollado para su posterior irradiación.

##### 5.6.4.2 Irradiación y Electroforesis

A fin de evaluar las rupturas de cadenas de ADN inducidas por radiación gamma en soluciones puras de ADN, las muestras mencionadas en el ítem anterior fueron irradiadas con una fuente de radiación gamma de <sup>137</sup>Cs (Irradiador IBL-437C; CIS Bio-International, CEBIRSA, Bs. As. Argentina).

- **Primer Ensayo**

- Se irradiaron las muestras de ADN del plásmido pcDNA3.1 linealizado y superenrrollado (ADN plasmídico no linealizado) según se especifica en la **Tabla 10**.

**Tabla 10: Primer Ensayo de Irradiación**

Dosis	80 Gray	150Gray
Muestras	ADN linealizado	ADN linealizado
	ADN superenrrollado	ADN superenrrollado

- Luego de irradiadas, luego de 16 horas post irradiación, las muestras fueron preparadas y sembradas en un gel de agarosa 1 % para realizar la corrida

electroforética como se describió en 5.6.2.2. Los detalles del ensayo se especifican en las **Tabla 11 y 12**.

**Tabla 11: Muestras para electroforesis de la primera irradiación**

	ADN lineal	ADN superenrollado	Marcador de Peso Molecular
<b>Muestras</b>	19 $\mu$ l	19 $\mu$ l	-
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-	-	15 $\mu$ l
<b>Loading Buffer</b>	5 $\mu$ l	5 $\mu$ l	4 $\mu$ l
<b>Marcador de Peso Molecular</b>	-	-	5 $\mu$ l

**Tabla 12: Orden de siembra de la electroforesis de la primera irradiación**

Calles						
1	2	3	4	5	6	7
<b>Marcador de Peso Molecular</b>	<b>ADN superenrollado</b>			<b>ADN lineal</b>		
	0 Gy	80 Gy	150 Gy	0 Gy	80 Gy	150 Gy

- El análisis de las imágenes de la electroforesis se realizaron con el programa ImageJ [76]. Los resultados se detallan en las **Figuras 91 a 94**.
- **Segundo Ensayo**
  - Se irradiaron las muestras de ADN linealizado y superenrollado, con las dosis detalladas en la **Tabla 13**.

**Tabla 13: Segundo Ensayo de Irradiación**

Dosis	5 Gray	10 Gray	50 Gray	100 Gray	150 Gray
<b>Muestras</b>	ADN plasmídico (pcDNA3.1) linealizado				
	ADN plasmídico (pcDNA3.1) superenrollado				

- Las muestras irradiadas se corrieron por duplicado en electroforesis en gel de agarosa. Los detalles del ensayo se especifican en las **Tabla 14 y 15**.

**Tabla 14: Muestras para electroforesis de la segunda irradiación**

	ADN lineal	ADN superenrollado	Marcador de Peso Molecular
<b>Muestras</b>	19 $\mu$ l	19 $\mu$ l	-
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-	-	15 $\mu$ l
<b>Loading Buffer</b>	5 $\mu$ l	5 $\mu$ l	4 $\mu$ l

<b>Marcador de Peso Molecular</b>	-	-	5 $\mu$ l
-----------------------------------	---	---	-----------

**Tabla 15: Orden de siembra de la electroforesis de la segunda irradiación**

Calles													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
<b>Marcador de Peso Molecular</b>	ADN no lineal							ADN lineal					
	Dosis (Gy)												
	0	5	10	50	100	150	0	5	10	50	100	150	

- El análisis de las imágenes de la electroforesis se realizaron con el programa ImageJ [76], Para ello, se realizaron las densitometria de las bandas obtenidas en las corridas electroforéticas.
- Se realizaron duplicados de las distintas condiciones experimentales y se calcularon los valores medios y la desviación estándar de los datos obtenidos por densitometria de las bandas obtenidas en la electroforesis. Los resultados del segundo ensayo de irradiación se observan en las figuras 96 a 98.

## Capítulo 6

---

### RESULTADOS Y DISCUSION

#### 6.1 SIMULACIONES EN AGUA

6.1.1 Validación del Código PENELOPE

6.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria

#### 6.2 SIMULACIONES EN ALEACIONES

6.2.1 Aleaciones de Plomo

6.2.1.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend

6.2.1.2 Curvas de Isodosis utilizando Distintas Aleaciones de Plomo

6.2.1.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend<sup>TM</sup> o Lipowitz

6.2.2 Aleaciones de Cu: Latón o Brass

6.2.2.1 Validación de la Aleación Latón o Brass

6.2.2.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass

6.2.2.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD

#### 6.3 SIMULACIONES EN TEJIDOS

6.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos

6.3.2 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 6 MV.

6.3.3 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 140 KeV.

#### 6.4 COEFICIENTE DE ATENUACION

6.4.1 Validación del cálculo con el código PENELOPE

6.4.2 Aleaciones

6.4.3 Aminoácidos

6.4.4 Bases Nitrogenadas

6.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno

#### 6.5 NUMERO ATÓMICO EFECTIVO

6.5.1 Aleaciones

### 6.5.2 Aminoácidos

### 6.5.3 Bases Nitrogenadas

### 6.5.4 Tejido Mamario Sano y Maligno

## 6.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 6.6.1 Selección de la Enzima de Restricción

### 6.6.2 Experimentos de Irradiación y Corridas Electroforéticas

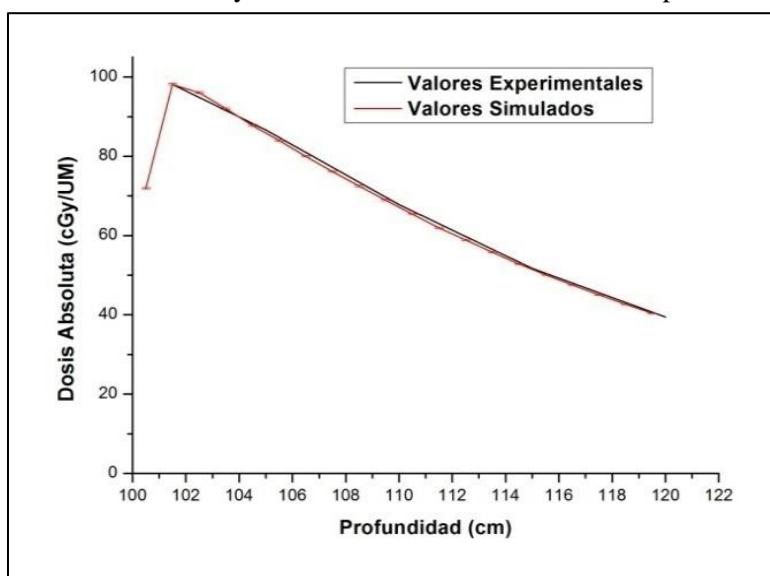
#### 6.6.2.1 Primer Ensayo

#### 6.6.2.2 Segundo Ensayo

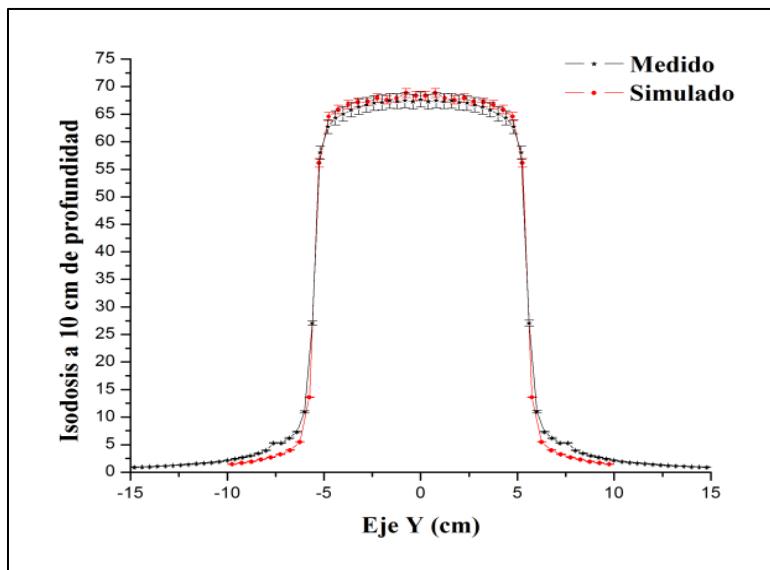
## 6.1 Simulaciones en Agua

### 6.1.1 Validación del Código PENELOPE

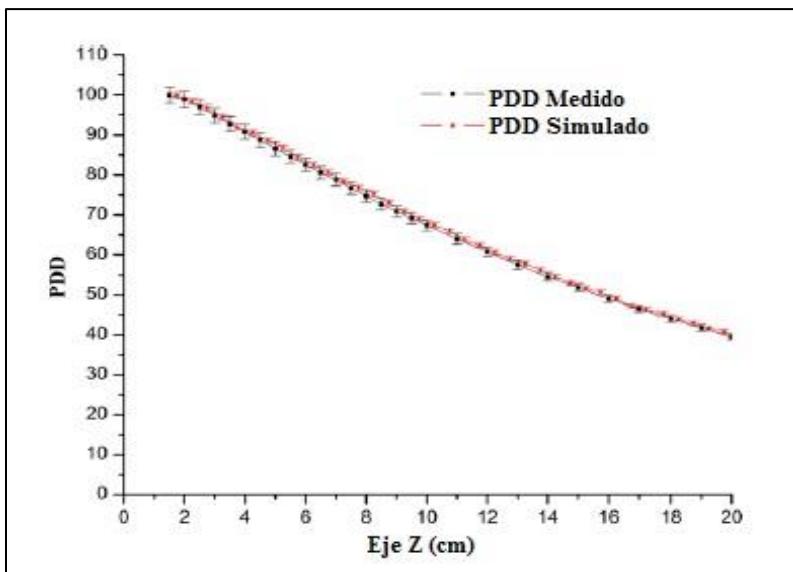
Para la validación del Código se compararon los valores de dosis totales absolutas y porcentaje de dosis en profundidad (PDD) en el eje central del fantoma de agua y perfil de dosis totales a 10 cm de profundidad, obtenidas por simulación y las medidas experimentalmente, en las mismas condiciones a las simuladas, para un campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . **Figuras 20, 21 y 22**. De esta comparación surgen que la diferencia entre los valores simulados y medidos experimentalmente es menor al 1,5%. En cuanto a los valores de dosis absolutas y el perfil de dosis a 10 cm de profundidad, se obtuvieron con una incertidumbre estadística menor al 0,8% y menos de 1,4% de incertidumbre experimental, **Figura 20 y 21**. Los valores simulados de PDD se obtuvieron con una incertidumbre estadística del 0,6% y menos de 2% de incertidumbre experimental. **Figura 22**



**Figura 20:** Dosis depositada, en valores absolutos, a lo largo del eje central Z. Campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Valores simulados vs. Experimentales



**Figura 21:** Perfil de dosis a 10 cm de profundidad.  
Campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Valores simulados vs. Experimentales.

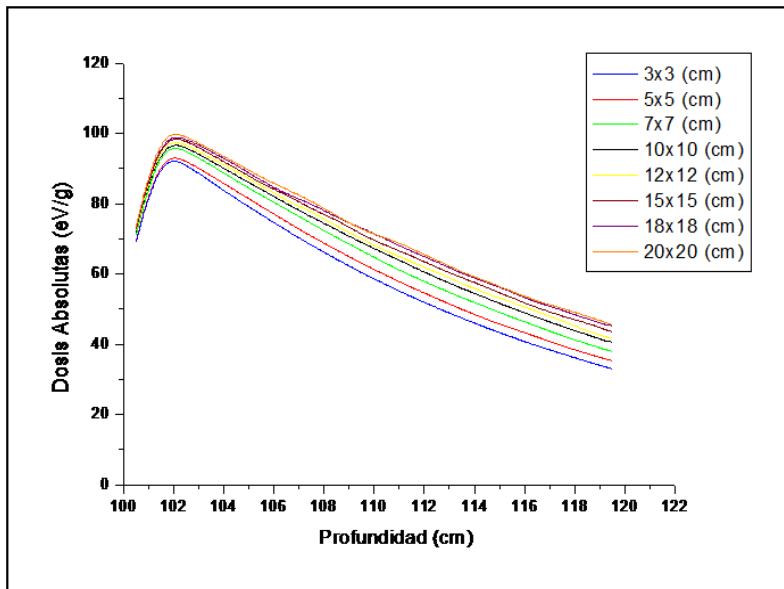


**Figura 22:** Porcentaje de dosis en profundidad (PDD).  
Campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Valores simulados vs. Experimentales.

Los resultados expuestos ponen de manifiesto el acuerdo entre los valores simulados con el código Penélope y medidos experimentalmente, de lo cual surge que el mismo es apto para ser utilizado en la simulación del transporte de la radiación en la materia y además implica la veracidad de los valores calculados.

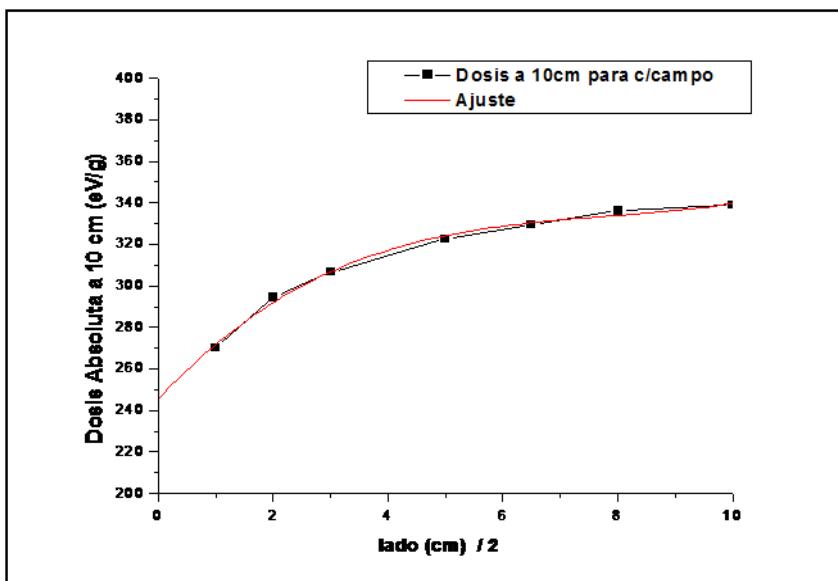
### 6.1.2 Dosis Total, Primaria y Secundaria

De acuerdo a la metodología descripta en **5.1.2** se obtuvieron valores de dosis absolutas simulando campos abiertos de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  a  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ . **Figura 23:**



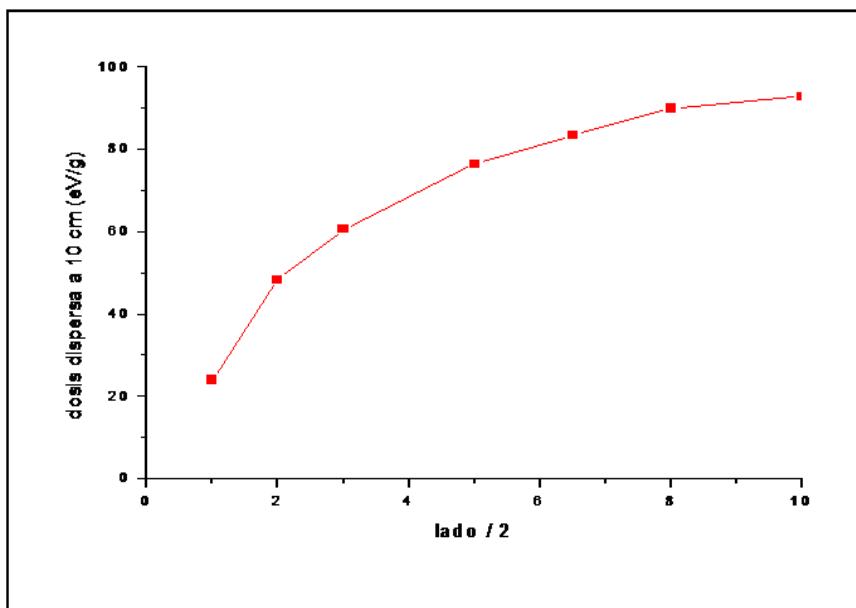
**Figura 23:** Dosis Total Absoluta para campos de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  a  $20 \times 20 \text{ cm}^2$

Se graficaron los valores de dosis total a 10 cm de profundidad de cada tamaño de campo simulado, en función del tamaño de campo, y por extrapolación a campo cero, se obtuvo el valor de dosis primaria o dosis de campo cero. **Figura 24**



**Figura 24:** Dosis absoluta a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo.  
Extrapolación a campo cero.

De acuerdo al procedimiento descripto en **5.1.2 b** y aplicando las formulas 15 y 16 se obtuvieron los valores de Dosis dispersa o secundaria a 10 cm de profundidad y se graficaron en función del tamaño de campo. **Figura 25**



**Figura 25:** Dosis dispersa a 10 cm de profundidad para cada tamaño de campo simulado.

Se observó un aumento del valor de la dosis total en profundidad a medida que aumenta el tamaño del campo, a expensas del aumento del valor de la dosis secundaria o dispersa, ya que al aumentar el volumen de agua irradiada aumenta el numero de interacciones y la energía depositada, mientras que la dosis primaria o dosis a campo cero se considera constante.

De los resultados de dosis total, dosis primaria y dosis dispersa podemos deducir que la componente de radiación dispersa de la dosis total en profundidad puede calcularse separadamente de la componente primaria, siendo ésta ultima independiente del tamaño y forma del campo, a diferencia de la dosis dispersa que si es dependiente del tamaño y forma del campo.

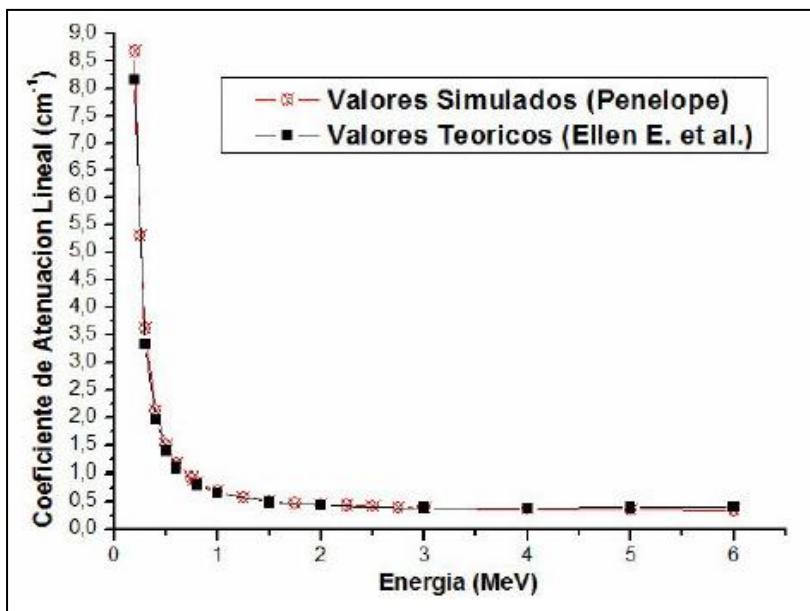
Este proceso de separación de la dosis total en sus dos componentes principales primaria y secundaria, puede tener ciertas limitaciones, como se menciona en la literatura [77], ya que en este procedimiento se utilizan valores obtenidos en condiciones de referencia, como ser valores de dosis en el eje central del fantoma de agua, a 10 cm de profundidad y para campos abiertos. De todos modos, en principio, la separación de la dosis total en sus componentes primaria y secundaria puede considerarse valida como una primera aproximación en el estudio del proceso de deposición de energía de un haz de fotones en agua.

## 6.2 SIMULACIONES EN ALEACIONES

### 6.2.1 Aleaciones de Plomo

#### 6.2.1.1 Validación de Aleación Lipowitz o Cerrobend

De acuerdo a **5.2.2.1** se realizó la validación del material Cerrobend <sup>TM</sup> o Lipowitz, obteniéndose los valores de coeficiente de atenuación lineal para cada energía simulada y comparando estos con los resultados teóricos. **Figura 26**

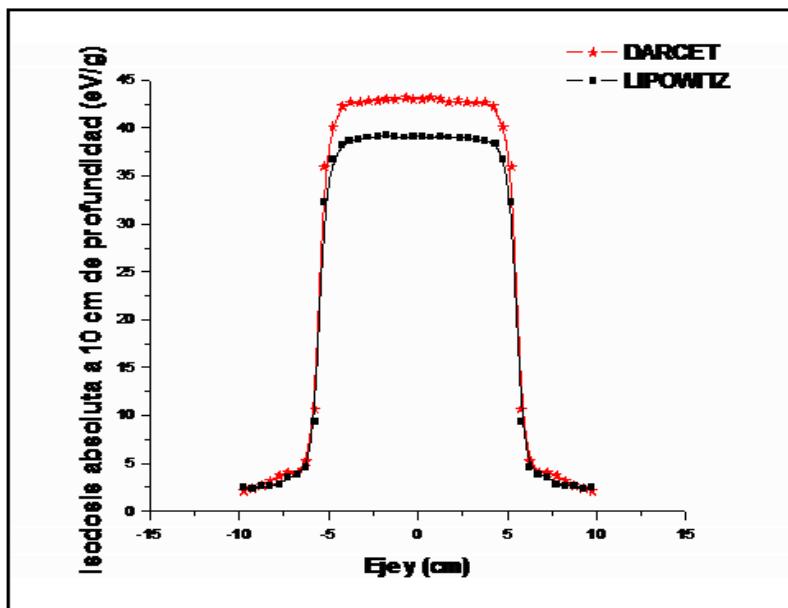


**Figura 26:** Coeficiente de atenuación lineal del Cerrobend.  
Comparación de valores simulados y valores teóricos.

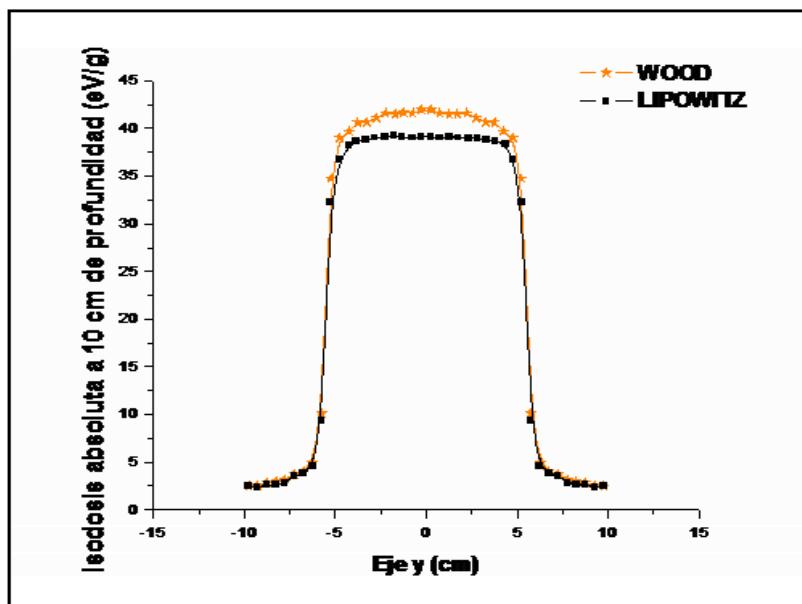
Del acuerdo entre los valores simulados de los coeficientes de atenuación lineal del Cerrobend y los teóricos [52], surge que el código es competente para simular el transporte de la radiación en este tipo de aleación.

#### 6.2.1.2 Curvas de Isodosis utilizando Distintas Aleaciones de Plomo

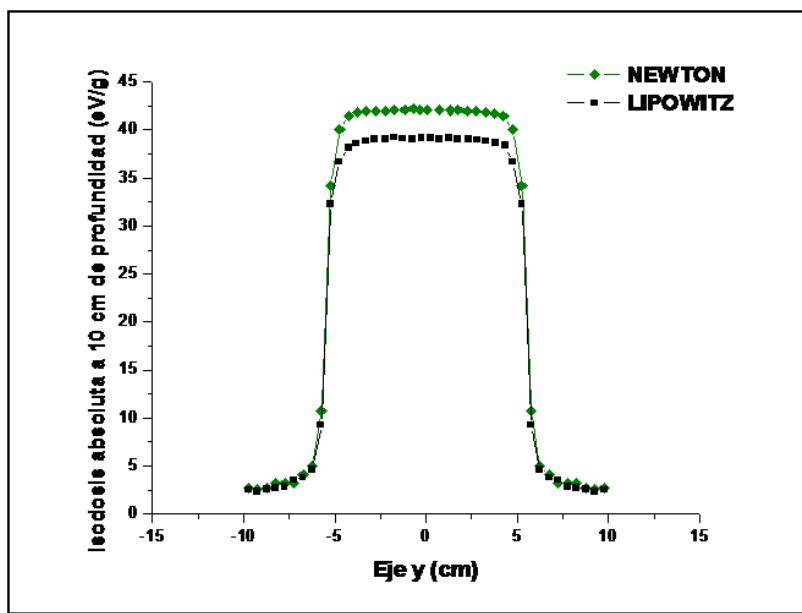
De acuerdo a la metodología descripta en **5.2.2.2**, utilizando las aleaciones de Pb, (Cerrobend <sup>TM</sup> o Lipowitz, Rose, Wood, Newton y Darcet) descriptas en la Tabla 1, como bloqueantes del haz incidente, utilizando la geometría de indicada en la **Figura 17**, se obtuvieron y se compararon las curvas de isodosis absolutas a 10 cm de profundidad en agua. Obteniéndose una diferencia dosimétrica, respecto del material de Lipowitz, que van desde 6 a 9 %, de los materiales investigados. **Figuras 27, 28, 29 y 30.**



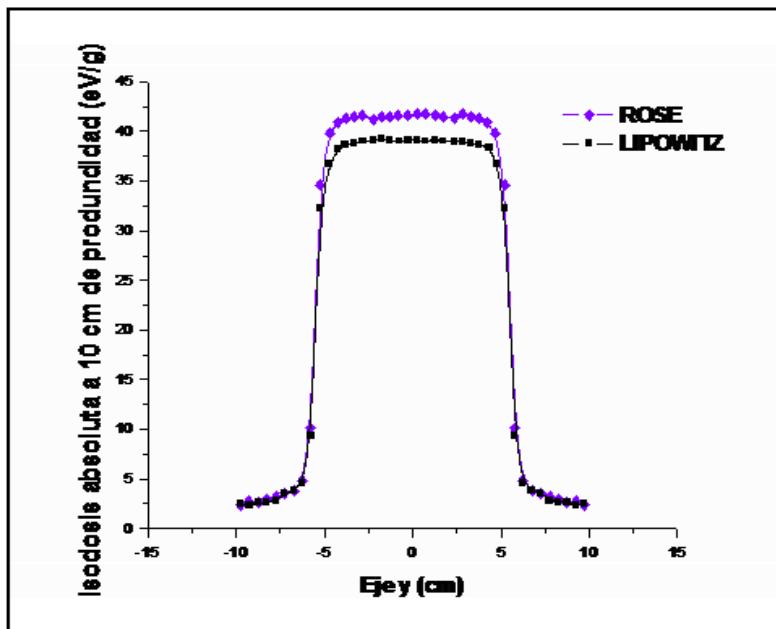
**Figura 27:** Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Dariset y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 9.7%



**Figura 28:** Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Wood y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 6.6 %.



**Figura 29:** Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Newton y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 9.2%.



**Figura 30:** Curvas de Isodosis absolutas a 10 cm de profundidad. Comparación entre aleación Rose y Lipowitz. Diferencia dosimétrica obtenida: 6.7%

De las curvas de isodosis obtenidas se observa que la aleación Lipowitz posee una capacidad superior de atenuación que las demás aleaciones de plomo utilizadas, presentando las aleaciones Wood y Rose mayor capacidad atenuante que las aleaciones Newton y Dariset.

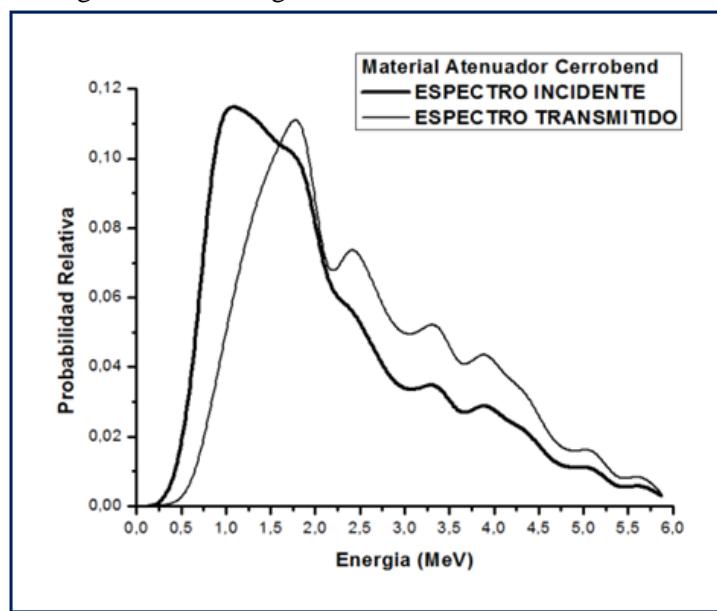
Como se utilizó un haz de fotones de 6 MeV y debido al elevado número atómico efectivo de las aleaciones de Plomo,  $Z_{\text{eff}} \approx 80$ , al depósito de dosis contribuyen predominantemente la Dispersión

Compton, conjuntamente con el Efecto Fotoeléctrico y la Producción de Pares, según lo indica la **Figura 1**.

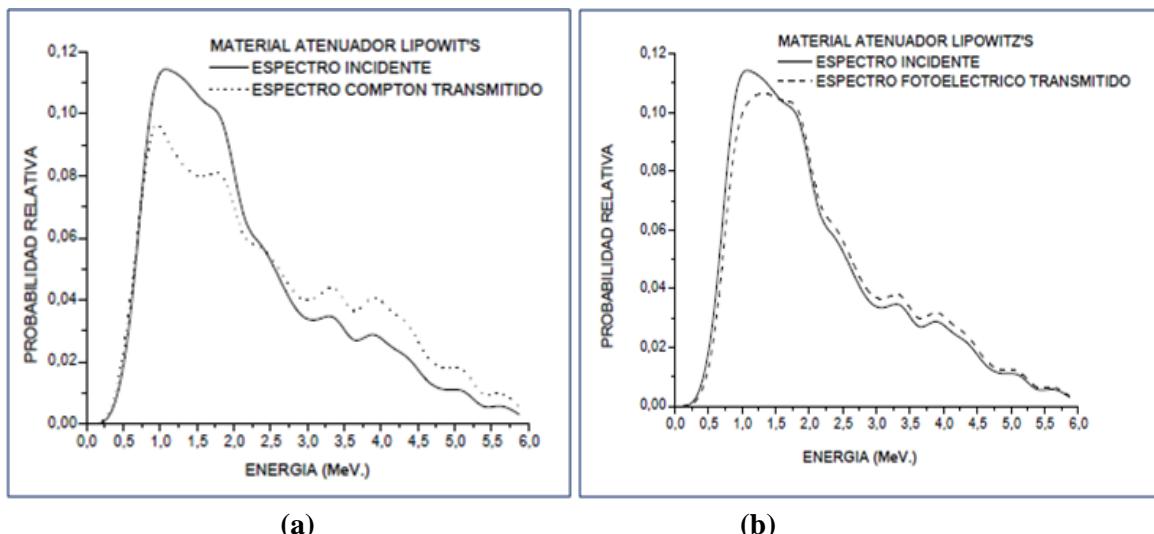
Estos resultados señalan la importancia de conocer con exactitud las características dosimétricas del material utilizado como bloqueante en tratamientos de radioterapia. Ya que al variar la composición de la aleación de plomo utilizada, varia el Número Atómico Efectivo y el coeficiente de atenuación, por lo tanto su capacidad atenuante, con respecto al Lipowitz que es la aleación de referencia, introduciéndose una diferencia dosimétrica significativa, del orden del 6 al 9 %, siendo estos valores porcentuales significativos en radioterapia.[78]

#### 6.2.1.3 Espectro de Fotones Primarios en Cerrobend<sup>TM</sup> o Lipowitz

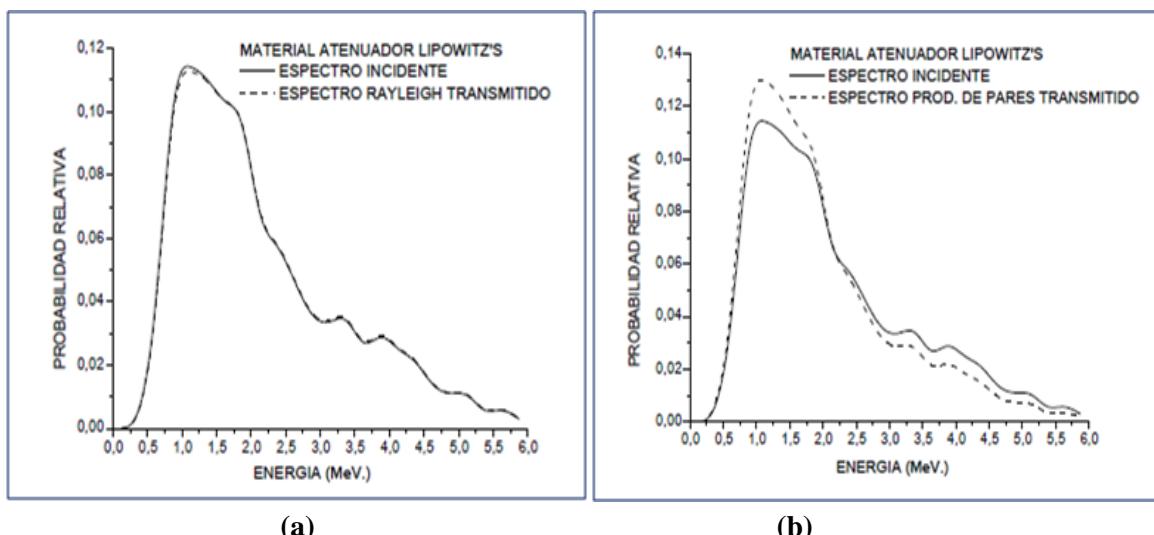
De acuerdo a la metodología descripta en **5.2.2.3** y con el fin estudiar el endurecimiento del haz, se comparan el espectro que incide sobre el compensador y el transmitido, luego de atravesar el compensador. En la **Figura 31** se puede observar que el espectro transmitido señala un corrimiento hacia las regiones de energías medias y altas, originándose de esta manera una filtración de los fotones de la región de menor energía, en el intervalo de energías comprendido desde 0,125 MV a 3,75 MV, donde se produce un filtrado que va desde un 100% para los fotones de 0.125 MV, hasta un 17 % para los fotones de 1,357 MV. Si se consideran los procesos microscópicos involucrados en este proceso, según muestran las **Figuras 32 y 33**, la dispersión Compton (Figura 32 a) es la interacción relevante en el endurecimiento del haz, siendo el efecto fotoeléctrico (Figura 32b) la dispersión Rayleigh (Figura 33a) despreciable; mientras que la producción de pares (Figura 33b) tiene importancia en la región de alta energía.



**Figura 31:** Comparación entre los espectro del haz incidente y el haz Transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo.



**Figura 32:** a) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro Compton del haz transmitido. b) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz Fotoeléctrico transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo



**Figura 33:** a) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz Rayleigh transmitido. b) Comparación entre el espectro del haz incidente y el espectro del haz de Producción de Pares transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo.

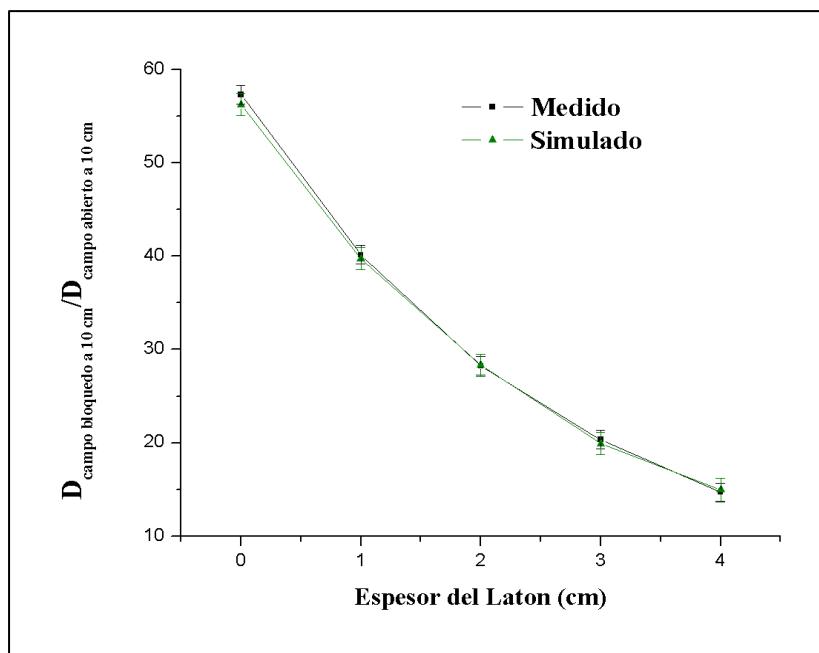
De los resultados expuestos observamos que luego de atravesar el atenuador de Lipowitz's, cambia el perfil del espectro incidente dando origen a un corrimiento del espectro hacia la región de medias y altas energías, produciéndose un filtrado de las componentes correspondientes a la región de bajas energías del espectro, dando lugar al endurecimiento del haz transmitido, lo que está en coincidencia con lo reportaron otros autores con respecto al Lipowitz's [79-80]. Al mismo tiempo al considerar los procesos microscópicos involucrados en este proceso de endurecimiento se encuentra como interacción relevante la dispersión Compton.

## 6.2.2 Aleaciones de Cu: Latón o Brass

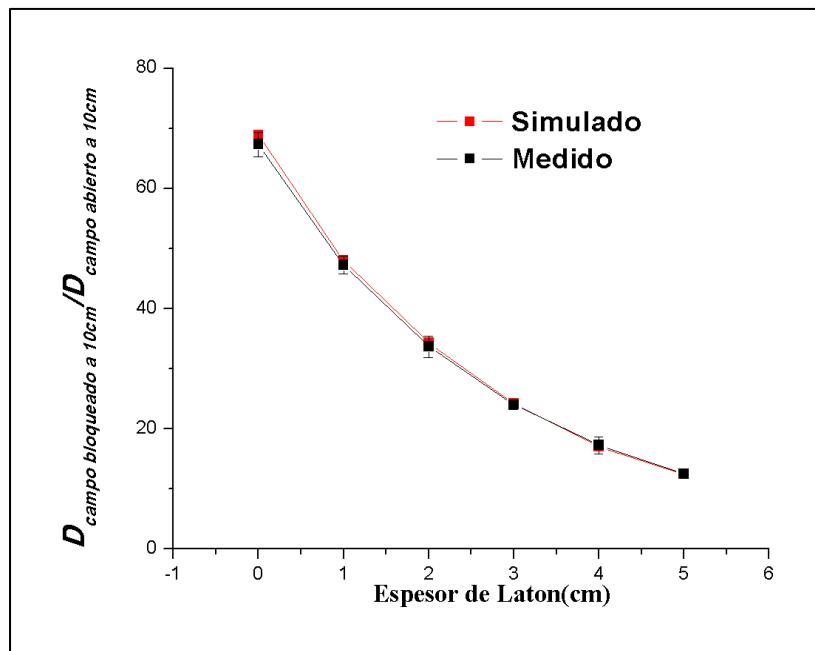
### 6.2.2.1 Validación de la Aleación Latón o Brass

Con los valores obtenidos del montaje experimental descripto en **5.2.3.1.1** y con los valores simulados con la metodología descripta en **5.2.3.1.2**, se validó el material Latón. Calculándose para los campos de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  y  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , la relación entre la dosis en profundidad en el eje central para campos abiertos y bloqueados, con diferentes espesores de latón; con un incertidumbre estadística de 1,2% y con una incertidumbre experimental de 1%, para el campo de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ; mientras que para el campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  se obtuvo 1% de incertidumbre estadística y 1,5% de incertidumbre experimental. **Figuras 34 y 35**.

El acuerdo entre los valores de dosis medidos experimentalmente y los simulados, tanto para el campo de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  como para el campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , implican la veracidad de valores obtenidos con latón como atenuador.



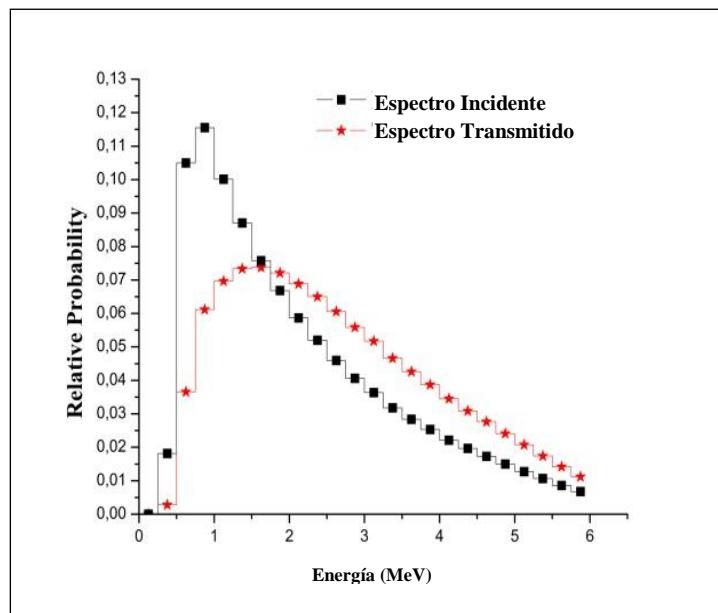
**Figura 34:** Comparación de la relación de dosis a 10cm de profundidad para campos abiertos y bloqueados en función del espesor del bloque de Latón .Valores calculados y medidos.  
Campo  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ , Elekta Precise-SL-18, 6 MV de fotones. DFS = 100 cm.



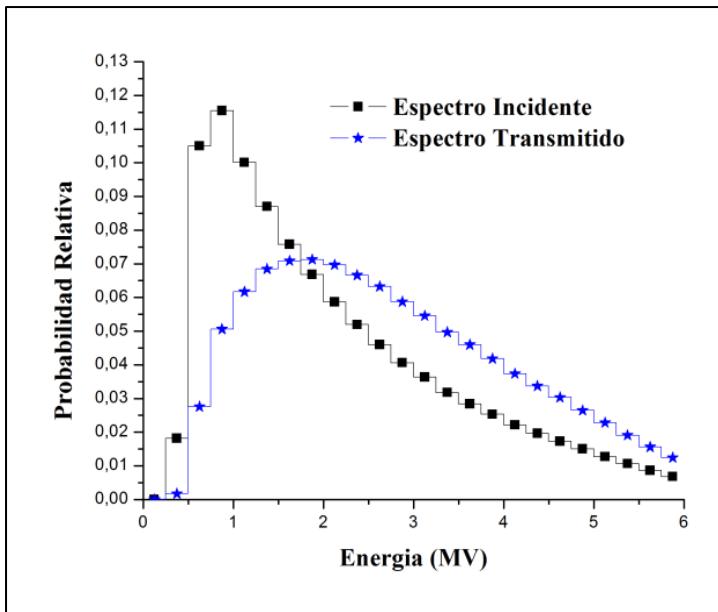
**Figura 35:** Comparación de la relación de dosis a 10cm de profundidad para campos abiertos y bloqueados en función del espesor del bloque de Latón .Valores calculados y medidos. Campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , Elekta Precise-SL-18, 6 MV de fotones. DFS = 100 cm

#### 6.2.2.2 Espectro de Fotones Primarios en Latón o Brass

Los resultados obtenidos de las simulaciones de Montecarlo realizadas con el espectro de 6 MeV de fotones [44] cuando atraviesa un compensador de brass, muestran cambios significativos en el espectro transmitido. La **Figura 36** exhibe el espectro de energía transmitido del haz cuando atraviesa un compensador de 4 cm de brass para un campo de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  comparado con el espectro incidente, mientras que la **Figura 37** expone el espectro de energía transmitido del haz cuando atraviesa un compensador de 5 cm de brass para un campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  comparado con el espectro incidente. En ambas figuras se puede observar como el espectro de energía transmitido disminuye en la totalidad de los intervalos de energías considerados y se desplaza hacia las regiones de altas energías, debido a la atenuación preferente de los fotones de energías bajas e intermedias. Este proceso que se pone de manifiesto se trata del llamado proceso de endurecimiento del haz, que se sustenta en el hecho de que los fotones de bajas energías interaccionan preferentemente con el medio.



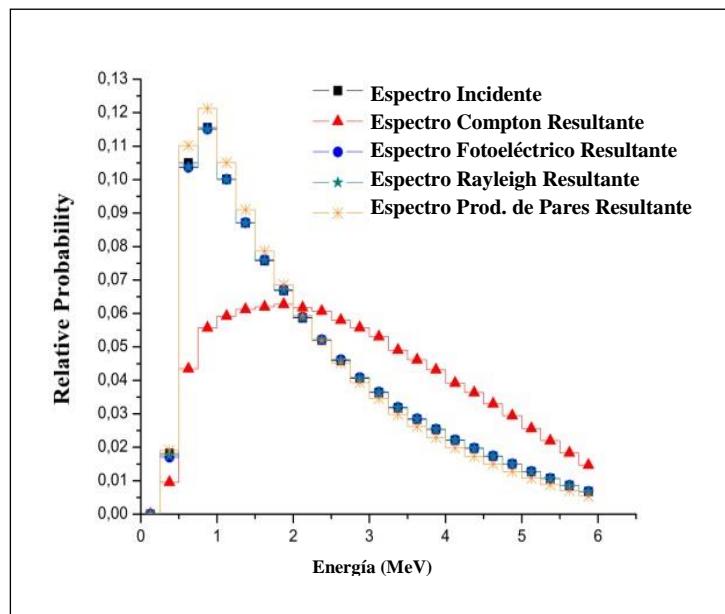
**Figura 36:** Comparación entre espectro incidente y resultante transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo. Campo  $3 \times 3 \text{cm}^2$ .



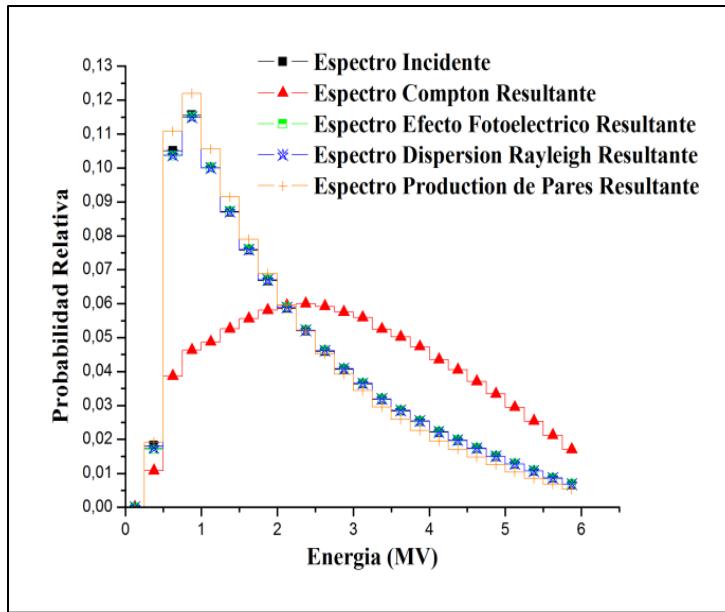
**Figura 37:** Comparación entre espectro incidente y resultante transmitido. Cada espectro esta normalizado a sí mismo. Campo  $10 \times 10 \text{cm}^2$

Con el propósito de dilucidar los eventos responsables de los cambios en el espectro transmitido, se estudiaron las contribuciones parciales de los procesos microscópicos que ocurren en el rango de energía considerado y de acuerdo al número atómico efectivo del latón (Dispersión Compton, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Rayleigh y Producción de Pares). Las **figuras 38 y 39** revelan los resultados para el campo de  $3 \times 3 \text{cm}^2$  y  $10 \times 10 \text{cm}^2$ , donde se pone de manifiesto que el cambio más

importante se debe a Dispersión Compton, mientras que los cambios causados por el Efecto fotoeléctrico, la Producción de Pares y Dispersión Rayleigh son insignificantes.



**Figura 38:** Comparación entre espectro incidente y espectro resultante transmitido, luego de restar al espectro incidente cada proceso microscópico ocurrido en el compensador. Campo  $3 \times 3 \text{ cm}^2$



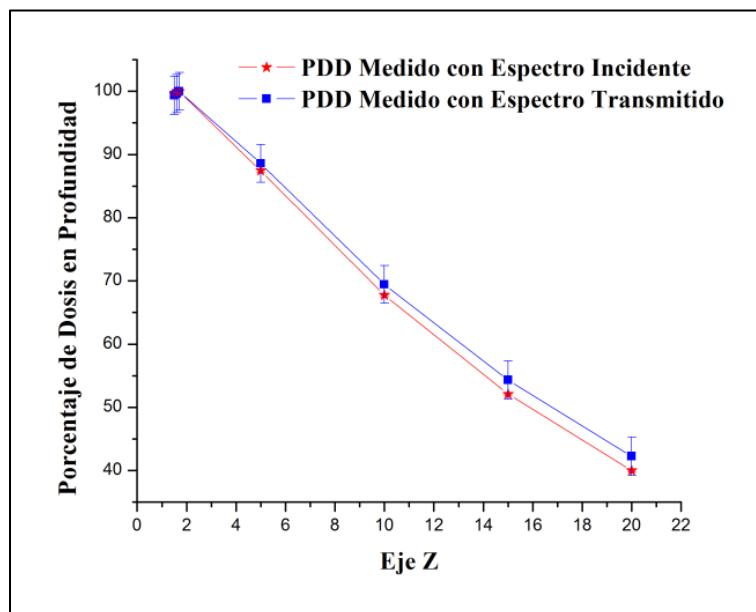
**Figura 39:** Comparación entre espectro incidente y espectro resultante transmitido, luego de restar al espectro incidente cada proceso microscópico ocurrido en el compensador. Campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$

Los resultados concuerdan con los reportados en la literatura para materiales de número atómico intermedio, como lo es el del latón o brass, donde la Dispersión Compton parece ser el proceso relevante para energías de los fotones incidentes que oscilan entre 0,2 keV y 5 MV; con el número atómico efectivo constante en ese rango de energía [81-82]. Además teniendo en cuenta la **Figura 1**

donde se muestra la importancia relativa de eventos microscópicos que se producen en la interacción de los haz de fotones y la materia, teniendo en cuenta la energía de los fotones y el numero atómico del material absorbente, puede apreciarse que el Z efectivo del latón o brass,  $\approx 30$ , para las energías de fotones entre 0.2 y 6 MV se encuentra en la zona donde la Dispersión Compton es dominante. [31].

#### 6.2.2.3 Cuantificación del Endurecimiento del haz-Curvas PDD

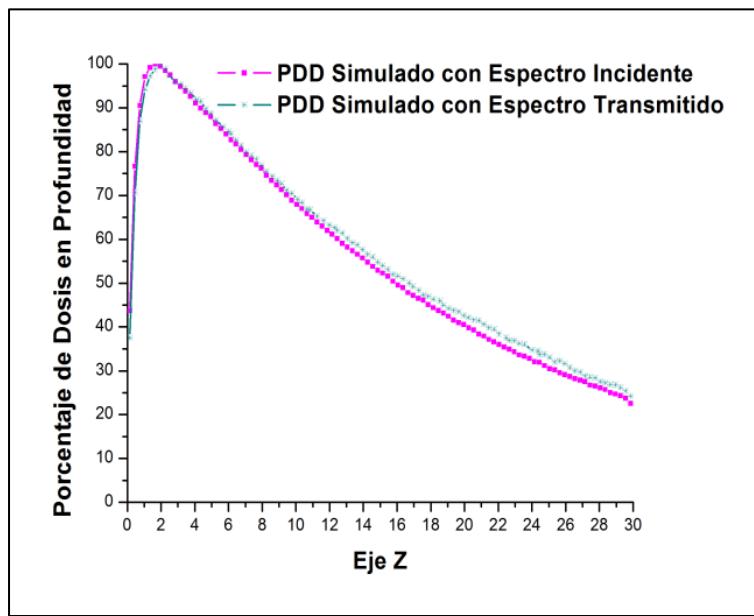
**La figura 40** muestra la comparación de las medidas experimentales de los porcentajes de dosis en profundidad para un campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , para el espectro incidente con campo abierto, y para el espectro transmitido cuando el campo está bloqueado con las hojas de latón. Cada PDD esta normalizado a sí mismo. En el mismo se puede observar el cambio en la penetración del haz antes y después del compensador por el efecto de endurecimiento del haz. El efecto neto es de aproximadamente 1,3% de incremento del porcentaje de la dosis en profundidad, a 5 cm de profundidad y 2,4% de la dosis a una profundidad de 10 cm, mientras que en la profundidad de 15 cm, la diferencia es aproximadamente de 4,0%. Con la incertidumbre experimental del 0,3% en el campo abierto y el 3% para el campo bloqueado.



**Figura 40:** Comparación entre PDD medidos con espectro incidente y espectro transmitido. Cada PDD es normalizado a sí mismo. Campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ .

La **figura 41** muestra la comparación de los valores obtenidos por simulación del porcentaje de dosis en profundidad para el campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , con el espectro incidente ,para el caso de campo abierto y el espectro de transmisión para el caso del campo bloqueado con hojas de latón, cada uno normalizado a sí mismo. Se puede observar el cambio en la penetración del haz antes y después de atravesar el compensador por el efecto de endurecimiento del haz. El efecto neto es de aproximadamente 1,3% por ciento de la dosis a 5 cm de profundidad y 2,2% a una profundidad de

10 cm, mientras que en la profundidad de 15 cm, la diferencia es alrededor del 3.4%. Con incertidumbre estadística 0,8% para el campo abierto y 2% para el campo de bloqueado.



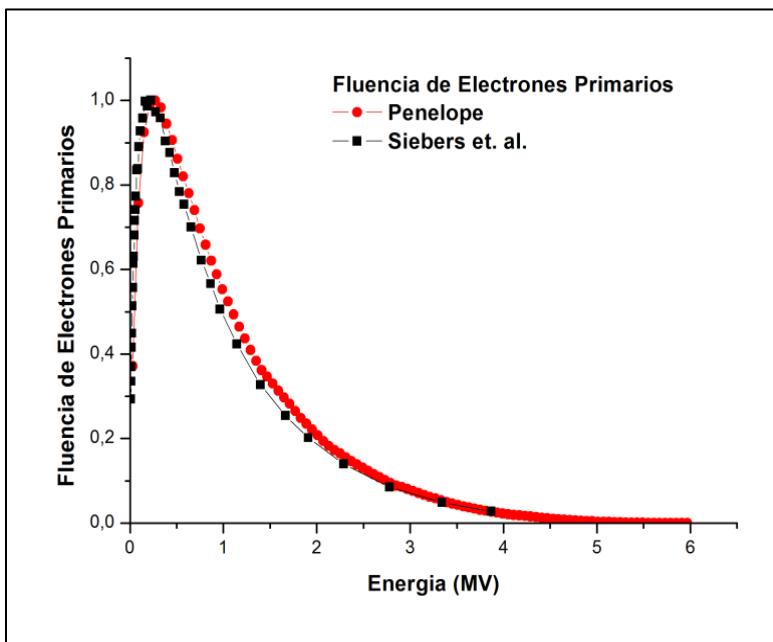
**Figura 41:** Comparación entre PDD simulados con espectro incidente y espectro transmitido. Cada PDD es normalizado a sí mismo. Campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$

Esta investigación realizada utilizando al latón como atenuador revela la importancia del proceso de endurecimiento de un haz de fotones cuando se utilizan compensadores de metal o cuñas. En particular, proporciona una estimación cuantitativa del aumento de la dosis absorbida como consecuencia del aumento de la energía efectiva. Además se encuentra que la modificación del espectro basada únicamente en Interacciones Compton es suficiente para dar cuenta de la mayoría de los efectos observados en el proceso de endurecimiento del haz, ya que la producción de pares sólo afecta marginalmente el espectro de 6 MV, lo que significa que puede ser ignorado también. Esto abre la puerta a un endurecimiento simplificado del haz basado solamente en las interacciones Compton. También se suministra el espectro modificado que sale del compensador de latón de 5 cm de espesor, que puede ser de importancia para las simulaciones Montecarlo basadas en un espectro incidente en la superficie del paciente.

### 6.3 SIMULACIONES CON TEJIDOS

#### 6.3.1 Validación del cálculo de espectros en Tejidos

Para validar los cálculos realizados con el Código PENELOPE, se compararon fluencia de electrones primarios simulados con PENELOPE con los publicados por Siebers et al [62]. Los resultados se muestran en la **Figura 42**.

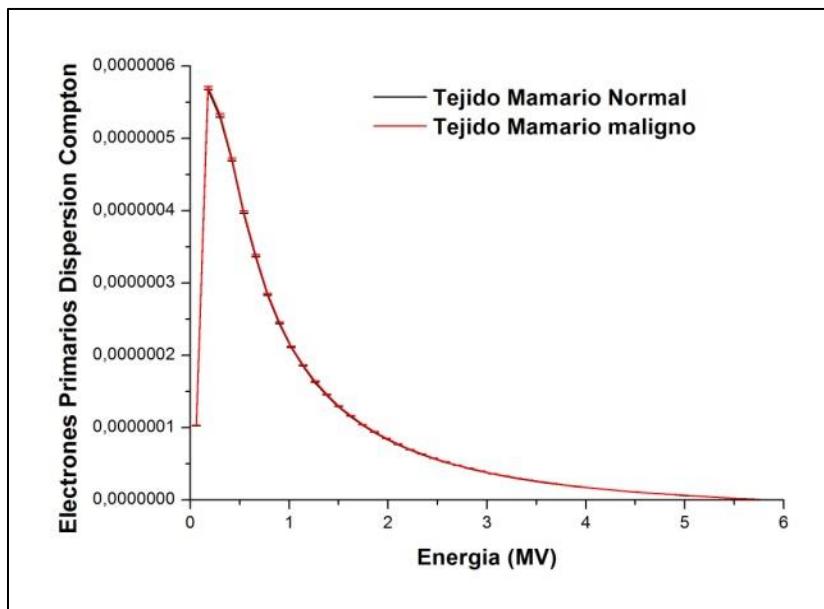


**Figura 42:** Fluencia de Electrones Primarios. Comparación de datos calculados por PENELOPE y Siebers et al [62].

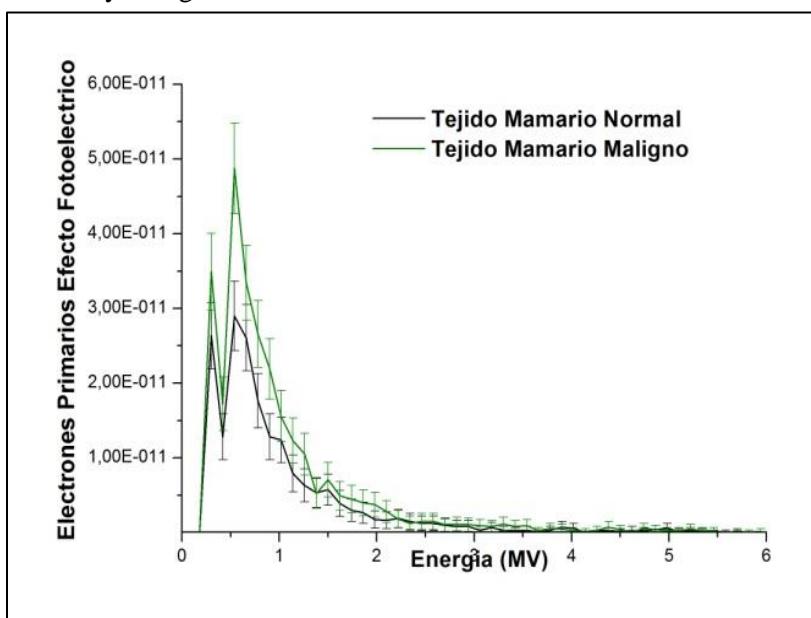
El acuerdo entre los valores obtenidos por simulación con el código Penélope y los datos publicados por Siebers et al [62], implican la veracidad de los espectros de electrones calculados con el código.

#### 6.3.2 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 6 MV.

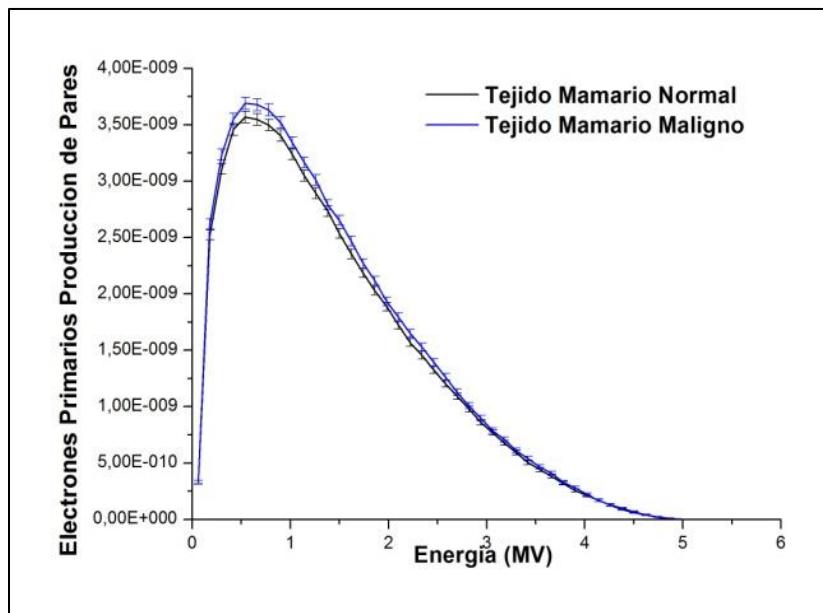
Para diferenciar entre tejidos biológicos semejantes que difieren en las concentraciones de metales pesados, se obtuvieron los espectros de energía de electrones primarios y secundarios generados por Dispersión Rayleigh, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton o Producción de Pares, en tejidos mamarios sanos y malignos. **Figuras 43, 44, 45, 46, 47 y 48.**



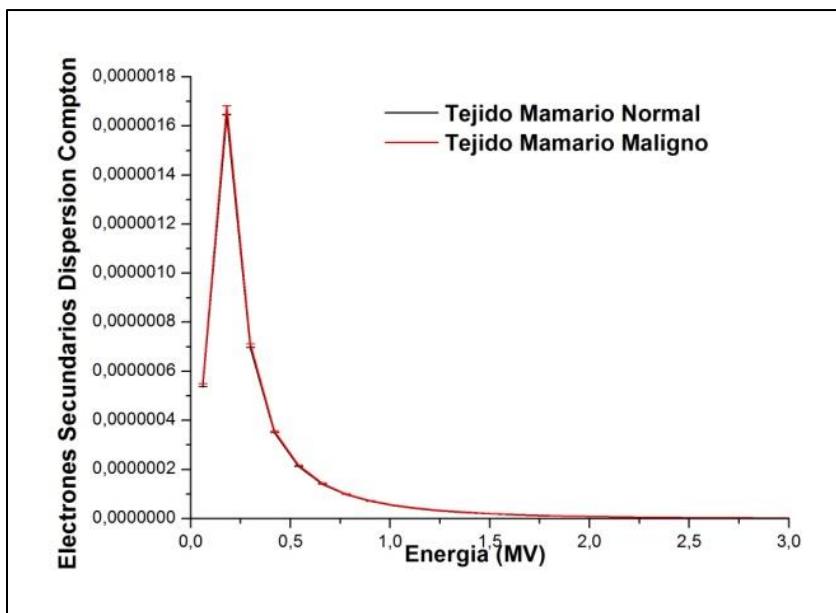
**Figura 43:** Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.



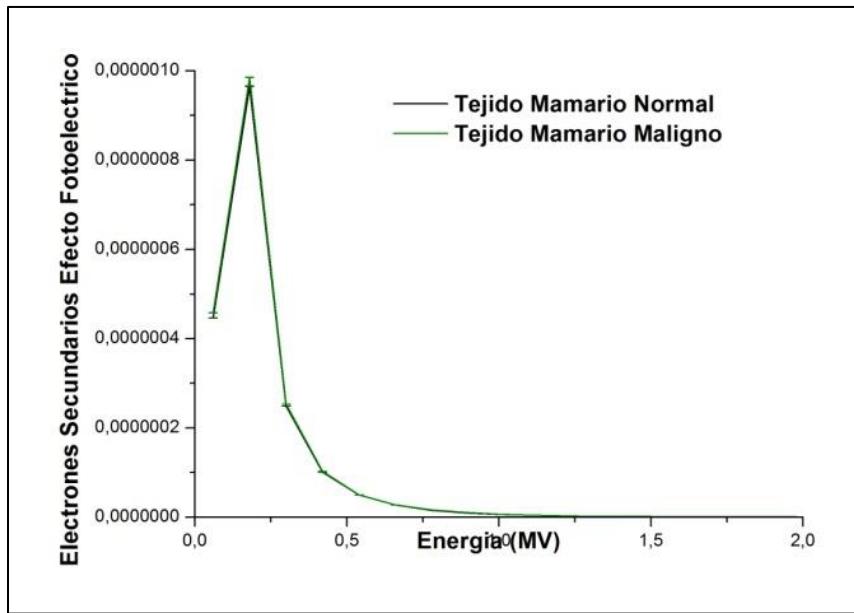
**Figura 44:** Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno



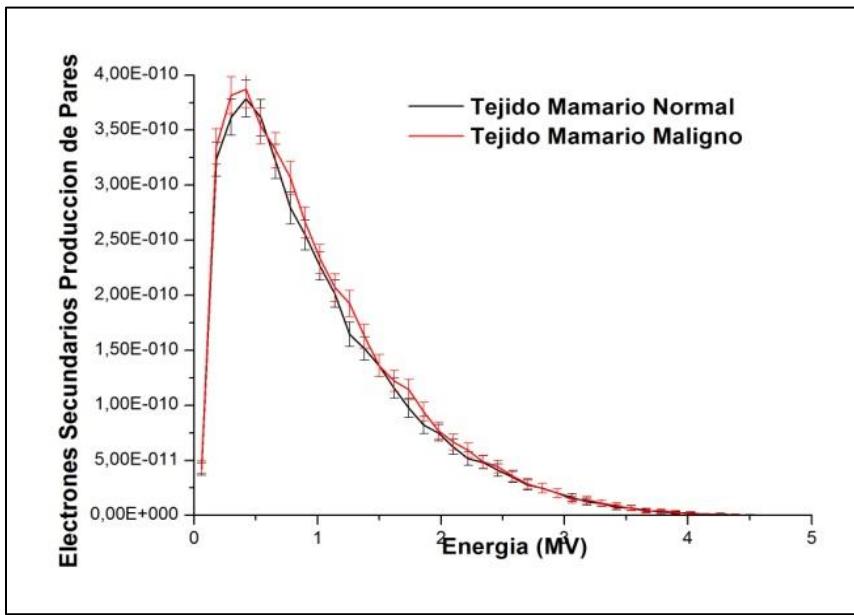
**Figura 45:** Comparación entre espectro de electrones primarios generados por Producción de Pares en tejido mamario sano y maligno.



**Figura 46:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.



**Figura 47:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.



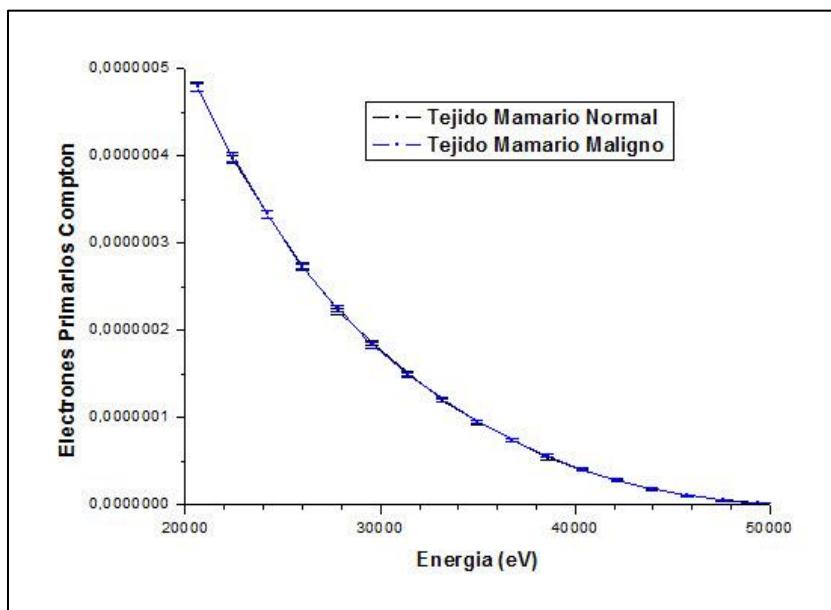
**Figura 48:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Producción de Pares en tejido mamario sano y maligno.

Los resultados muestran diferencias entre los espectros de energía de los tejidos sanos y malignos. En el caso específico de los espectros primarios, las diferencias se encuentran en los electrones primarios generados por Efecto Fotoeléctrico y generados por Producción de Pares. Mientras que en el caso de los espectros de electrones secundarios las diferencias se encuentran en los electrones secundarios generados por Producción de Pares. Estas variaciones observadas en los espectros del tejido maligno tendrían su origen en la composición del mismo, ya que posee mayor cantidad de metales que el tejido sano, como se especificó en la **Tabla 3**. Cabe destacar que la diferencia

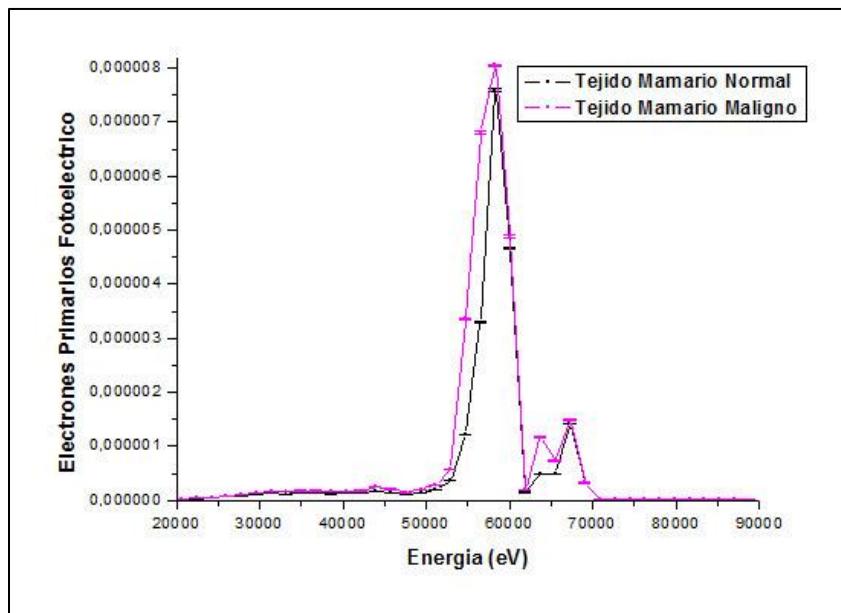
observada entre los espectros se encuentra en la zona de baja energía del espectro, menor a 2 MV, donde tiene importancia el Efecto Fotoeléctrico. Esta diferencia encontrada entre los tejidos podría ser utilizado como una herramienta complementaria de diagnóstico para caracterizar y diferenciar tejido mamario normal del maligno.

### 6.3.3 Espectros de electrones primarios y secundarios en tejido mamario normal y maligno utilizando espectro de 140 KeV.

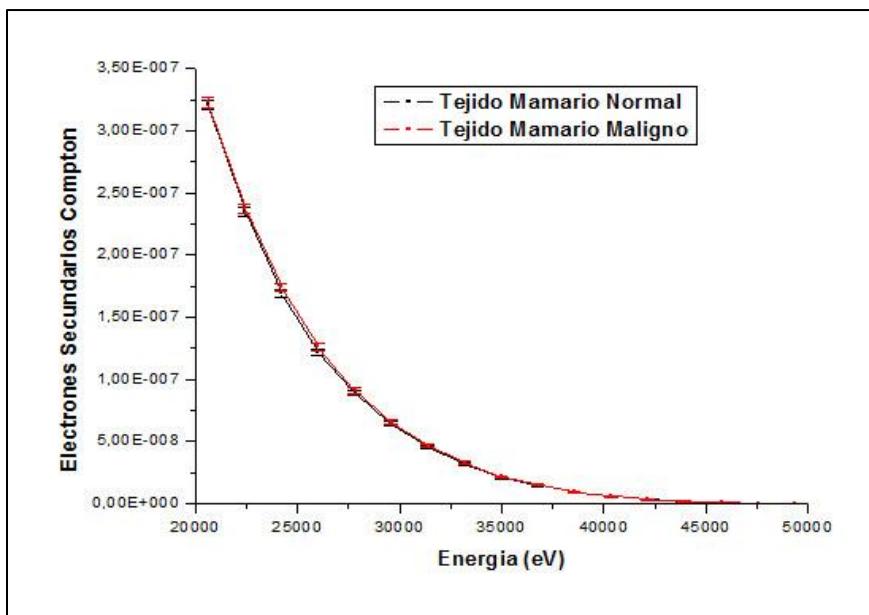
Para diferenciar entre tejidos mamarios sanos y malignos, utilizando espectro de 140 KeV. se obtuvieron los espectros de energía de electrones primarios y secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton .Figuras 49, 50, 51, 52 .



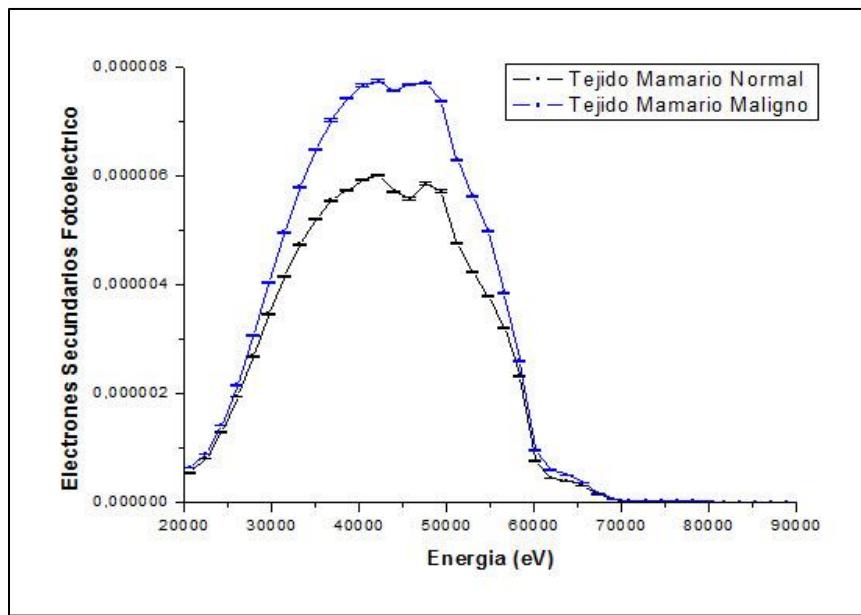
**Figura 49:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno.



**Figura 50:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.



**Figura 51:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Dispersión Compton en tejido mamario sano y maligno



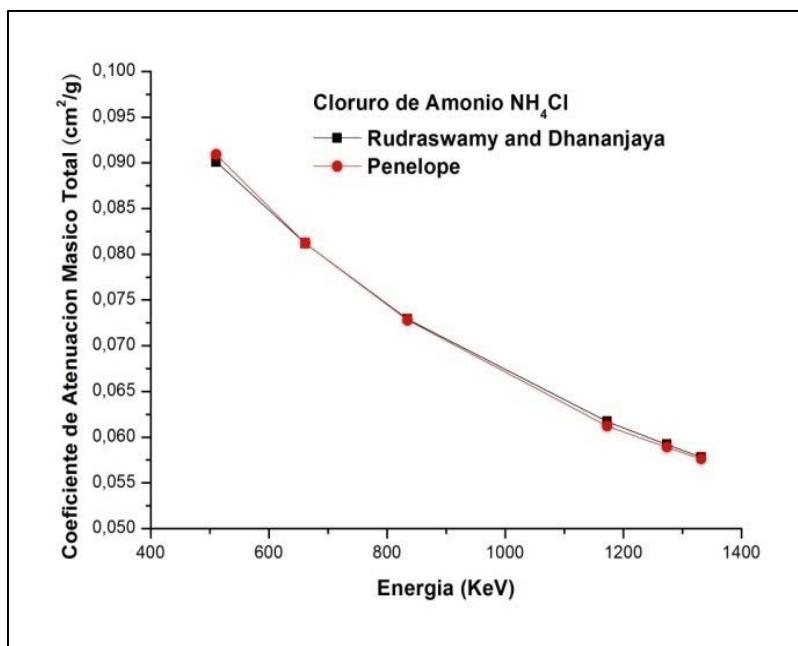
**Figura 52:** Comparación entre espectro de electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico en tejido mamario sano y maligno.

Los resultados obtenidos utilizando el espectro de 140 KeV [63], que es el rango de energía que se utiliza en mamografía, muestran diferencias entre los espectros de energía de electrones primarios y secundarios de los tejidos mamarios normal y maligno, en particular para los electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico. Lo cual es razonable por la energía del espectro incidente utilizado y porque el tejido mamario sano difiere del maligno en la cantidad de metales presentes, como se especifico en la Tabla 3, y los números atómicos de estos metales están comprendidos en el rango que va desde el Aluminio de  $Z=13$  al Cesio de  $Z=55$ . Por lo tanto en este rango de energía y rango números atómicos la interacción de fotones más importante es el Efecto Fotoeléctrico, como se indica en la Figura 1.A si mismo ésta diferencia entre los tejidos podría ser utilizada como una herramienta de diagnóstico complementario para caracterizar y diferenciar entre tejido mamario normal y maligno.

## 6.4 COEFICIENTE DE ATENUACION

### 6.4.1 Validación

Se compararon los valores de coeficiente de atenuación másico calculados con Penélope con los medidos por [70] para el Cloruro de Amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Obteniéndose una diferencia menor al 0,9 % en todos los puntos, lo que implica la veracidad de los valores calculados.

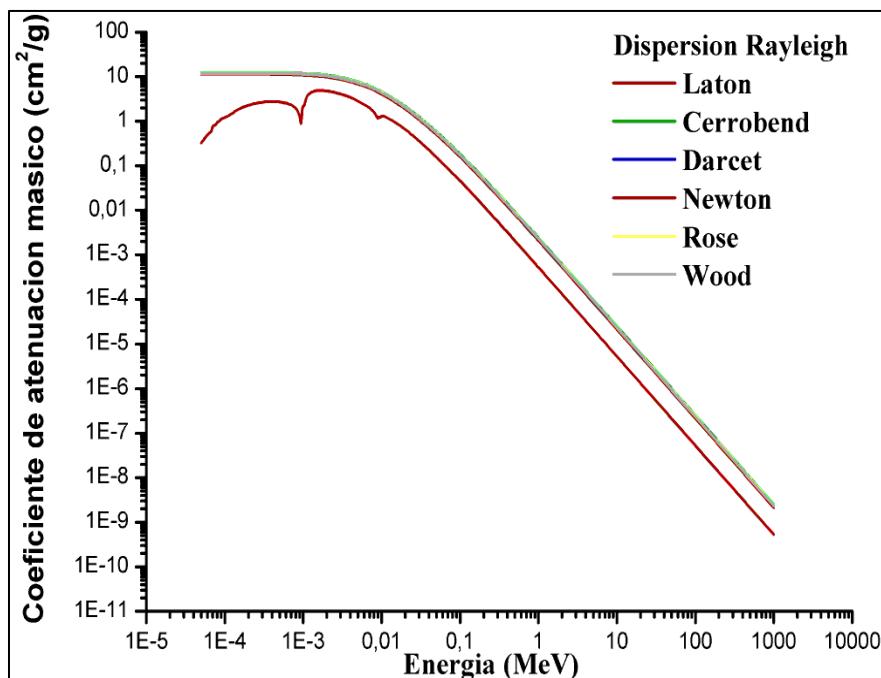


**Figura 53:** Coeficiente de Atenuación Másico. Comparación de valores calculados con Penélope y medidos por Rudraswamy B. And Dhananjaya [70].

#### 6.4.2 Aleaciones

El coeficiente de atenuación másico según lo especificado en la sección 2.2 depende de la energía del fotón incidente y del número atómico del atenuador. En la **Figura 54**, se muestran los valores de coeficientes de atenuación másico de Dispersión Rayleigh en función de la energía de los fotones, para las aleaciones de Plomo y para el Latón, muestran una disminución con el aumento de la energía de los fotones, tomando valores mayores en la región de bajas energías ( $1 \times 10^{-4}$  a 0,01 MeV) y alcanzando valores mínimos en la región de alta energía, 100 MeV., lo que es esperable, ya que la dispersión rayleigh tiene importancia bajas energías y para números atómicos altos.

Las aleaciones de plomo, estas presentan una coincidencia en los valores de coeficientes de atenuación en todo el rango de energía estudiando, por lo que las diferencias en la composición química estas aleaciones de plomo no influye y además no presenta discontinuidades en la región de baja energía. Mientras que el Latón muestra valores de coeficientes de atenuación menores a las demás aleaciones estudiadas, en todo el rango de energía y presenta discontinuidades en su curva en la región de bajas energías ( $1 \times 10^{-4}$  a 0,01 MeV). Por lo que la diferente composición química de las aleaciones de plomo y el Latón si tiene influencia en este caso.



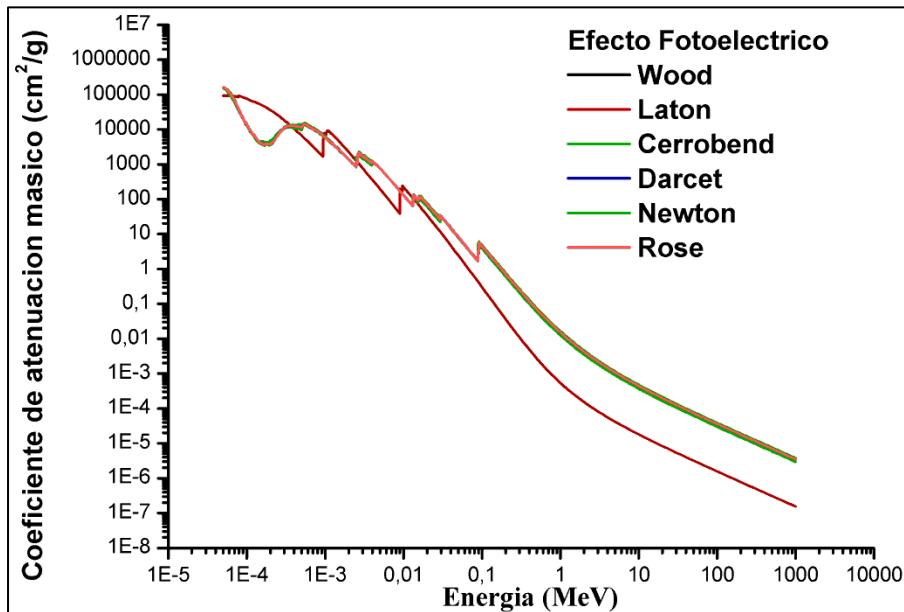
**Figuras 54:** Variación del coeficiente de atenuación másico de Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcet, Newton, Rose y Wood.

En la **Figura 55** se muestran los valores de coeficientes de atenuación másico de Efecto Fotoeléctrico en función de la energía de los fotones, para las aleaciones de Plomo y para el Latón, muestran una disminución con el aumento de la energía de los fotones, tomando valores elevados en la región de bajas energías ( $1 \times 10^{-4}$  a 0,1 MeV) y alcanzando valores mínimos en la región de alta energía, 100 MeV. Con respecto a las aleaciones de plomo, estas presentan una coincidencia en los valores de coeficientes de atenuación en todo el rango de energía estudiando, por lo que las diferencias en la composición química de estas aleaciones de plomo no influyen.

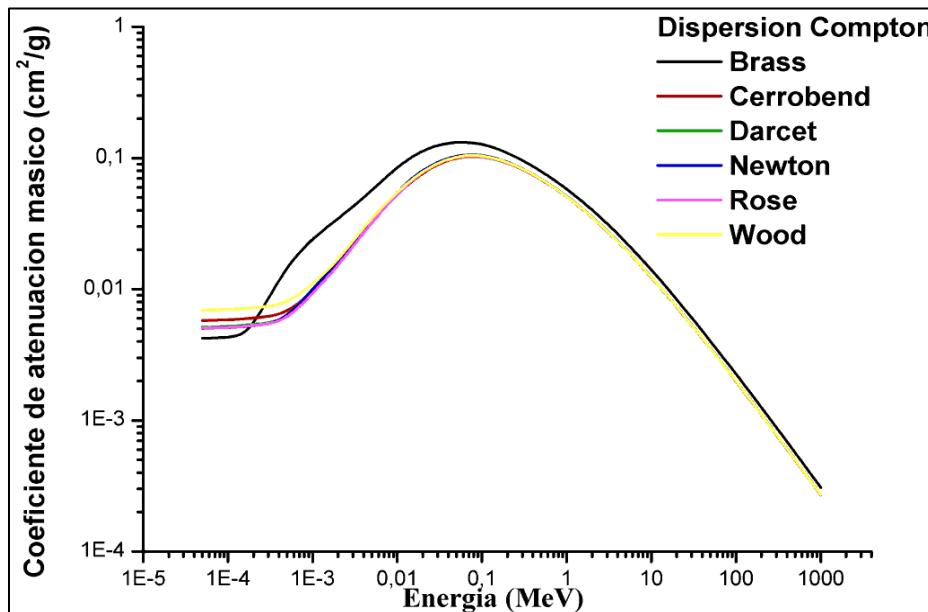
Mientras que el Latón presenta valores de coeficientes de atenuación menores a las demás aleaciones estudiadas a partir de 0,01 MeV. Por lo que la diferencia en la composición química de las aleaciones de plomo y el Latón si tiene influencia en este caso. Tanto el Latón como las demás aleaciones de Plomo presentan marcadas discontinuidades en sus curvas en la región de bajas energías ( $1 \times 10^{-4}$  a 0,1 MeV), serían por la absorción de los bordes, de las capas K, L, M, para elementos de altos números atómicos.

En la **Figura 56** se muestran los valores de coeficientes de atenuación másico de Dispersión Compton en función de la energía de los fotones, entre las aleaciones de Plomo no se observan diferencias en los valores de coeficiente de atenuación, por lo que no influye la composición química, mostrando en un principio un incremento en los valores hasta alcanzar valores máximos en el rango intermedio de energías de 0,1 a 1 MeV y luego decrece a altas energía. Con respecto al Latón exhibe valores de coeficiente de atenuación mayores a los de las demás aleaciones en todo el rango de energía, en particular a bajas energías en el rango de  $2 \times 10^{-4}$  a 0,2 MeV. Sin embargo presenta el mismo comportamiento, en un principio un incremento de los valores hasta alcanzar

valores máximos en el rango de energías de 0,1 a 1 MeV y luego decrece a medida que aumenta la energía.



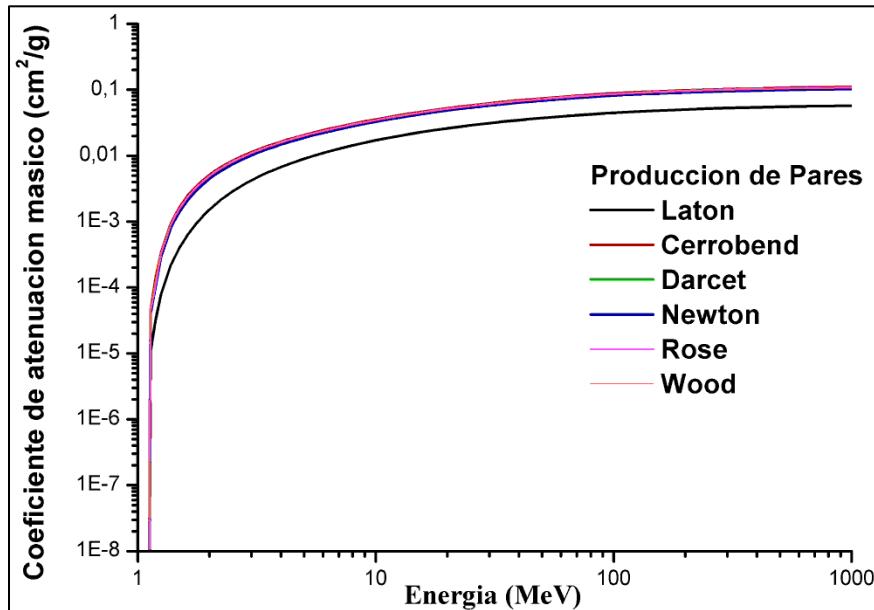
**Figuras 55:** Variación del coeficiente de atenuación mísico de Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcet, Newton, Rose y Wood.



**Figuras 56:** Variación del coeficiente de atenuación mísico de Dispersion Compton en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcet, Newton, Rose y Wood.

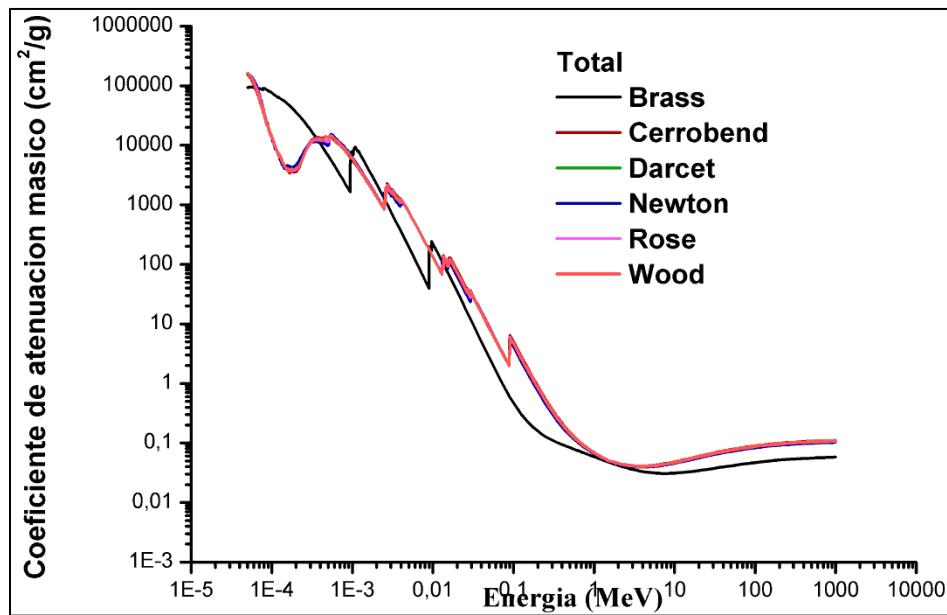
En la **Figura 57** se muestran los valores de coeficientes de atenuación mísico de Producción de Pares en función de la energía de los fotones, entre las aleaciones de Plomo no se observan diferencias en los valores de coeficiente de atenuación, por lo que no influye la composición

química, mostrando en un principio un incremento en los valores a partir de 1 MeV., hasta alcanzar valores máximos y constantes en todo el rango de altas energías de 0,1 a 1 MeV. Con respecto al Latón exhibe valores de coeficiente de atenuación menores a los de las demás aleaciones en todo el rango de energía. Sin embargo presenta el mismo comportamiento.



**Figuras 57:** Variación del coeficiente de atenuación másico de Producción de Pares en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcet, Newton, Rose y Wood.

En la **Figura 58** se muestran los valores de coeficientes de atenuación másico Total en función de la energía de los fotones. Las diferentes aleaciones de Plomo coinciden en los valores de coeficiente de atenuación, por lo que no influyen las diferencias en la composición química, con respecto al Latón presenta valores de coeficientes de atenuación másico diferentes a las demás aleaciones, a excepción del mínimo que se observa en el intervalo de energía de 1 a 3 MeV. en el que coinciden los coeficientes de todas las aleaciones. Con respecto al comportamiento que muestra la curva, teniendo en cuenta que esta representa el conjunto del coeficiente de atenuación antes vistos en forma individual por tipo de interacción, se observa que en la región de bajas energías toma importancia el Efecto Fotoeléctrico, ya que la curva presenta las irregularidades antes vistas en la **Figura 55**. Mientras que en la región de energías intermedias toma importancia la Dispersión Compton, donde se encuentra el mínimo antes mencionado y luego toma importancia la Producción de Pares en la región de alta energía, donde se observa el mismo comportamiento en la curva de coeficiente total que el de la **Figura 57** de Producción de Pares



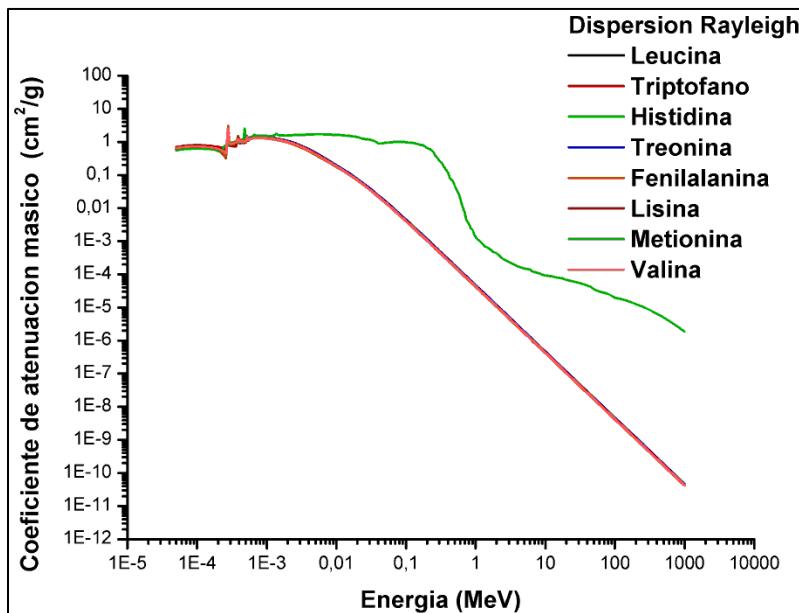
**Figuras 58:** Variación del coeficiente de atenuación másico Total en función de la energía, para las aleaciones Latón, Cerrobend, Darcet, Newton, Rose y Wood.

De los resultados obtenidos se pone de manifiesto que los coeficientes de atenuación másico de las diferentes interacciones de fotones: Dispersión Rayleigh, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton y Producción de Pares, en el caso de las aleaciones de Plomo muestran el mismo comportamiento en las curvas y toman valores coincidentes, por lo que las diferencias en su composición pareciera no tener importancia. Para el caso del Latón presenta comportamiento similares a las demás aleaciones en las curvas, pero sin embargo los valores de coeficiente de atenuación en todos los casos son de menor valor a de las aleaciones de Plomo, de allí que la diferencia en la composición química, como el numero atómico de los elementos constituyentes tomen importancia en este caso. Resultados similares fueron publicados por [25] en sus mediciones utilizando diferentes sólidos.

#### 6.4.3 Aminoácidos

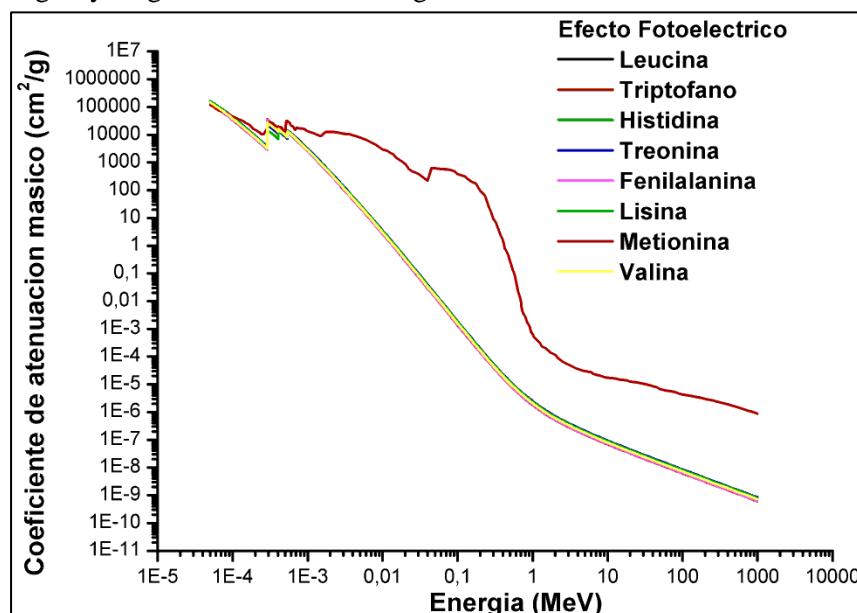
Como ya se menciono anteriormente el coeficiente de atenuación másico depende del número atómico del material atenuador y la energía de los fotones. En esta sección se muestran los coeficientes de atenuación másico de fotones, totales y parciales para los 8 aminoácidos esenciales: Histidina ( $C_6H_9O_2N_3$ ); Leucina ( $C_6H_{13}O_2N$ ); Lisina ( $C_6H_{14}O_2N_2$ ); Metionina ( $C_5H_{11}O_2NS$ ); Fenilalanina ( $C_9H_{11}O_2N$ ); Treonina ( $C_4H_8O_3N$ ); Triptófano ( $C_{11}H_{12}O_2N$ ); Valina ( $C_5H_{11}O_2N$ ).

En la **Figura 59** se observa el coeficiente de atenuación másico de Dispersión Rayleigh de los 8 aminoácidos esenciales, el comportamiento es el mismo para todos los aminoácidos hasta  $1 \times 10^{-3}$  MeV, luego la Metionina tiene un comportamiento diferente. Los valores de los coeficientes de la Metionina se mantienen próximos a la unidad hasta 0,1 MeV y luego decrece a valores menores, a diferencia de los demás aminoácidos que toman valores próximos a la unidad hasta  $2 \times 10^{-3}$  MeV y luego decrecen rápidamente a valores muy bajos a medida que aumenta la energía.



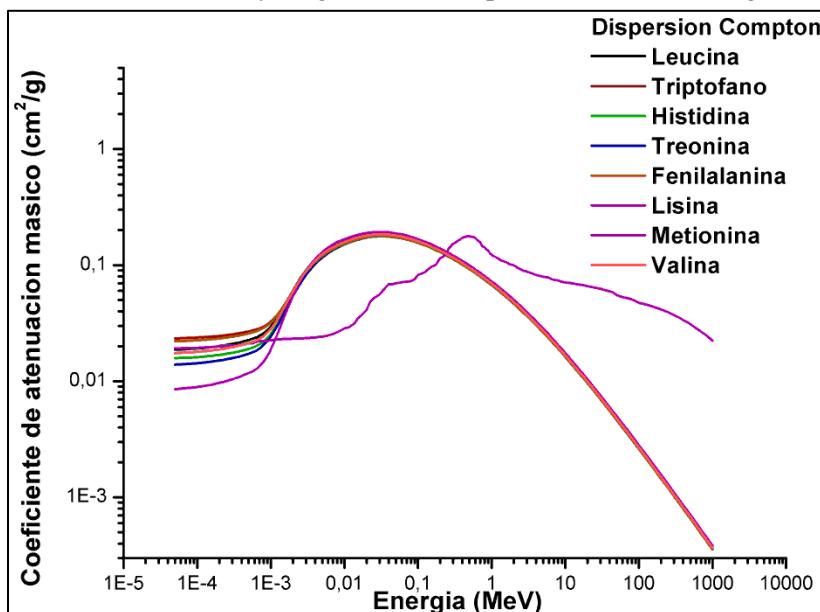
**Figuras 59:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones de la Dispersión Rayleigh en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.

En la **Figura 60** se observa el coeficiente de atenuación másico de Efecto Fotoeléctrico de los 8 aminoácidos esenciales, el comportamiento es el mismo para todos los aminoácidos hasta  $1 \times 10^{-3}$  MeV, luego la Metionina tiene un comportamiento diferente, con valores de coeficiente de atenuación mayores hasta 0,1 MeV y luego decae a medida que aumenta la energía, mientras que los demás 7 coinciden totalmente en sus valores de coeficientes y decrecen rápidamente con el aumento de la energía. Los coeficientes de atenuación de Efecto Fotoeléctrico tienen valores elevados a bajas energías y luego decrece a altas energías.



**Figuras 60:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.

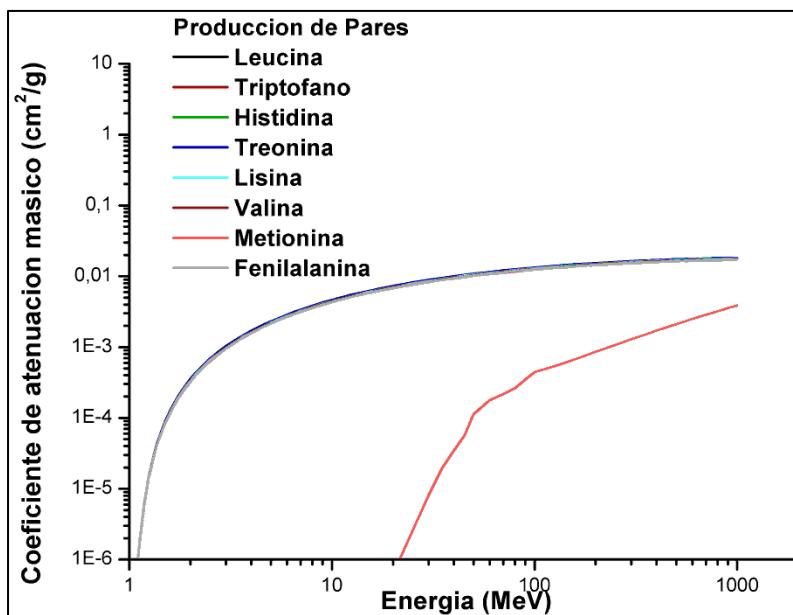
En la **Figura 61** se observa el coeficiente de atenuación másico de Dispersión Compton de los 8 aminoácidos esenciales. La Metionina muestra un comportamiento diferente a los demás aminoácidos, sus coeficientes aumentan en el rango de energía de  $1 \times 10^{-3}$  MeV hasta que hacen un máximo cerca de los 0,1 MeV y luego decrecen con el aumento de la energía. Mientras que los demás aminoácidos coinciden en sus comportamientos y aumentan los valores de los coeficientes llegando a un máximo en 0,03 MeV y luego decrecen rápidamente con la energía.



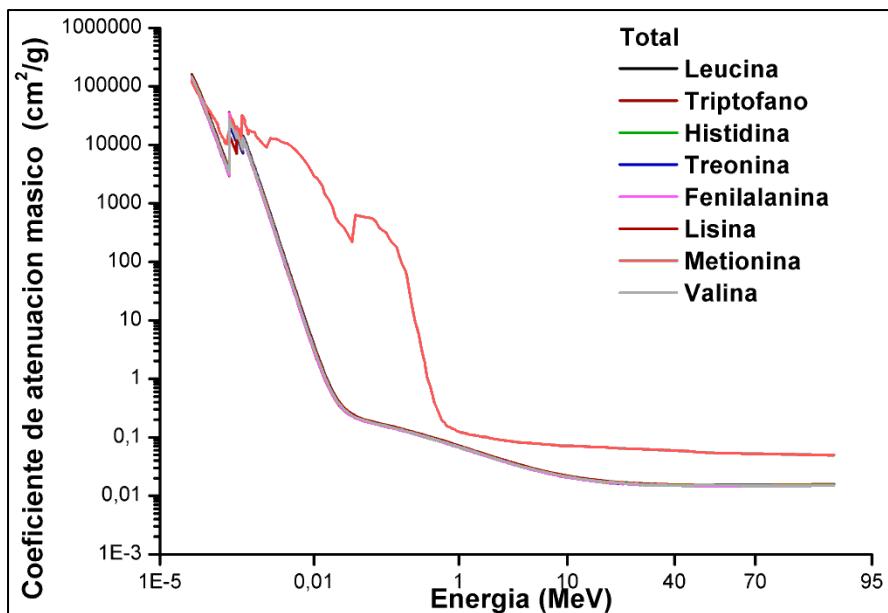
**Figuras 61:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Compton en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.

En la **Figura 62** se observa el coeficiente de atenuación másico de Producción de Pares de los 8 aminoácidos esenciales. La Metionina muestra un comportamiento diferente a los demás aminoácidos, sus coeficientes aumentan a partir de 12 MeV. Mientras que los demás aminoácidos tienen el mismo comportamiento y aumentan los valores de los coeficientes a partir de 1 MeV llegando estabilizarse luego con el aumento de la energía.

En la **Figura 63** se observa el coeficiente de atenuación másico Total de los 8 aminoácidos esenciales. En esta figura observamos en su conjunto todas las interacciones antes vistas, a bajas energías tenemos que la dominancia de la curva es por el Efecto Fotoeléctrico, a energías intermedias la dominancia la tiene la Dispersión Compton y a altas energías la Producción de Pares. La Metionina muestra nuevamente un comportamiento diferente a los demás aminoácidos con valores de coeficiente de atenuación mayores en todo el rango de energía y los demás aminoácidos coinciden totalmente en los valores de sus coeficientes.



**Figuras 62:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Producción de Pares en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales



**Figuras 63:** Variación del coeficiente de atenuación másico Total de fotones en función de la energía para los 8 aminoácidos esenciales.

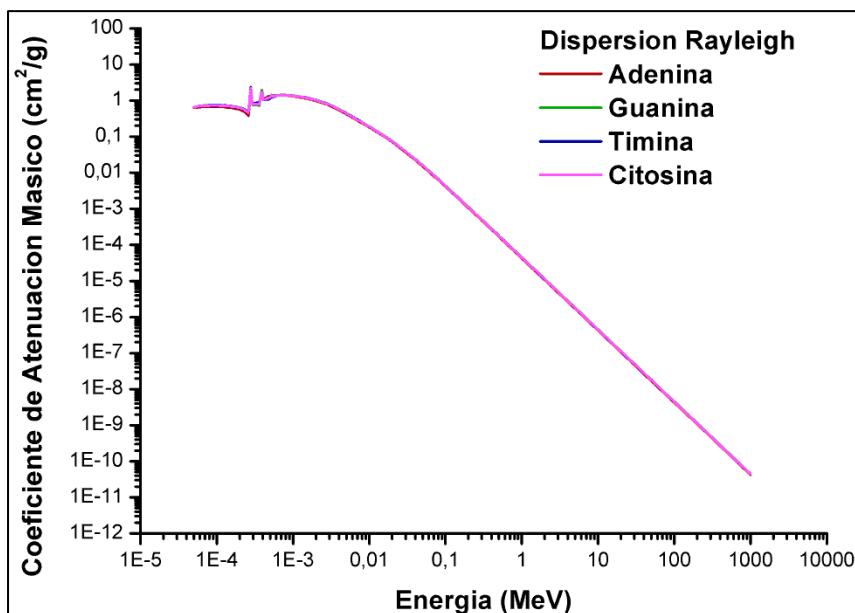
De los resultados expuestos de los coeficientes de atenuación másico total y parcial, en función de la energía, surge un comportamiento similar para los aminoácidos esenciales lo cual estaría de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que están compuestos por átomos de Carbono, Nitrógeno y Oxígeno cuyos números atómicos son 6,7 y 8 respectivamente o sea muy próximos entre sí ; la excepción es la Metionina, que presenta un comportamiento diferentes en

todos los tipos de interacciones vistas ,que estaría fundamentado porque en su composición contiene además de C,N y O ,un átomo de azufre cuyo numero atómico es 16.

#### 6.4.4 Bases Nitrogenadas

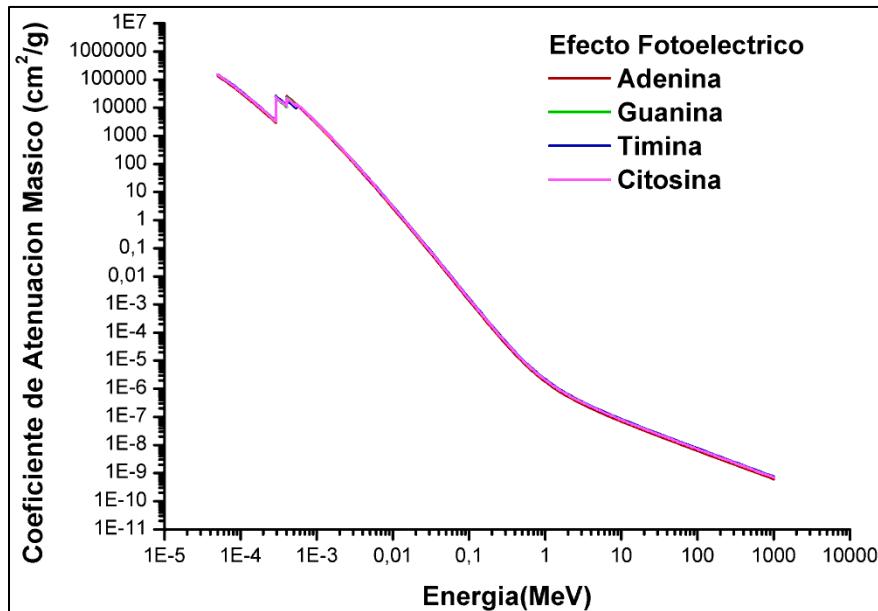
Se exponen los resultados de los coeficientes de atenuación másico de fotones, totales y parciales para las bases nitrogenadas: Adenina ( $C_5H_5N_5$ ), Guanina ( $C_5H_5N_5O$ ), Timina ( $C_5H_6N_2O_2$ ), Citosina ( $C_4H_6N_2O$ ).

En la **Figura 64** se observa el coeficiente de atenuación másico de Dispersión Rayleigh de las 4 bases nitrogenadas, el comportamiento es el mismo para todas en todo el rango de energía. Los valores de los coeficientes son próximos a la unidad a muy baja energía y luego decrece rápidamente a valores menores a medida que aumenta la energía, como es de esperar para la Dispersión Rayleigh.



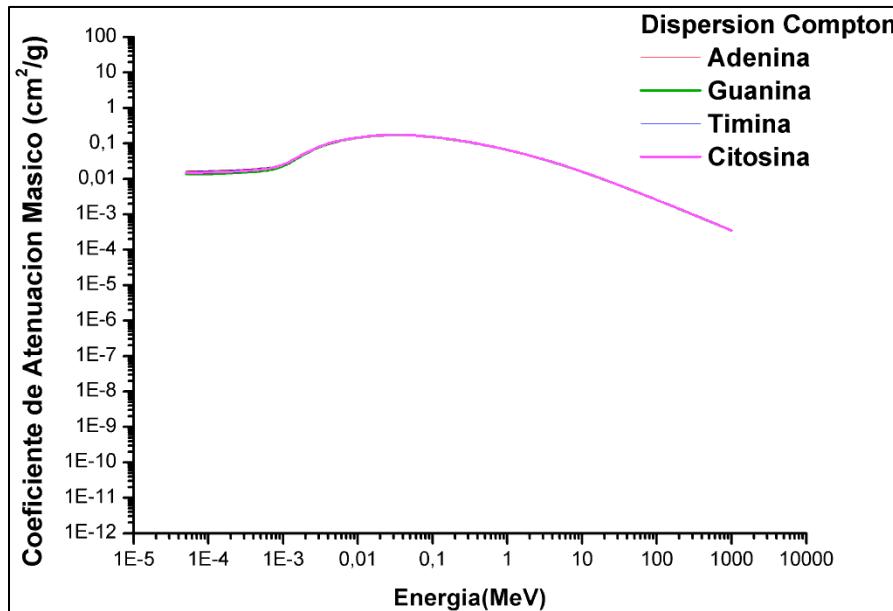
**Figuras 64:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía para las bases nitrogenadas.

En la **Figura 65** se observa el coeficiente de atenuación másico de Efecto Fotoeléctrico de las 4 bases nitrogenadas, el comportamiento es el mismo para todas en todo el rango de energía. Los valores de los coeficientes son de mayor magnitud a bajas energías y luego decrece rápidamente a valores menores a medida que aumenta la energía.



**Figuras 65:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía para las bases nitrogenadas.

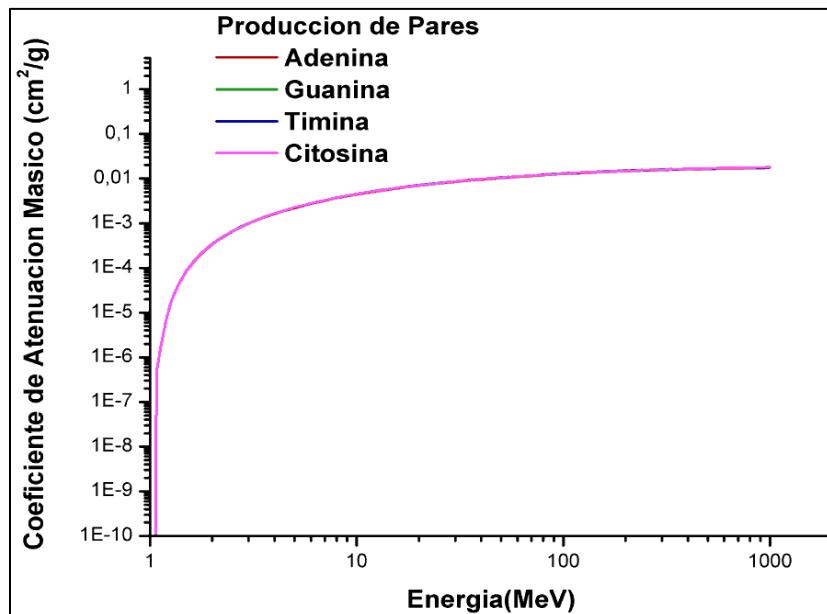
En la **Figura 66** se observa el coeficiente de atenuación másico de Dispersión Compton de las 4 bases nitrogenadas, el comportamiento es el mismo para todas en todo el rango de energía. Los valores de los coeficientes aumentan en el rango intermedio de energías y luego decrece paulatinamente a partir de 1 MeV.



**Figuras 66:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Dispersión Compton en función de la energía para las bases nitrogenadas.

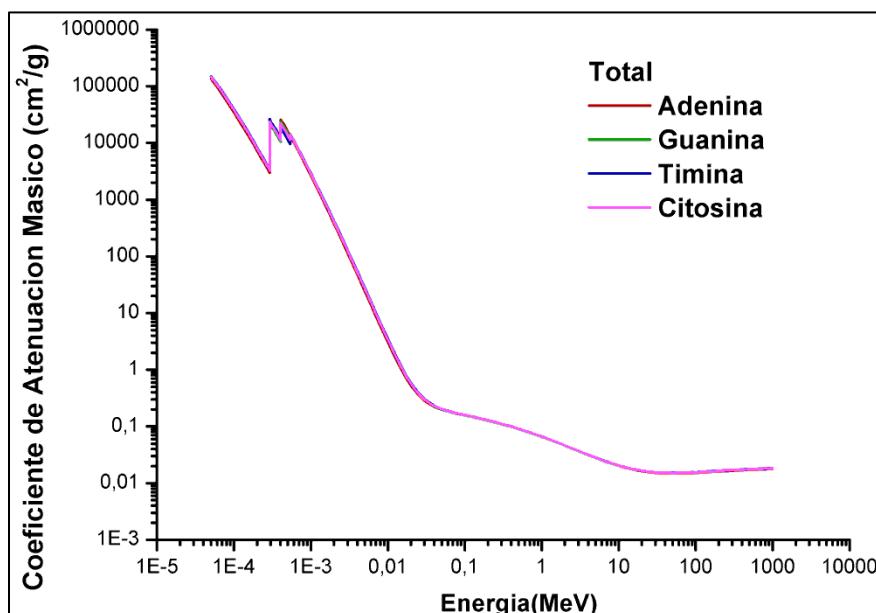
En la **Figura 67** se observa el coeficiente de atenuación másico de Producción de pares de las 4 bases nitrogenadas, el comportamiento es el mismo para todas en todo el rango de energía. Los

valores de los coeficientes aumentan a partir de 1 MeV y mantienen valores constantes a altas energías.



**Figuras 67:** Variación del coeficiente de atenuación másico de fotones para Producción de Pares en función de la energía para las bases nitrogenadas.

En la **Figura 68** se observa el coeficiente de atenuación másico Total de las 4 bases nitrogenadas. En esta figura observamos en su conjunto todas las interacciones antes vistas, a bajas energías tenemos que la dominancia de la curva es por el Efecto Fotoeléctrico, a energías intermedias la dominancia la tiene la Dispersión Compton y a altas energías la Producción de Pares. Además las 4 bases nitrogenadas coinciden totalmente en los valores de sus coeficientes.

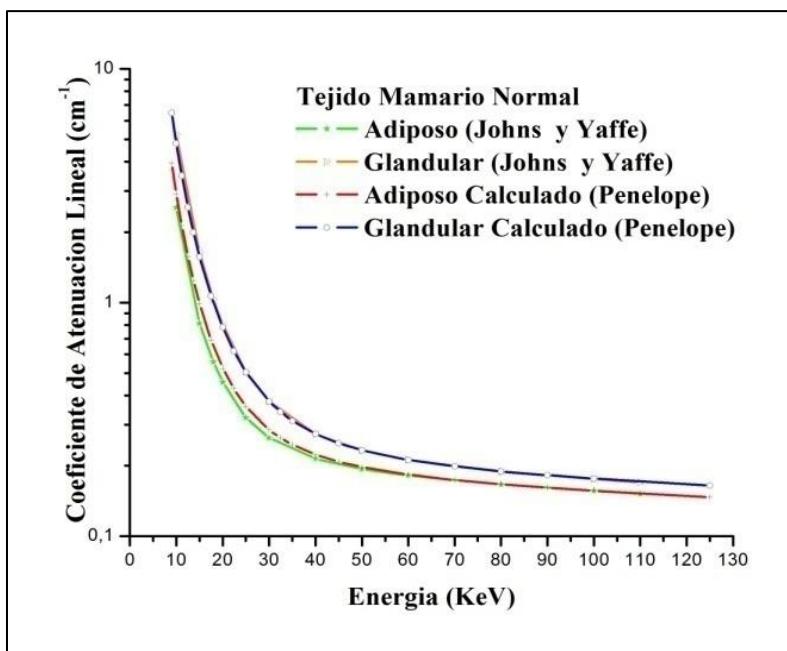


**Figuras 68:** Variación del coeficiente de atenuación másico Total de fotones en función de la energía para las bases nitrogenadas.

Los coeficientes de atenuación másico total y parcial en función de la energía de las cuatro bases nitrogenadas muestran comportamiento similares entre sí en cada tipo de interacción descripta, lo cual está de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que solo contienen átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno.

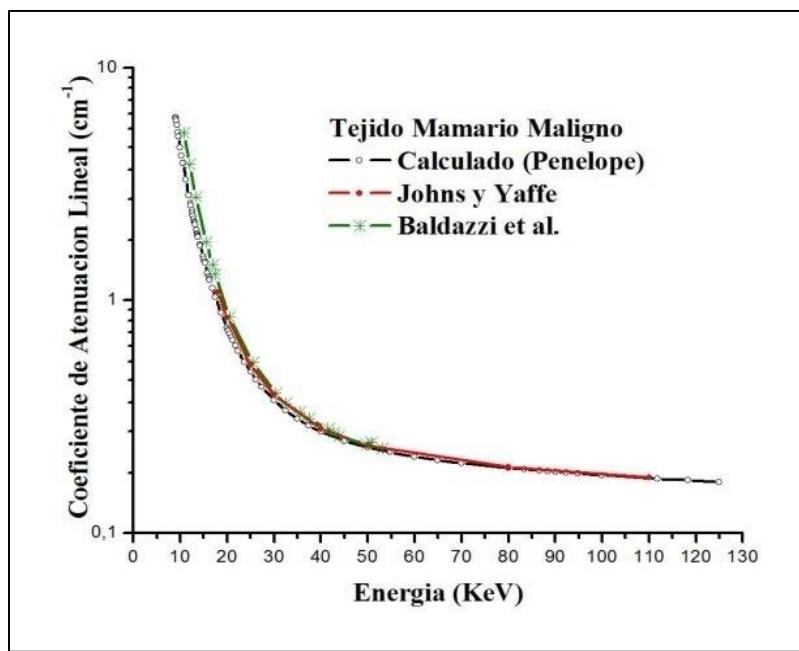
#### 6.4.5 Tejido Mamario Sano y Maligno

A los efectos de validar el material tejido mamario sano, en la **Figura 69** se comparan los valores de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario sano glandular y adiposo calculados por Penélope y los medidos experimentalmente. Los resultados muestran una concordancia entre los valores medidos y los calculados, con una diferencia inferior al 8% entre el coeficiente de atenuación lineal del tejido mamario sano calculado y el medido experimentalmente por [71/70].



**Figura 69:** Comparación de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario sano, los calculados con Penélope y los medidos experimentales por Johns y Yaffe. Error inferior al 8%

A los efectos de validar el material tejido mamario maligno, en la **Figura 70** se comparan los valores de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario maligno calculados por Penélope y los medidos experimentalmente por [71-72]. En los mismos se observan que los resultados calculados concuerdan bien con los valores medidos, con una diferencia inferior al 7% entre el coeficiente de atenuación lineal del tejido mamario maligno calculado y el medido experimentalmente por [71-72]



**Figura 70:** Comparación de los coeficientes de atenuación lineal del tejido mamario maligno, calculados con Penélope y los medidas experimentales por Johns y Yaffe; y Baldazzi. Error inferior al 7%.

Estos resultados hallados validan los cálculos que posteriormente se realizaran con tejido mamario maligno y sano.

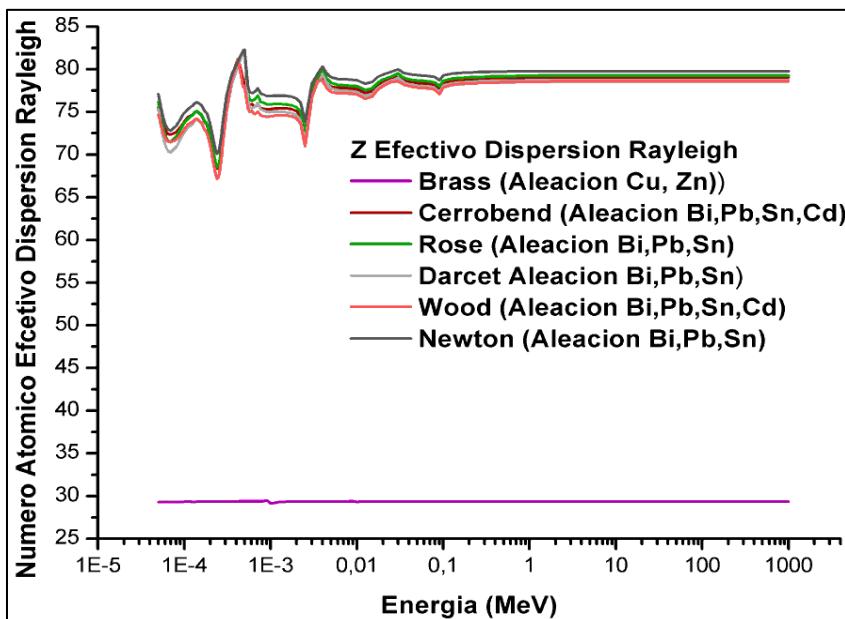
## 6.5 NUMERO ATOMICOS EFECTIVO

A continuación se exponen los resultados de los números atómicos efectivos totales y parciales calculados utilizando las formulas **23, 24, 25,26 y 27**.

### 6.5.1 Aleaciones

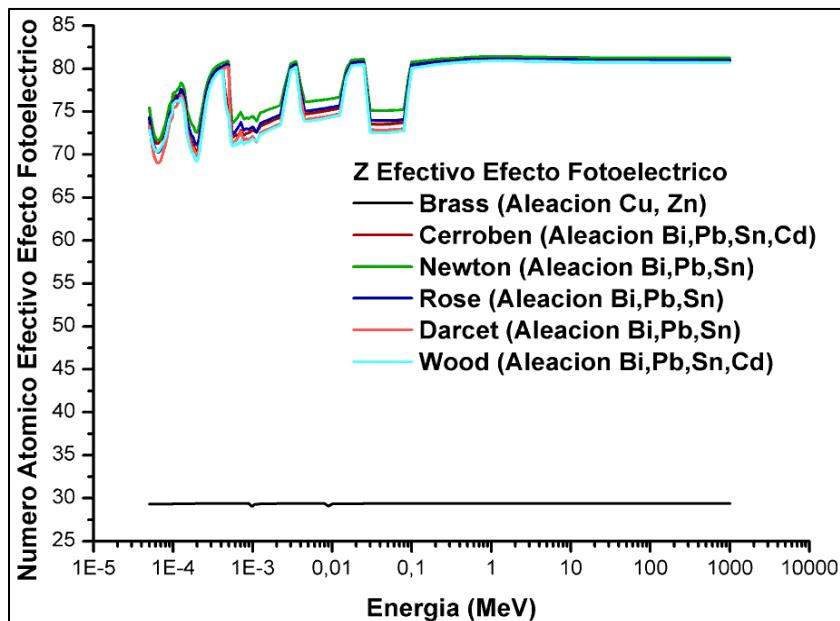
En número atómico efectivo de las aleaciones varía según la energía del fotón incidente y el número atómico de los átomos constituyentes de la aleación. En la **Figura 71** se observa la variación del Numero Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darctet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón. Se observa una variación con la energía de los números atómicos efectivos de las aleaciones de Plomo, mientras que el Latón toma un valor constante en todo el rango de energía. Las aleaciones de plomo están compuestas por elementos con números atómicos intermedios y altos que van desde 48 para el Cd ,50 para el Sn, 82 para el Pb ,83 para el Bi, en diferentes proporciones según la aleación, como se indica en la **Tabla 5**. Los valores de los números atómicos efectivos de las aleaciones de Plomo son muy próximos aunque no coincidentes, en la región de bajas energías ( $1 \times 10^{-4}$  - 0,1 MeV) muestran valores que van desde 75 a 82 y luego se mantienen constantes en la región de media y altas energías, tomando valores alrededor de 77. Teniendo en cuenta que todas las aleaciones de plomo utilizadas tienen 50% de Bi y altos porcentajes de Pb ( $> 24\%$ ),cuyos números atómicos son elevados (82 y 83 respectivamente), estos son los átomos que determinan en este caso que los

números atómicos efectivos encontrados ,ya que están más cerca de estos valores que de los del Sn y Cd. Con respecto al Latón, presenta número atómico efectivo constante en todo el rango de energía, ya que compuesto por átomos de números atómicos muy cercanos, 66% de Cu de Z = 29 y 34% de Zn Z=30.

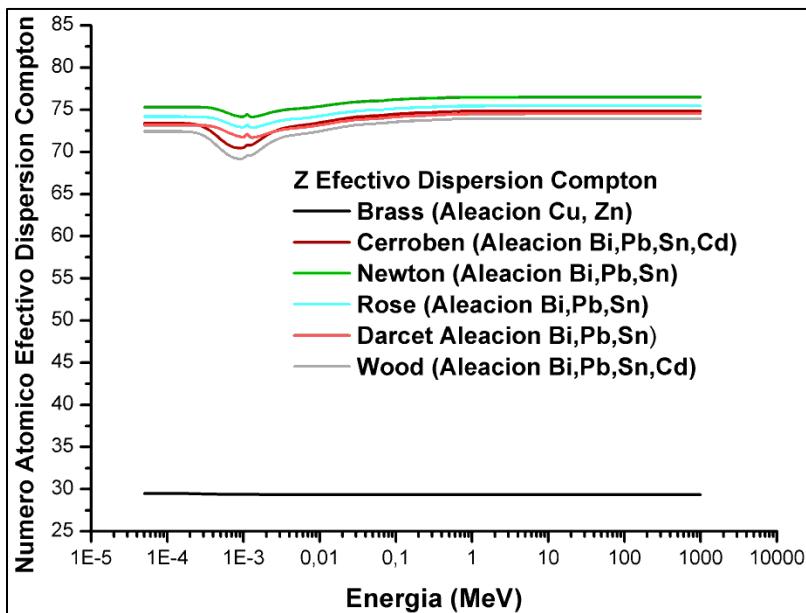


**Figura 71:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.

En la **Figura 72** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones para el Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón. Se observa una variación con la energía de los números atómicos efectivos de las aleaciones de Plomo, mientras que el Latón toma un valor constante en todo el rango de energía. Con respecto a las aleaciones de Plomo los valores de los números atómicos efectivos de las diferentes aleaciones son próximos entre sí aunque no coincidentes y se observan irregularidades en las curvas en la región de bajas energías, menor a 0,1 MeV, donde aparece la absorción de las capas K, L, M, para los elementos de altos números atómicos que constituyen las aleaciones de plomo, como Plomo y Bismuto, luego de 0,1 MeV estas aleaciones presentan números atómicos efectivos coincidentes y constantes con la energía, de alrededor de 82. Con respecto al Latón este presenta valores constantes en todo el rango de energía ya que sus átomos constituyentes tienen número atómico muy próximos, aunque puede observarse una pequeña variación o valores mínimos a  $1 \times 10^{-3}$  MeV y a 0,1 MeV que se correspondería con la capa de absorción K del Cobre y Zinc.

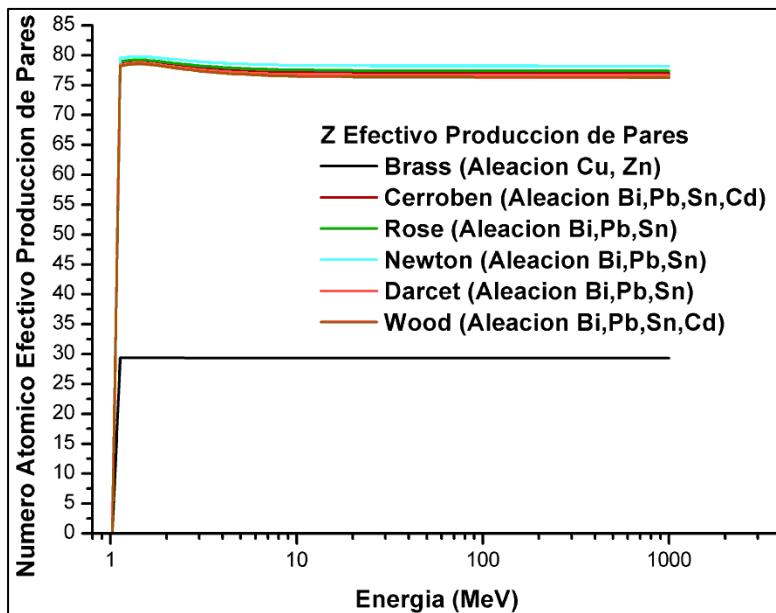


En la **Figura 73** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, el Latón. Con respecto a las aleaciones de Plomo los valores de los números atómicos efectivos de las diferentes aleaciones son próximos entre sí pero no coincidentes, y se observa en las curvas una disminución de los valores de Z efectivo en el intervalo comprendido entre  $3 \times 10^{-4}$  a  $3 \times 10^{-3}$  MeV y comprendido en este intervalo, un pequeño pico en los valores a  $1,5 \times 10^{-3}$  MeV, , luego Z toma valores constantes en el rango de mediana y alta energía. Con respecto al Latón este presenta valores constantes en todo el rango de energía ya que sus átomos constituyentes tienen número atómicos muy próximos entre sí.



**Figura 73:** Variación del Numero Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.

En la **Figura 74** se observa la variación del Numero Atómico Efectivo de fotones para la Producción de Pares en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, el Latón. Con respecto a las aleaciones de Plomo los valores de los números atómicos efectivos de las diferentes aleaciones son coincidentes y las curvas presentan un máximo para el intervalo de 1 a 2 MeV y luego se estabiliza toman valores constantes entre 75 y 80 hasta altas energías, como es de esperar para este tipo de interacción. Con respecto al Latón la curva toma valores constantes muy próximos a 30 desde 1 a 1000 MeV.



**Figura 74:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Producción de Pares en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.

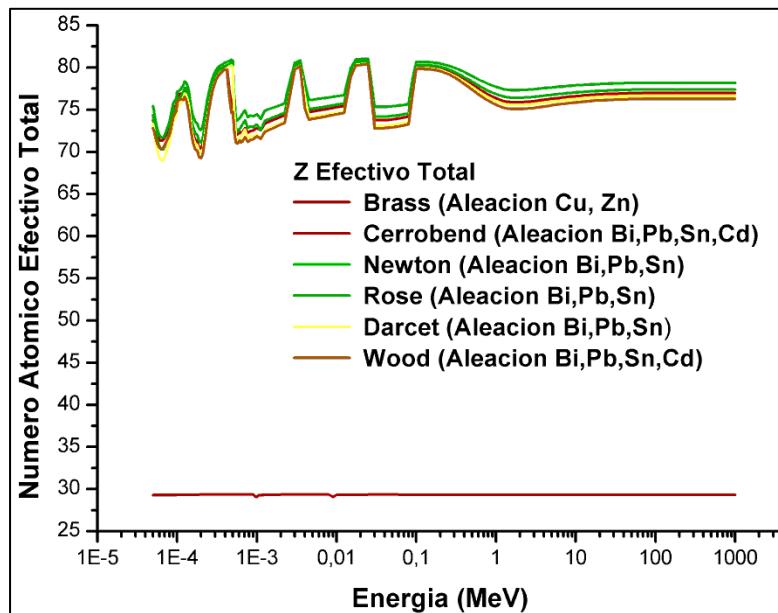
En la **Figura 75** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones Total en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, el Latón.

Con respecto a las aleaciones de Plomo, como estas curvas representan una mirada global de los números atómicos efectivos de todas las interacciones de fotones descriptas en forma individual, se observa que en la región de bajas energías menores a 0,1 MeV tiene dominancia el Efecto Fotoeléctrico donde están los  $Z$  efectivos de mayor valor, para el efecto fotoeléctrico la dependencia de la sección eficaz fotoeléctrica con el numero atómico es de  $Z^4$ .Mientras que en la región de energías intermedias de 0,1 a 2-3 MeV toma importancia la Dispersión Compton ,donde la dependencia de la sección eficaz Compton con el numero atómico es de  $Z$ . Por último a altas energías tiene predominancia la Producción de Pares, donde la dependencia de la sección eficaz de Producción de Pares con el número atómico es de  $Z^2$ .Estos resultados están en concordancia con los publicados por [32] en su estudio en aleaciones. Con respecto a la dispersión Rayleigh que ocurre a bajas energías, no juega un rol importante ya que en este rango de energías tiene mayor importancia el Efecto Fotoeléctrico.

Con respecto al Latón presenta una curva con valores constantes a excepción de dos mínimos situados  $10^{-3}$  MeV y a 0,1 MeV que se corresponderían con la capa de absorción K del Cobre y Zinc, estos resultados son concordantes con los publicados por [31].Los valores de números atómicos efectivos son muy cercanos al promedio numero atómico promedio de la aleación, ya que los átomos constituyentes tienen números atómicos muy similares.

De los resultados expuestos en las **Figuras 70, 71, 72,73 y 74** se observa que la aleación Newton presenta los valores más altos de números atómicos efectivos y contraposición la aleación Wood que presenta valores menores de números atómicos efectivos en todos los casos , por lo que

teniendo en cuenta las diferentes composiciones químicas de estas aleaciones de Plomo, la aleación Newton posee el mayor porcentaje de átomos de Plomo, mientras que la aleación Wood presenta el menor porcentaje de átomos de Plomo, así mismo esta ultima aleación ,Wood, tiene en su composición Cd, mientras que la aleación Newton carece de Cd. Y teniendo en cuenta que el Cadmio tiene un número atómico de 48 y el Plomo tiene 82, estas diferencias serían en principio importantes para este resultado obtenido en los valores de número atómicos efectivos.

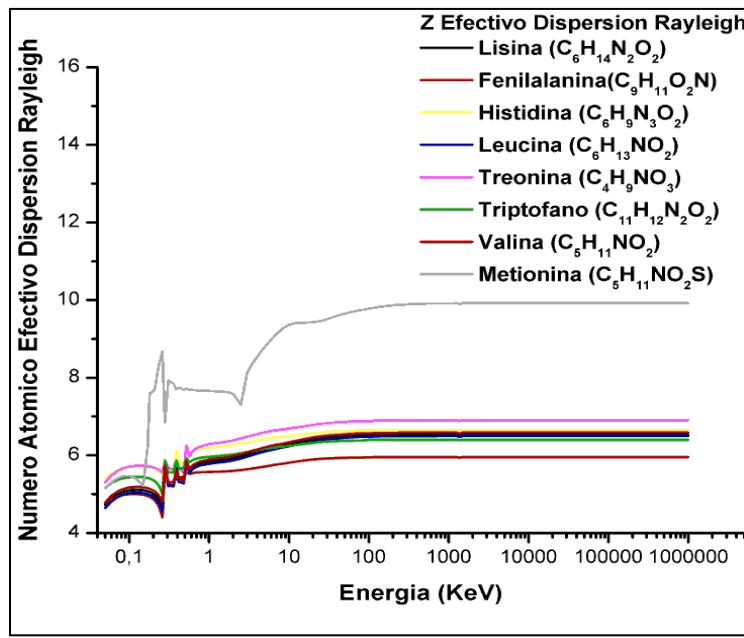


**Figura 75:** Variación del Número Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para las aleaciones de Pb: Cerrobend, Rose, Darcet, Wood y Newton; y la aleación de Cu, Latón.

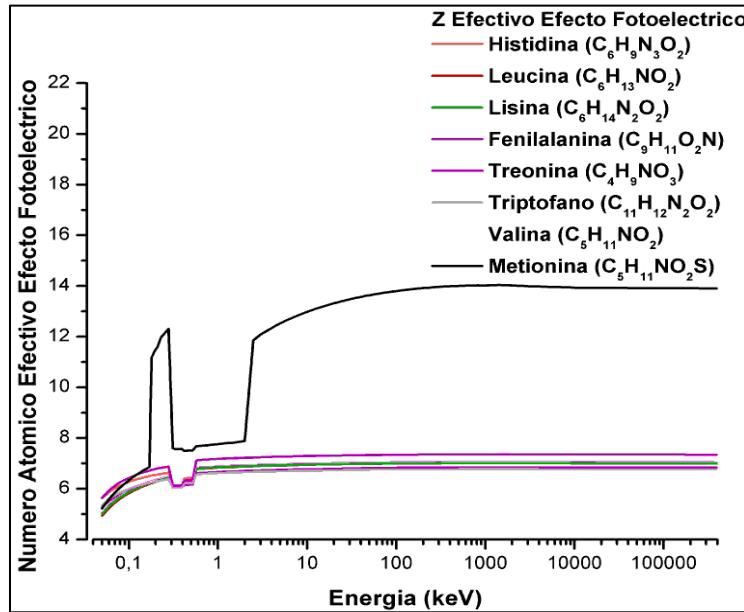
### 6.5.2 Aminoácidos

En la **Figura 76** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Rayleigh en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.

Todos los aminoácidos, a excepción de la Metionina, presentan el mismo comportamiento y valores similares de Z efectivo, a muy bajas energías, menores a 1 KeV, presentan irregularidades en sus curvas y luego incrementan el Z efectivo en el rango de 1 a 100 KeV, posteriormente los valores de Z efectivo se mantienen constantes con la energía, los valores de Z efectivos de estos aminoácidos están comprendidos entre 5 y 7. Para el caso de la Metionina, que presenta un comportamiento similar en su curva al de los demás aminoácidos pero con valores de Z efectivo diferentes, ya que tiene valores mucho más altos de Z efectivo, entre 7 y 10. A energías menores a 1 KeV. muestra irregularidades en su curva y luego en el rango 3 a 800 KeV aumenta el Z efectivo con la energía y luego permanece constante.



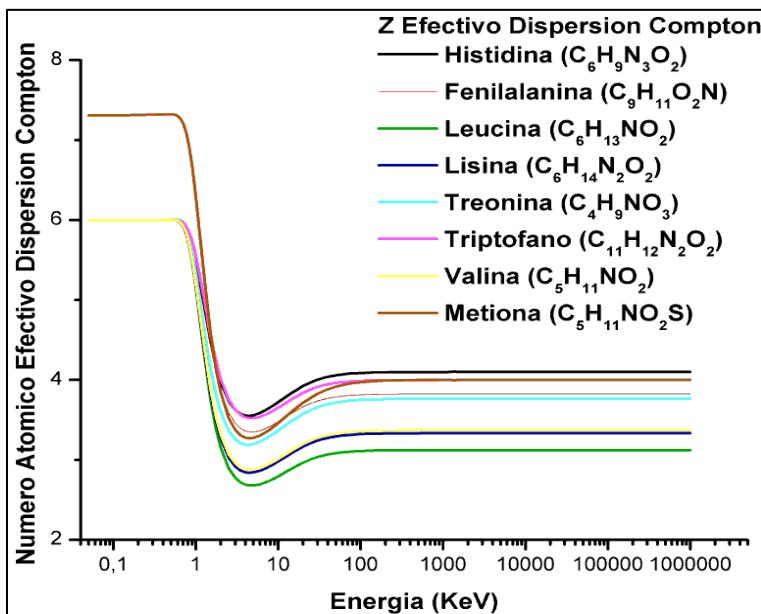
**Figura 76:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersion Rayleigh en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.



**Figura 77:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.

En la **Figura 77** se observan los resultados del número atómico efectivo para Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales. Todos los aminoácidos, a excepción de la Metionina, presentan el mismo comportamiento y valores similares, con valores mínimos a muy bajas energías, entre 0,3 y 0,7 KeV. que se corresponderían con la energía de las capas internas de los átomos constituyentes O,N,C, para luego aumentar rápidamente los valores y mantenerse constantes con la energía con valores de Z efectivo entre 6 y 7,5. Con respecto a la Metionina presenta

un pico cercano a un Z efectivo de 13 para energías muy bajas para luego descender rápidamente a valores mínimos en el rango de 0,3 a 3 KeV ,que se correspondería con la capa K del Azufre ,luego asciende rápidamente a valores de Z efectivo igual a 14 para mantenerse con la energía a partir de 100 KeV.



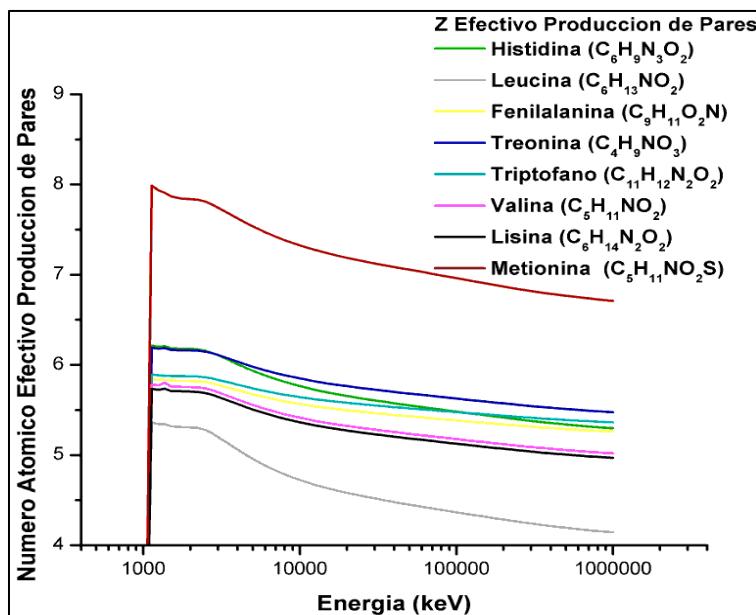
**Figura 78:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales

En la **Figura 78** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Dispersión Compton en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.

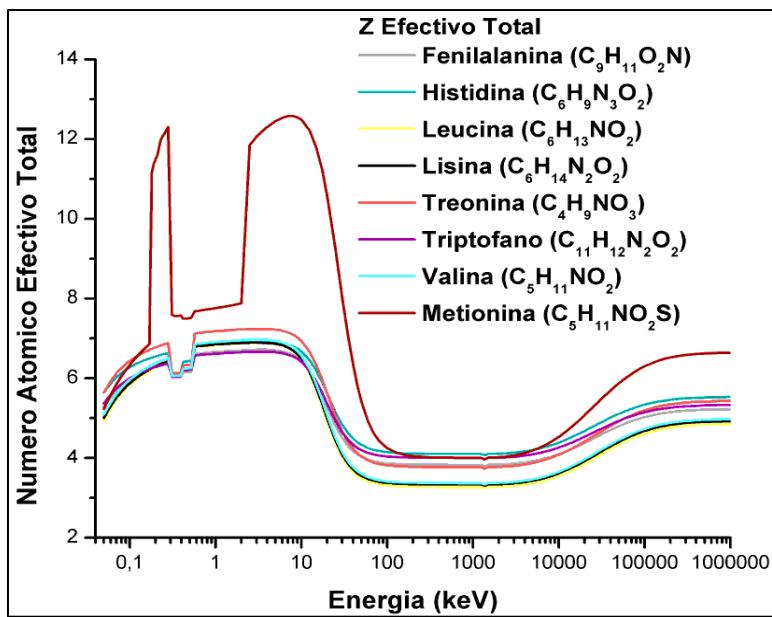
Todos los aminoácidos, presentan el mismo comportamiento en sus curvas, muestran un mínimo en el rango comprendido entre 2 a 8 KeV. y luego aumentan los valores de Z efectivo con la energía hasta los 100 KeV donde se estabilizan en valores constantes a medida que aumenta la energía, una vez que los valores se estabilizan ,todos los aminoácidos presentan valores comprendidos entre 3 y 4,5.

En la **Figura 79** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Producción de Pares en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.

Todos los aminoácidos, presentan el mismo comportamiento en sus curvas, presentan un máximo en 1000 KeV manteniéndose los valores altos de Z efectivo hasta 4000 KeV para luego descender lentamente con la energía. A excepción de la Metionina y la Leucina, los demás aminoácidos tiene valores de Z efectivo en el rango de 5 a 6,5.Mientras que la Metionina tiene valores muchos más altos en el rango de 8 a 7 y la Leucina tiene valores mucho menores en el rango de 5,5 a 4.



**Figura 79:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones para Producción de Pares en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales



**Figura 80:** Variación del Número Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales.

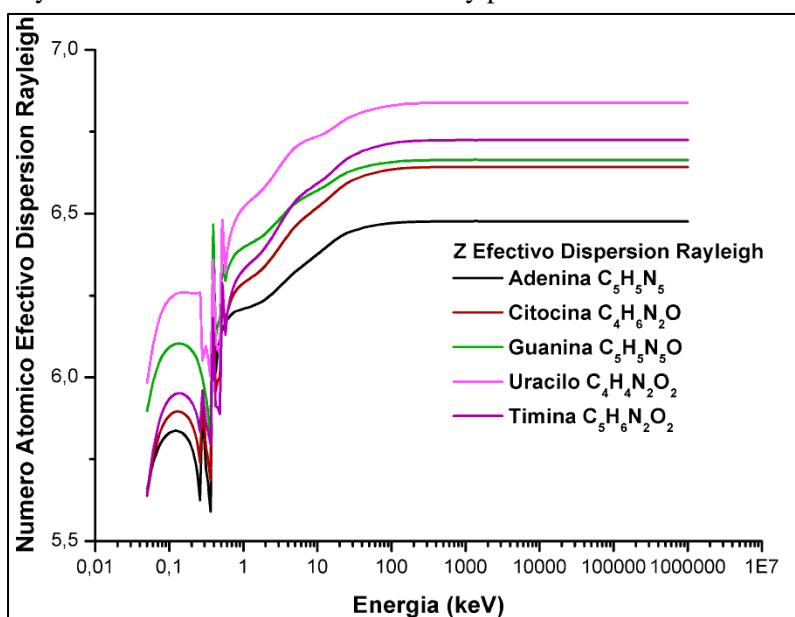
La **Figura 80** muestra la Variación del Número Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para los 8 aminoácidos esenciales. Donde se observan 3 regiones bien definidas, a bajas energías menores a 100 KeV tiene importancia el Efecto Fotoeléctrico donde están los valores de Z efectivos altos ,luego a 10 KeV se produce un descenso rápido de los valores de Z efectivos y toma importancia la Dispersión Compton donde los valores de Z efectivos permanecen constante con la

energía y están los valores menores de Z efectivo de todas las regiones, hasta los 800 KeV donde empiezan el ascenso rápido de los valores de Z efectivos, donde toma importancia la Producción de Pares, hasta 10.000 KeV donde permanecen constante con la energía. En todas las regiones antes descriptas la Metionina tiene valores de Z efectivos mucho más altos que los demás Aminoácidos, a excepción de la región de energías intermedias, de 100 a 10.000 KeV, donde toma importancia la Dispersión Compton, donde la Metionina tiene valores de Z efectivos coincidentes al Triptófano.

En las **Figuras 76 al 80** los Aminoácidos muestran un comportamiento similar, esto se debe a que tienen una composición química común, ya que poseen átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno en proporciones similares, cuyos números atómicos son 6, 7, 8 y 1 respectivamente, la excepción es la Metionina que en todos los casos muestra valores de números atómicos efectivos mayores, esto se debe a que posee azufre en su estructura con un número atómico de 16. Estos resultados concuerdan con los publicados por [30]

### 6.5.3 Bases Nitrogenadas

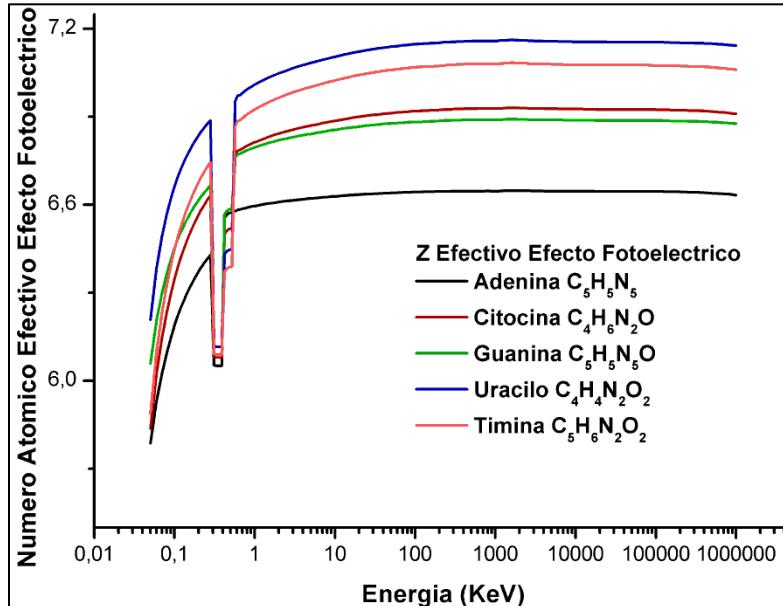
En la **Figura 81** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de Dispersión Rayleigh en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Todas las bases, presentan el mismo comportamiento en las curvas Z efectivo, a muy bajas energías, menores a 1 KeV, presentan irregularidades en sus curvas y luego incrementan rápidamente en el rango de 1 a 30 KeV, posteriormente los valores de Z efectivo se mantienen constantes con la energía. Los mayores valores de Z efectivos los tiene el Uracilo y los menores valores los tiene la Adenina, mientras que Citosina, Guanina y Timina tienen valores intermedios y próximos entre sí.



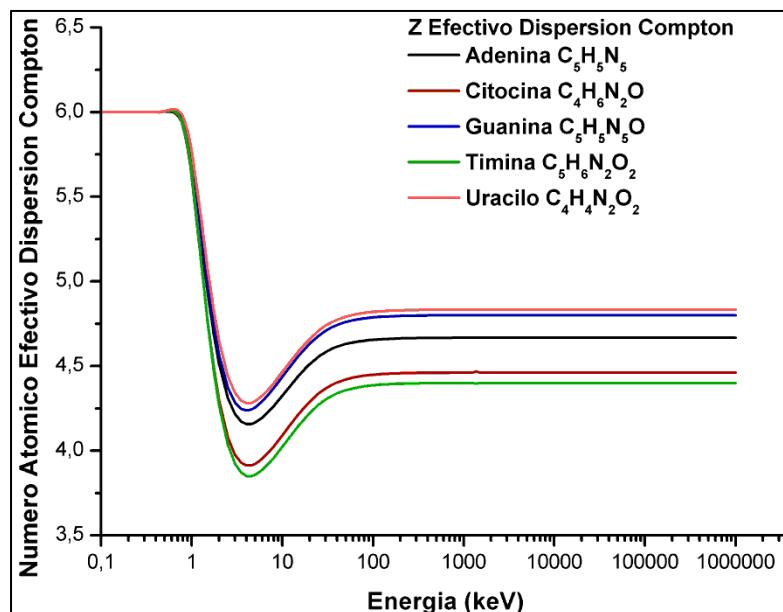
**Figura 81:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Dispersión Rayleigh.

En la **Figura 82** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de Efecto Fotoeléctrico en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Todas las bases, presentan el mismo comportamiento en las curvas, a muy bajas energías, menores a 1 KeV, presentan irregularidades en

sus curvas que se corresponderían con la energía de absorción de las capas internas de los átomos constituyentes C, N, O, y luego incrementan rápidamente valores de Z efectivo y se mantienen constantes con la energía. Los mayores valores de Z efectivos los tiene el Uracilo y los menores valores los tiene la Adenina, mientras que Citosina, Guanina y Timina tienen valores intermedios y próximos entre sí.



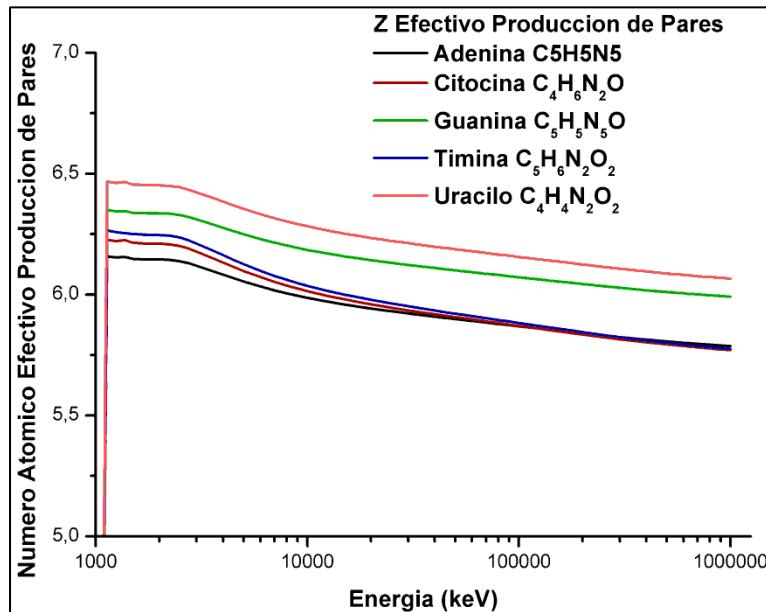
**Figura 82:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Efecto Fotoeléctrico.



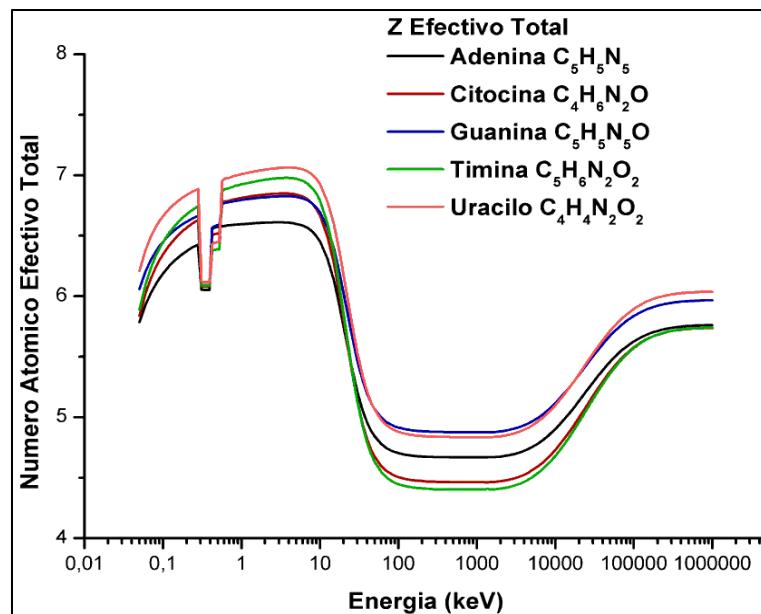
**Figura 83:** Variación del Número Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Dispersión Compton.

En la **Figura 83** se observa la variación del Número Atómico Efectivo de Dispersión Compton en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Todas las bases, presentan el mismo

comportamiento en las curvas y valores próximos entre sí. A bajas energías, entre 3 y 7 KeV están los mínimos de las curvas y luego incrementan rápidamente y se mantienen constantes con la energía



**Figura 84:** Variación del Numero Atómico Efectivo de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas .Producción de Pares.



**Figura 85:** Variación del Numero Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas.

En la **Figura 84** se observa la variación del Numero Atómico Efectivo de Producción de Pares en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Todas las bases, presentan el mismo comportamiento en las curvas y valores próximos entre sí. A partir de 1000 KeV. hacen un pico en la curva y se mantienen en valores elevados hasta 2500 KeV. , luego empiezan a declinar

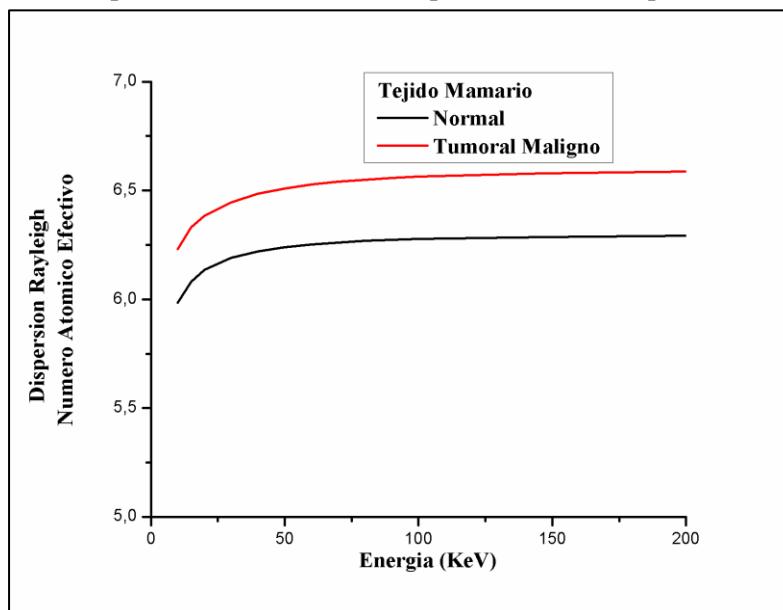
lentamente en los valores de Z efectivo a medida que aumenta la energía. Los mayores valores de Z efectivos los tiene el Uracilo.

La **Figura 85** muestra la Variación del Numero Atómico Efectivo Total de fotones en función de la energía, para las bases nitrogenadas. Donde se observan 3 regiones bien definidas, a bajas energías menores a 10 KeV tiene importancia el Efecto Fotoeléctrico donde están los valores de Z efectivos altos ,luego a 10 KeV se produce un descenso rápido de los valores de Z efectivos y toma importancia la Dispersión Compton desde 100 a 10000 KeV donde los valores de Z efectivos permanecen constante con la energía y están los valores menores de Z efectivo de todas las regiones, a partir de los 10000 KeV donde empiezan el ascenso rápido de los valores de Z efectivos ,donde toma importancia la Producción de Pares , hasta energías altas donde permanecen constante con la energía.

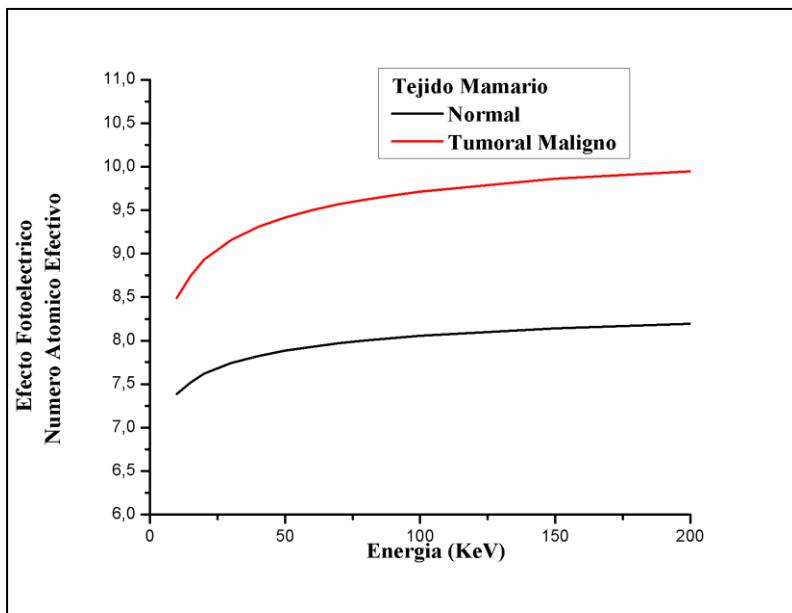
En las **Figuras 81 al 85** las bases muestran un comportamiento similar, esto se debe a que tienen una composición química común, ya que poseen átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno en proporciones similares, cuyos números atómicos son 6, 7, 8 y 1 respectivamente. Además en el cálculo de numero atómico efectivo de los compuestos se calculan a partir de las secciones eficaces de los átomos constituyentes del compuesto, pero no se tiene en cuenta los tipos de enlaces químicos que existen entre los átomos del compuesto, por ello las compuestos químicos que tienen los mismos átomos constituyentes y proporciones similares de estos, tienen numero atómico efectivo similares, como el caso de las bases nitrogenadas y los aminoácidos esenciales.

#### 6.5.4 Tejidos Mamario Sano y Maligno

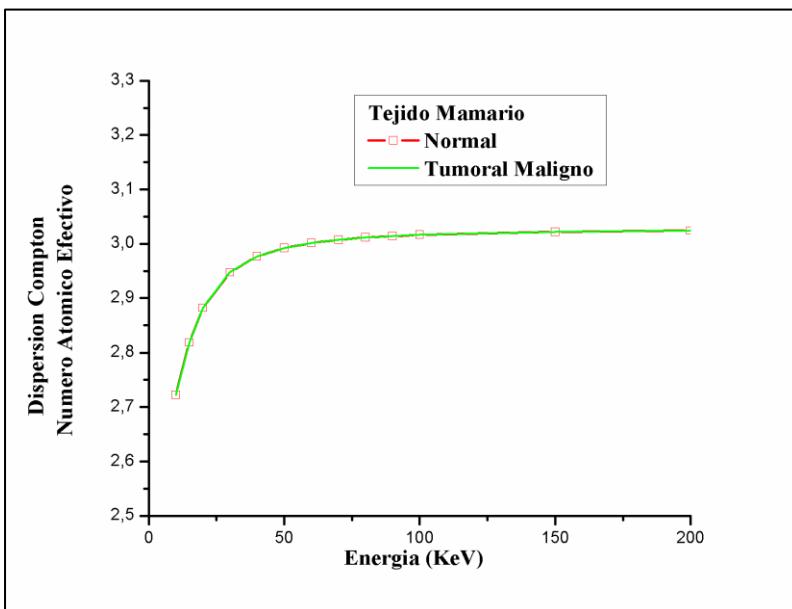
Se espera que la interacción de un haz de fotones de baja energía (5 - 500 keV) con tejidos biológicos de diferentes composición en metales pesados, muestren diferencias en los números atómicos efectivos correspondientes a los diferentes procesos microscópicos involucrados.



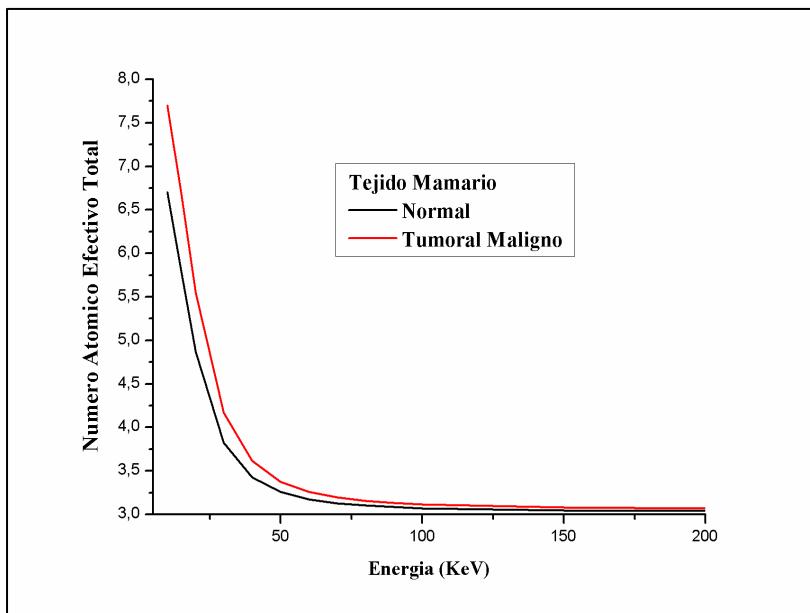
**Figura 86:** Número Atómico Efectivo parcial de Dispersión Rayleigh para tejido mamario normal y maligno



**Figura 87:** Número Atómico Efectivo parcial de Efecto Fotoeléctrico para tejido mamario normal y maligno



**Figura 88:** Número Atómico Efectivo parcial de Dispersion Compton para tejido mamario normal y maligno



**Figura 89:** Número Atómico Efectivo total para tejido mamario normal y maligno

Las **Figuras 86, 87, 88 y 89** muestran el número atómico efectivo, total o parcial, de tejido mamario sano y maligno, calculados con las **formulas 11,12, 13,14 y 15**, utilizando la composición detallada en la Tabla3. En las mismas se observa una pequeña diferencia en el número atómico efectivo total (**figura 89**). Mientras que las **figs. 86 y 87** muestran que los procesos microscópicos relevantes responsables de las diferencias observadas entre estos tejidos son la Dispersión de Rayleigh y el Efecto Fotoeléctrico, los efectos observados se deben al rango de energías de los fotones considerado, en el cual el procesos fotoeléctrico posee mayor probabilidad de ocurrir y la concentración de elementos pesados. Finalmente **fig. 88** muestra que el proceso Compton no es relevante en la diferenciación de estos tejidos, para las condiciones establecidas, esto es previsible y se explica mediante la dependencia funcional del citado proceso respecto al rango de energía y número atómico.

Las **figuras 86 y 87** muestran los resultados más importantes, confirmando la hipótesis inicial de que una combinación adecuada del conjunto de valores de parámetros que caracterizan un haz de fotones y un material absorbente, tales como energía del haz y concentración de elementos pesados, en principio, deberían describir y diferenciar satisfactoriamente los tejidos biológicos semejantes que difieren en su composición relativa de metales pesados. En este trabajo se analizó el caso de la interacción de un haz de fotones de bajas energías y tejidos mamarios sanos y malignos. Estos últimos difieren en las concentraciones de elementos de altos Z, tales como Ca, Cl, K, Rb, Zn, Fe.

Las **figuras 86 y 87** muestran que las pequeñas diferencias observadas en el número atómico efectivo total (**fig.89**) para tejidos mamarios sanos y malignos se exaltan y resuelven apreciablemente con los números atómicos efectivos parciales correspondientes al proceso fotoeléctrico (**fig.87**); resultando este ultimo el proceso relevante, y una pequeña diferencia en el caso de dispersión de Rayleigh (**fig.86**). Estas diferencias se deben, principalmente a que los citados procesos microscópicos tienen mayor probabilidad de ocurrir en el rango de energías del haz considerados, especialmente el efecto fotoeléctrico, debido a su dependencia funcional respecto de

la energía y al número atómico ( $\sigma_{pe} \sim Z^n/E^m$ ,  $4 < n < 5$ ;  $m = -3$ ), y a la diferencia en concentración de elementos de altos  $Z$  en los tejidos mamarios sanos y malignos, respectivamente. Este efecto es evidente, por ejemplo, en las imágenes mamográficas de tejidos mamarios con microcalcificaciones obtenidas con haces de radiaciones, cuyas energías están comprendidas entre 15 KeV y 55 KeV; siendo un signo valioso de la presencia de cáncer, lo que implica que la mamografía sea una técnica precisa para la localización de lesiones. Es importante señalar que tanto el tejido mamario sano como los indicios comunes de cáncer son tejidos blandos, con muy poca diferencia de densidad o muy poco contraste, pero diferentes concentraciones de elementos de altos  $Z$ . Las consideraciones precedentes indican la necesidad de utilizar haces de rayos X de bajas energías (25 KeV y 30 KeV) para optimizar las imágenes y la dosis absorbida.

**Tabla 16:** Números atómicos efectivos parciales y totales, calculado para la energía de 30 KeV

<b>Mecanismo de Interacción</b>	<b>Numero Atómico Efectivo</b>	
	<b>Tejido Mamario Sano</b>	<b>Tejido Mamario Maligno</b>
<b>Dispersión Rayleigh</b>	6,134	6,446
<b>Efecto Fotoeléctrico</b>	7,741	9,157
<b>Dispersión Compton</b>	2,948	2,948
<b>Total</b>	3,825	4,170

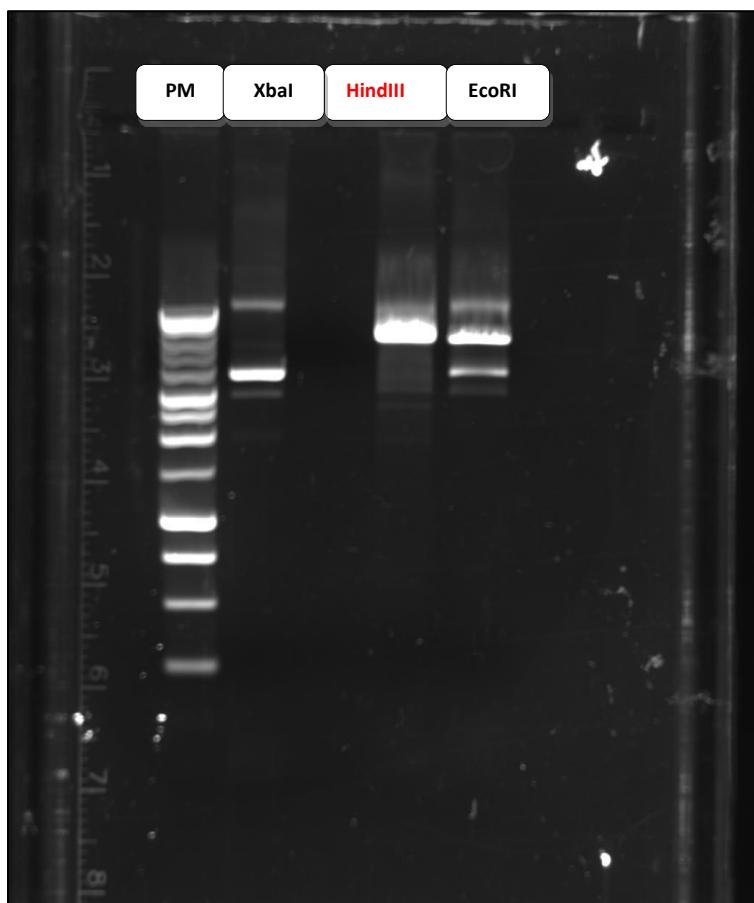
En la **Tabla 16** se muestran los valores calculados de los números atómicos efectivos parciales y totales,  $Z_{eff}$ , a 30 KeV, para tejidos mamarios sano y malignos, los mismos muestran claramente que el mecanismo relevante es el efecto fotoeléctrico; siendo el determinante de la diferencia en el número atómico efectivo total.

Los resultados obtenidos muestran que utilizando una combinación adecuada del conjunto de valores de los parámetros que caracterizan a un haz de fotones de bajas energías y el conjunto de valores de los parámetros que caracterizan los tejidos mamarios sanos y malignos, es posible observar una diferencia apreciable entre los números atómicos efectivos parciales correspondientes a dichos tejidos. Esta diferencia involucra la diferente atenuación sufrida por los fotones al atravesar las regiones del tejido mamario con diferentes composición y concentración (microcalcificaciones, por ejemplo), originando la formación de la imagen, por lo tanto, el proceso de interacción de un haz de fotones de bajas energías con tejidos biológicos haría posible, en principio, el uso de los números atómicos efectivos parciales correspondientes a los procesos microscópicos relevantes, para describir y diferenciar los tejidos mamarios sanos y malignos.

## 6.6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 6.6.1 Selección de la Enzima de Restricción

Para estudiar el efecto de la radiación gamma ( $^{137}\text{Cs}$ ) en moléculas de ADN, se obtuvo el plásmido pCDNA3.1 mediante el procedimiento descripto en 5.6.1. El resultado de la extracción de dicho ADN plasmídico dio una solución de ADN con una concentración de 1,17  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ . Utilizando esta muestra de ADN se realizó el tratamiento con enzimas de restricción y luego la electroforesis en gel de agarosa para seleccionar la enzima más eficiente en la linealización del plásmido. Los resultados se muestran en la **Figura 90**.



**Figura 90: Electroforesis en Gel de agarosa: Selección de la enzima de restricción.**

En la imagen de la corrida electroforética se observa en la primera calle el marcador de peso molecular y en las siguientes calles los productos de la reacción de las muestras de ADN con las enzimas XbaI, HindIII, y EcoRI. De acuerdo a los resultados obtenidos se seleccionó a la enzima HindIII, ya que en la tercer calle queda de manifiesto que genera mayor cantidad de ADN linealizado y no se observa la banda correspondiente al ADN superenrollado, lo cual sugiere que todo el ADN ha sido linealizado en el tratamiento con esta enzima. Si bien, tanto la forma linealizada, como la superenrollada y la forma circular relajada (producto de cortes de simple cadena de la molécula de ADN) tienen la misma masa molecular, la forma superenrollada, al ser más compacta, migra una mayor distancia en el gel. Como se puede apreciar en la Figura 90, las

muestras tratadas con XbaI o con EcoRI, a diferencia de las tratadas con HindIII, muestran una banda que corrió más en el gel, correspondiente al plásmido superenrollado, que no sufrió cortes detectables en la electroforesis. Las otras dos bandas que se observan más arriba, o sea, que migraron menor distancia, corresponden a los plásmidos linealizados y relajados.

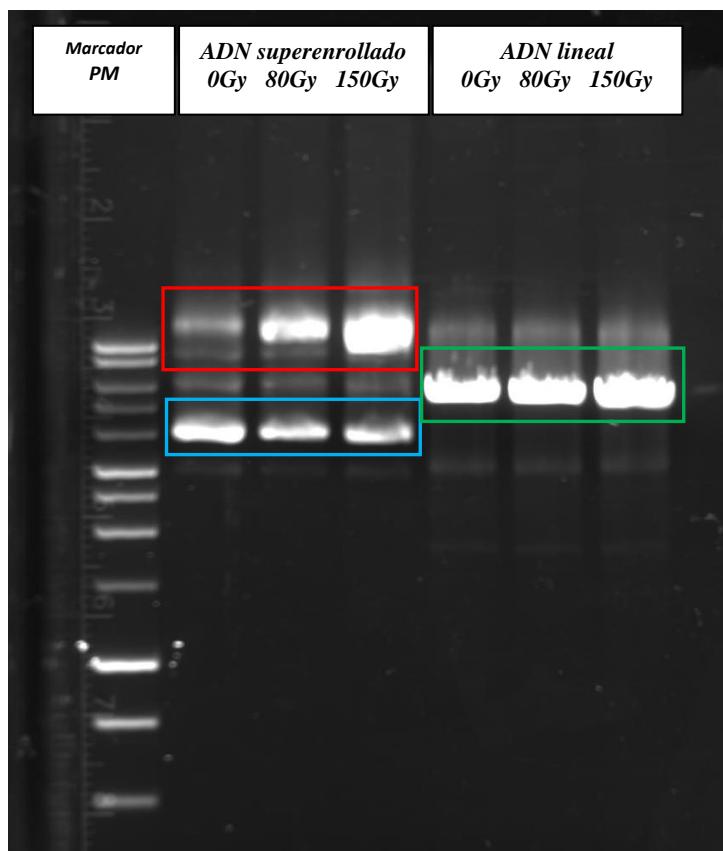
En base a este resultado, los experimentos de irradiación se realizaron con muestras linealizadas con la enzima HindIII y con muestras no tratadas con la enzima (ADN plasmídico superenrollado).

### 6.6.2 Experimentos de Irradiación y Corridas Electroforéticas

#### 6.6.2.1 Primer Ensayo:

Teniendo en cuenta que las dosis a las cuales se pueden observar daños a nivel molecular en soluciones acuosas puras de biomoléculas son aproximadamente dos órdenes de magnitud superiores a las dosis que producen daño detectable a nivel celular, se probó la sensibilidad del método en cuanto a la detección del daño al ADN con dosis de hasta 150 Gy.

Se corrieron las muestras irradiadas de ADN superenrollado (no lineal) y ADN lineal en gel de agarosa (tal como se describió en 5.6), el orden de siembra se especifica en la **Tabla 12**:



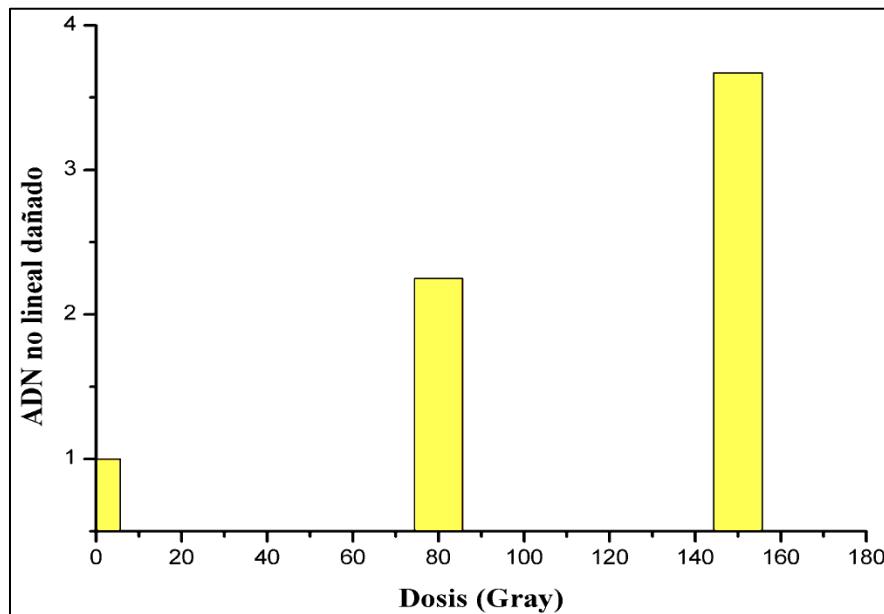
**Figura 91:** Electroforesis del Primer Ensayo de Irradiación.

Los resultados que se observan en la imagen de la electroforesis en gel del primer ensayo de irradiación son los siguientes: en las calles 2, 3 y 4, donde se sembraron las soluciones de ADN superenrollado control e irradiados, se puede observar principalmente dos bandas con diferente

distancia de migración. Las bandas que migraron más muestran una disminución de la intensidad de al aumentar la dosis de radiación. Por el contrario, las bandas de menor distancia de migración muestran un marcado aumento de su intensidad en función de la dosis de radiación. Este resultado se puede explicar por los cortes generados por la irradiación en el ADN, con la consecuente pérdida de su estructura superenrollada, por lo que las cadenas dañadas migraron menor distancia al relajarse o linealizar (bandas marcadas en rojo en la figura 91), mientras que el resto del ADN superenrollado que no fue dañado es el que migró mayor distancia y es la banda que se remarcó en azul en la figura 91.

Por otro lado, tenemos lo que sucede con el ADN lineal irradiado que se observa en las calles 5, 6 y 7, donde no se advierten cambios en la migración del ADN irradiado con respecto al control no irradiado, sugiriendo que la cadena de ADN no sufre daño detectable por este método al ser expuesta a la irradiación y es lo que se remarcó en verde en la figura 91. Se puede inferir además que no se indujeron rupturas de doble cadena de ADN en cantidad suficiente como para detectar bandas de ADN de tamaños más pequeños.

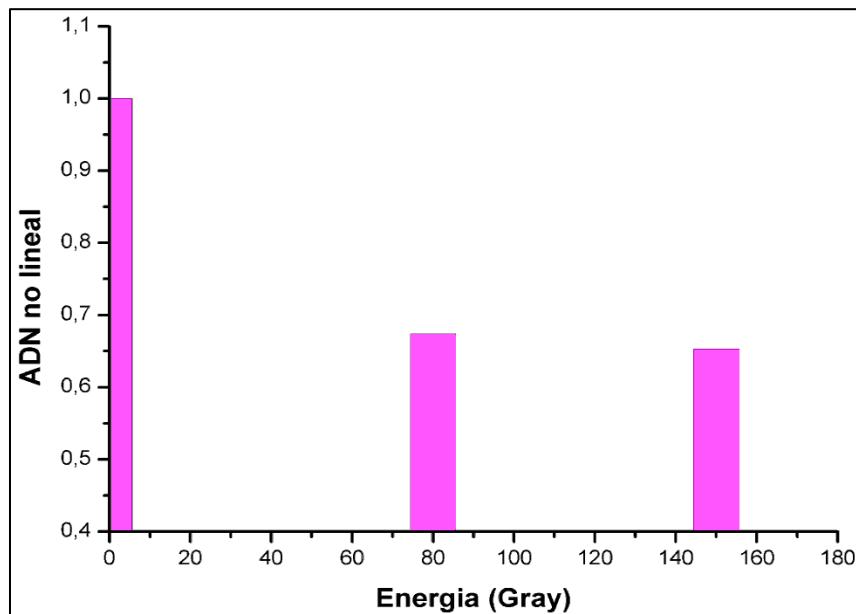
Para cuantificar los resultados descriptos, se realizó la densitometría de las bandas utilizando el programa ImageJ. En la figura 92 se representa la densitometría de las bandas del ADN superenrollado control (dosis 0) e irradiado (80 y 150 Gy) remarcado en la figura 92 con el recuadro rojo, es decir se trata del ADN no lineal dañado por la irradiación, los valores se relativizaron a la muestra de ADN control (calle 2). Esta cuantificación confirmó el aumento en la cantidad de ADN no lineal dañado a medida que aumenta la dosis de irradiación de 0 Gy a 150 Gy.



**Figura 92:** ADN no lineal dañado post irradiación.

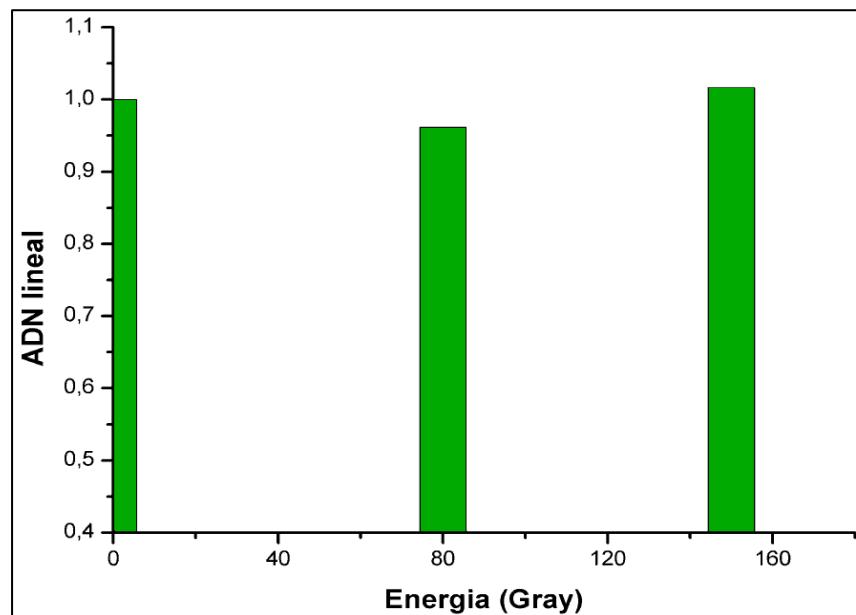
En la figura 93 se representa la densitometría de las bandas del ADN superenrollado control e irradiados remarcado en la figura 93 con el recuadro celeste, es decir se trata del ADN no lineal que no fue modificado por la irradiación, los valores se relativizaron a la muestra control de ADN superenrollado (calle 2). De acuerdo con lo esperado, la cuantificación de estas bandas demostró la

disminución de la cantidad de ADN superenrollado no dañado en las muestras irradiadas respecto al control.



**Figura 93:** ADN no lineal no dañado post irradiación.

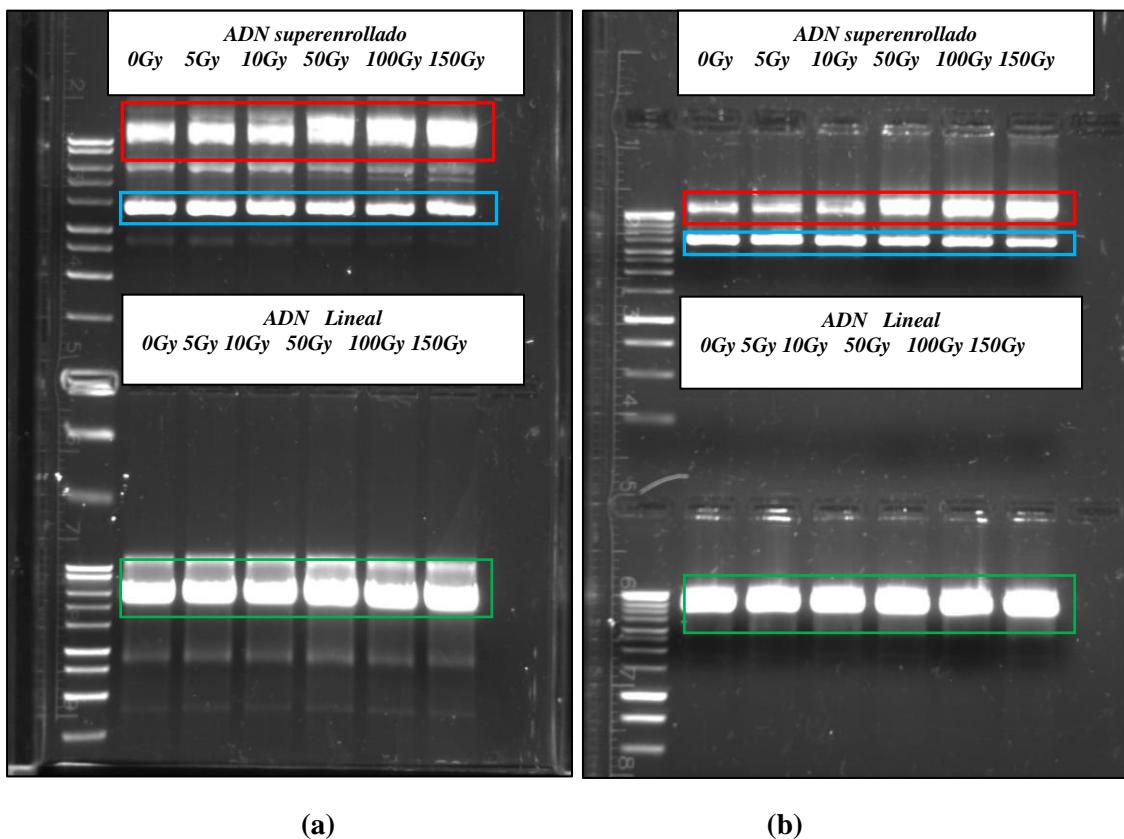
En la figura 94 se representa la densitometría de las bandas del ADN lineal que corre en las calles 5,6 y 7, los datos se relativizaron a la muestra de ADN no lineal control (0 Gy) (calle 5). Lo que se puede observar en la figura 94 es que la muestra de ADN lineal no mostró variaciones significativas con las dosis de irradiación evaluadas.



**Figura 94:** Muestras de ADN lineal irradiado.

### 6.6.2.2 Segundo Ensayo

Se realizó un segundo ensayo de irradiación de las muestras de ADN superenrollado (no lineal), ADN lineal y controles no irradiados (según lo descripto en 5.6). Las dosis de irradiación utilizadas fueron 5, 10, 50, 100 y 150 Gray. Se corrieron las muestras irradiadas en gel de agarosa por duplicado, el orden de siembra se especifica en la **Tabla 15**

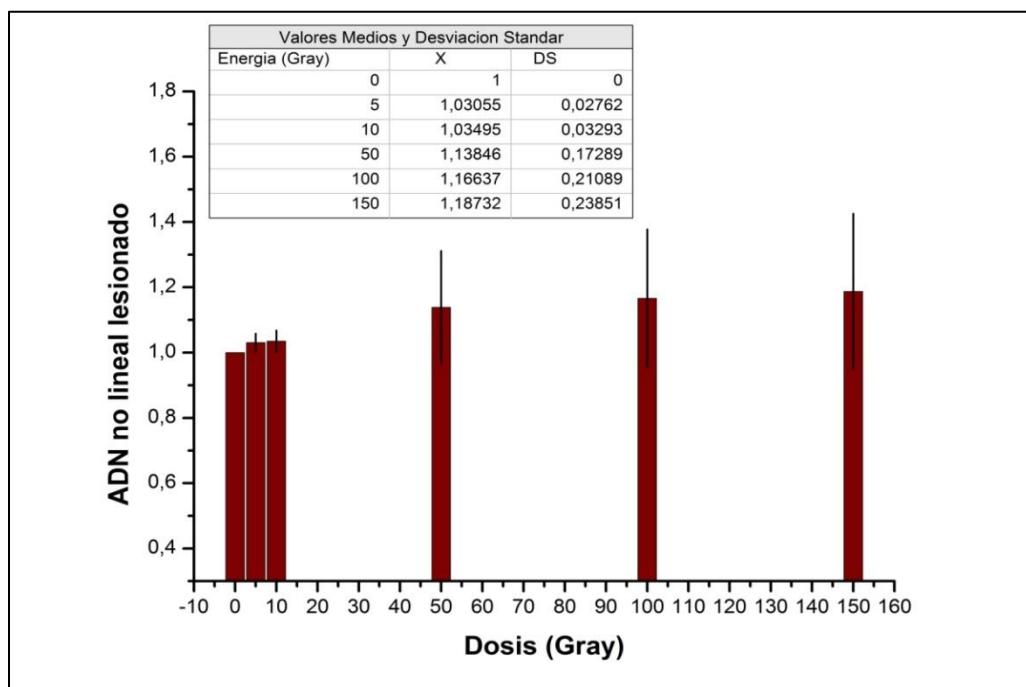


**Figura 95:** a) Primer electroforesis del Segundo Ensayo de Irradiación. b) Segunda electroforesis del Segundo Ensayo de Irradiación

Los resultados obtenidos en el segundo ensayo de irradiación son coherentes con los observados en el primer ensayo, dado que nuevamente se detecta la aparición de bandas con menor distancia de migración en las muestras de ADN superenrollado irradiado, mientras que no se detecta daño en las muestras de ADN linealizado, como puede apreciarse en la figura 96. Concretamente, en las calles 2, a 7 donde se corrieron las muestras del ADN superenrollado control (0 Gy) e irradiados, se observan bandas con dos distancias de migración diferentes. Esto se explica porque al irradiar el ADN este sufre cortes en su estructura superenrollada, adoptando una estructura relajada o lineal. Estas cadenas dañadas migran a menor distancia (remarcadas en rojo en las figuras 95 a y 95b), mientras que el resto del ADN que no fue dañado corre a mayor distancia y corresponde a las bandas que están remarcadas en azul en las mismas figuras 95a y 95b.

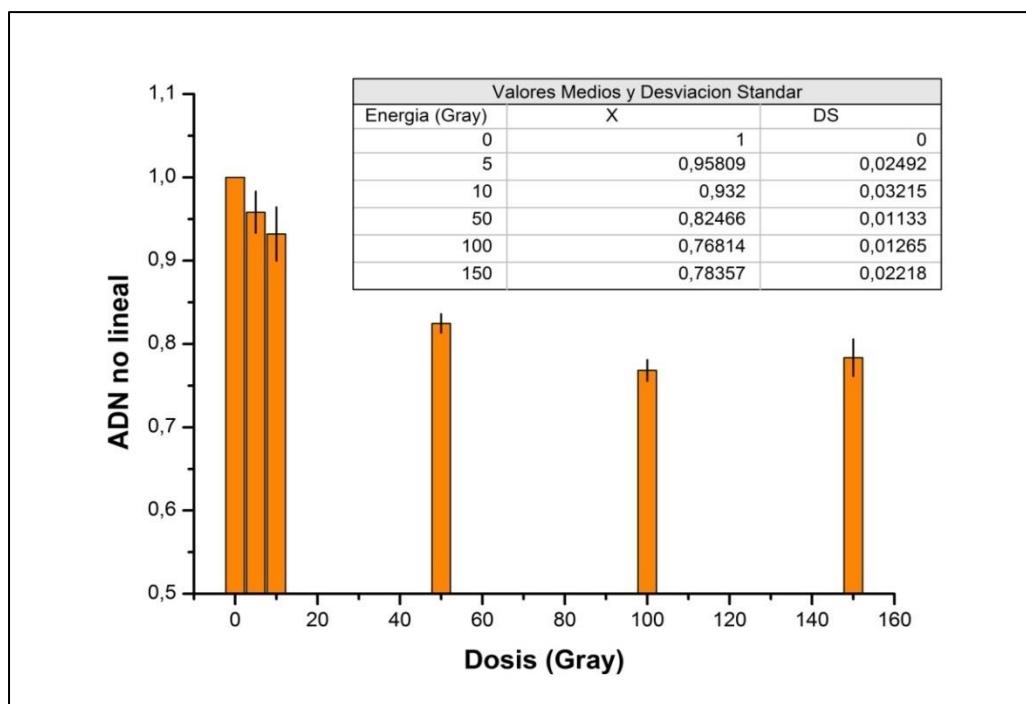
Por otro lado, el ADN lineal (calles 8 a 13 de las figuras 95a y 95b) no muestra cambios al ser irradiado hasta dosis de 150 Gy (bandas remarcadas en verde), lo que podría significar que las cadenas de ADN linealizado no sufren daños inducidos por la radiación detectables con esta metodología. En coincidencia con el ensayo previo, se puede deducir que las dosis aplicadas no indujeron rupturas de doble cadena de ADN en cantidad suficiente como para detectar bandas de ADN de tamaños más pequeños.

Para cuantificar y graficar lo que se observó en la electroforesis en gel se realizó la densitometría de las bandas utilizando el programa ImageJ y se calcularon los valores medios y la desviación estándar de los resultados. En la **figura 96** se representan los resultados obtenidos mediante la densitometría de las bandas de las muestras de ADN superenrollado dañado post irradiación (figura 96 a y 96 b recuadro rojo), normalizándose los datos a la muestra control (0 Gy). Esta cuantificación mostró el aumento del ADN dañado a medida que aumenta la dosis de irradiación a la que fueron expuestas, por ello los valores medios son mayores a la unidad. Sin embargo, al comparar con el primer ensayo, el aumento del ADN dañado fue menor en esta segunda irradiación. En el primer ensayo se pudo apreciar mejor la dependencia con la dosis de irradiación. Probablemente, esta diferencia en los resultados se deba a que en el segundo ensayo se partió de un ADN parcialmente dañado, dado que el control (0 Gy) muestra una mayor intensidad de banda de ADN linealizado, por lo cual los resultados observados reflejarían una situación intermedia entre el ADN superenrollado y el ADN linealizado.



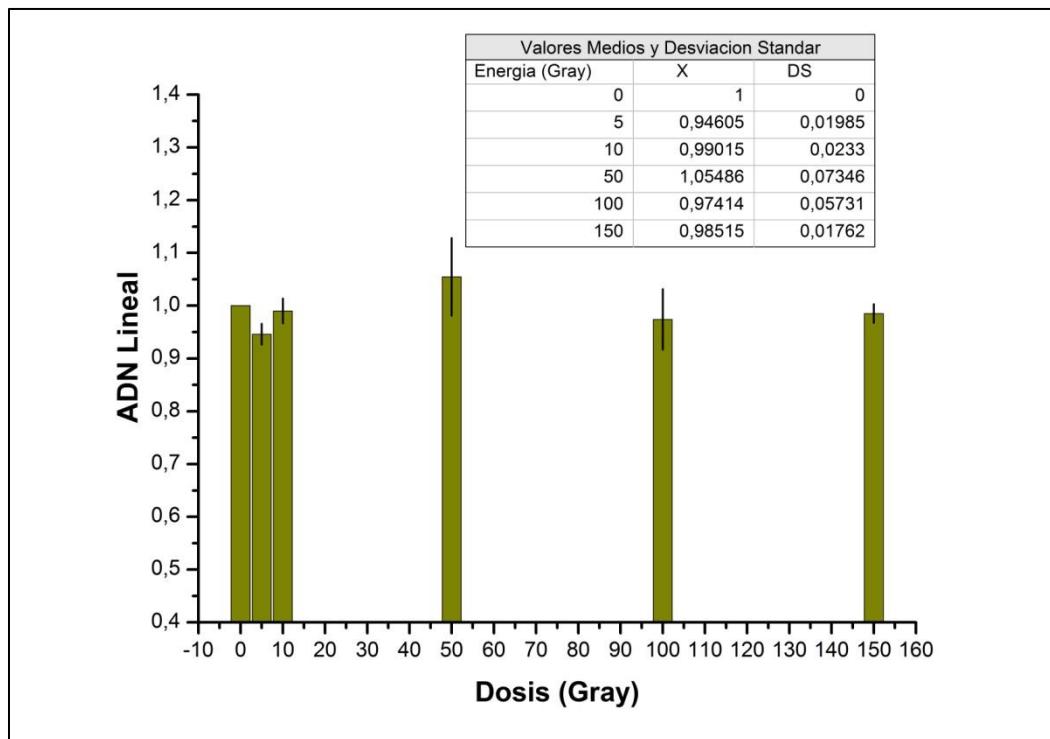
**Figura 96:** Muestras de ADN superenrollado (no lineal) dañado post irradiación a 0, 5, 10, 50, 100 y 150 Gray. Valores Medios y Desviación Estándar

En la **figura 97** se representan los resultados obtenidos mediante la densitometría de las bandas de las muestras de ADN superenrollado post irradiación que no fue dañado (figura 95 a y 95 b recuadro celeste), normalizándose los datos a la muestra de ADN control (0 Gy). Estos resultados muestran que a medida que aumenta la dosis de irradiación disminuye la cantidad de ADN superenrollado no dañado, siendo los valores medios de las muestras irradiadas menores a la unidad es decir se observa lo opuesto a lo que se manifiesta en la **figura 96**. Sin embargo, a diferencia de lo observado con la intensidad de las bandas del ADN dañado, la disminución del ADN superenrollado no dañado reflejó una mayor dependencia con el aumento de la dosis, al menos hasta los 100 Gy.



**Figura 97:** Muestras de ADN superenrollado no dañado post irradiación.  
Valores Medios y Desviación Estándar

En la **figura 98** se representan los resultados obtenidos mediante la densitometría de las bandas de las muestras de ADN lineal post irradiación (figura 95 a y 95 b recuadro verde), normalizándose los datos a la muestra de ADN control (0 Gy). De la misma manera que en el primer ensayo, no se detectan daños en las cadenas de ADN linealizado al ser expuesta a dosis de irradiación de hasta 150 Gy, por ello en la **figura 98** los valores medios son cercanos a la unidad para todas las dosis de irradiación evaluadas.



**Figura 98:** Muestras de ADN lineal irradiado a 0,5, 10, 50,100 y 150 Gray.  
Valores Medios y Desviación Estándar

De los resultados obtenidos podemos señalar que el plásmido pCDNA3.1 irradiado con radiación gamma de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$ , en solución acuosa aeróbica, experimenta en su estructura superenrollada rupturas de cadenas simples o sea lesiones en una de las hebras del ADN, estas lesiones aumentan a medida que aumenta la dosis de irradiación. Estos resultados están en coincidencia con lo publicado en experiencias similares [83-84].

Por otro lado, el plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, previamente linealizado y luego irradiado con radiación gamma  $^{137}\text{Cs}$ , no sufre daños detectables en sus estructura, a ninguna de las dosis de irradiación probadas.

Estas lesiones al plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, se podría explicar principalmente por los efectos indirectos mediados por los radicales libres generados por la ionización de moléculas de agua inducida por la radiación gamma. Dicho mecanismo predomina en exposiciones a radiación de baja transferencia lineal de energía (bajo LET) en comparación con el daño inducido por efecto directo sobre las biomoléculas. Entre los radicales libres generados en solución acuosa, el radical oxhidrilo tendría el rol más importante en la generación de lesiones al ADN, ya que se ha descripto previamente que el radical oxhidrilo es responsable del 70 % de los daños al ADN. [84]

## **Capítulo 7**

---

### **CONCLUSIONES**

Se comprueba la aptitud del código Penélope para simular la interacción de fotones con materiales de interés biológico como ser:

#### **Agua**

El proceso de deposición de energía en agua, cuando se emplea un haz de fotones de uso clínico, para campos abiertos, sin filtros atenuadores, puede describirse a partir de la separación de la dosis total en sus componentes primaria y secundaria. Para campos bloqueados con filtros atenuadores, es necesario conocer con exactitud las características dosimétricas de la Aleación utilizada, ya que al variar la composición química de la Aleación varía el Número Atómico Efectivo, el Coeficiente de Atenuación y por lo tanto su capacidad atenuante, introduciéndose diferencias dosimétricas significativas en Radioterapia, del orden del 6 al 9 %.

#### **Aleaciones**

Las Aleaciones de Plomo o Latón modifican el espectro incidente de fotones debido a la atenuación preferente de los fotones de energías bajas e intermedias, produciéndose el endurecimiento del haz, ya que estos fotones interaccionan preferentemente con el medio. Al considerar los procesos microscópicos involucrados en este proceso de endurecimiento se encuentra como interacción relevante la Dispersión Compton. Esto abre la puerta a un endurecimiento simplificado del haz basado solamente en las interacciones Compton

Utilizando al Latón como atenuador, para un campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  el efecto neto de aumento de la dosis absorbida como consecuencia del aumento de la energía efectiva es de aproximadamente 1,3% de la dosis a 5 cm de profundidad y 2,4% de la dosis a una profundidad de 10 cm, mientras que en la profundidad de 15 cm, la diferencia es aproximadamente de 4,0%.

Con respecto a los coeficientes de atenuación másico de las diferentes interacciones de fotones: Dispersión Rayleigh, Efecto Fotoeléctrico, Dispersión Compton y Producción de Pares, las aleaciones de Plomo muestran el mismo comportamiento en las curvas y toman valores coincidentes, por lo que las diferencias en su composición pareciera no tener importancia. El Latón presenta comportamiento similar a las demás aleaciones en las curvas, pero sin embargo los valores de coeficiente de atenuación en todos los casos son de menor valor que el de las aleaciones de Plomo, de allí que la diferencia en la composición química, como el número atómico de los elementos constituyentes tome importancia en este caso.

Con respecto a los números atómicos efectivos de las aleaciones de Plomo, en la región de bajas energías menores a 0,1 MeV tiene predominancia el Efecto Fotoeléctrico donde están los Z efectivos de mayor valor, para el efecto fotoeléctrico la dependencia de la sección eficaz fotoeléctrica con el número atómico es de  $Z^4$ . Mientras que en la región de energías intermedias de 0,1 a 2-3 MeV toma importancia la Dispersión Compton, donde la dependencia de la sección

eficaz Compton con el número atómico es de  $Z$ . Por último a altas energías tiene predominancia la Producción de Pares, donde la dependencia de la sección eficaz de Producción de Pares con el número atómico es de  $Z^2$ . Con respecto a la dispersión Rayleigh que ocurre a bajas energías, no juega un rol importante ya que en este rango de energías tiene mayor importancia el Efecto Fotoeléctrico. El Latón presenta valores de número atómico efectivo constantes a excepción de dos mínimos situados  $10^{-3}$  MeV y a 0,1 MeV que se corresponderían con la capa de absorción K del Cobre y Zinc. Los valores de números atómicos efectivos son muy cercanos al número atómico promedio de la aleación, ya que los átomos constituyentes tienen números atómicos muy similares.

### **Aminoácidos:**

Los coeficientes de atenuación másico y números atómicos efectivos tienen un comportamiento similar para los aminoácidos esenciales, lo cual está de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que están compuestos por átomos de Carbono, Nitrógeno y Oxígeno cuyos números atómicos son 6,7 y 8 respectivamente o sea muy próximos entre sí; la excepción es la Metionina, que presenta un comportamiento diferente que estaría fundamentado porque en su composición contiene además de C,N y O ,un átomo de azufre cuyo número atómico es 16.

### **Bases Nitrogenadas:**

Los coeficientes de atenuación másico total y parcial, y los números atómicos efectivos en función de la energía de las cuatro bases nitrogenadas muestran comportamientos similares entre sí en cada tipo de interacción descripta, lo cual está de acuerdo con la semejanza en la composición química, ya que solo contienen átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno. Además el cálculo de número atómico efectivo de los compuestos se realiza a partir de las secciones eficaces de los átomos constituyentes del compuesto, pero no se tiene en cuenta los tipos de enlaces químicos que existen entre los átomos del compuesto, por ello los compuestos químicos que tienen los mismos átomos constituyentes y proporciones similares de estos, tienen número atómico efectivo similares, como estos casos.

### **Tejidos Biológicos:**

Para tejidos mamarios normales y malignos, utilizando un haz de fotones de 6 MeV, se encuentran diferencias entre los espectros de energía de electrones primarios generados por Efecto Fotoeléctrico y por Producción de Pares. En el caso de los espectros de electrones secundarios, las diferencias se encuentran en la Producción de Pares.

Cuando se utiliza un haz de fotones de 140KeV, se encuentran diferencias para los electrones secundarios generados por Efecto Fotoeléctrico. Estas diferencias tendrían su origen en la composición del tejido maligno, ya que posee mayor cantidad de metales que el tejido sano. Los números atómicos de estos metales están comprendidos en el rango que va desde el Aluminio de  $Z= 13$  al Cesio de  $Z =55$ .Por lo tanto en este rango de energía y en este rango de números atómicos la interacción de fotones más importante es el Efecto Fotoeléctrico, como se indica en la Figura 1.Asimismo ésta diferencia entre los tejidos podría ser utilizada como una herramienta de diagnóstico complementario para caracterizar y diferenciar entre tejido mamario normal y maligno.

Con respecto a los números atómicos efectivos de tejidos mamarios sanos y malignos, que difieren en las concentraciones de elementos de alto Z, tales como Ca, Cl, K, Rb, Zn, se observa que las pequeñas diferencias observadas en el número atómico efectivo total para tejidos mamarios sanos y malignos se exaltan y resuelven apreciablemente con los números atómicos efectivos parciales correspondientes al proceso fotoeléctrico. Estas diferencias se deben, principalmente a que los citados procesos microscópicos tienen mayor probabilidad de ocurrir en el rango de energías del haz. Esta diferencia involucra la diferente atenuación sufrida por los fotones al atravesar las regiones del tejido mamario con diferentes composición y concentración (microcalcificaciones, por ejemplo), originando la formación de la imagen, por lo tanto, el proceso de interacción de un haz de fotones de bajas energías con tejidos biológicos haría posible, en principio, el uso de los números atómicos efectivos parciales correspondientes a los procesos microscópicos relevantes, para describir y diferenciar los tejidos mamarios sanos y malignos.

#### **ADN**

Experimentalmente se observa que el plásmido pCDNA3.1 irradiado con radiación gamma de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$ , en solución acuosa aeróbica, experimenta en su estructura superenrollada rupturas de cadenas simples o sea lesiones en una de las hebras del ADN, estas lesiones aumentan a medida que aumenta la dosis irradiada. Mientras que el plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, previamente linealizado y luego irradiado con radiación gamma de  $^{137}\text{Cs}$ , no muestra lesiones detectables en sus estructura, a ninguna de las dosis de irradiación probadas. Estas lesiones al plásmido pCDNA3.1 en solución acuosa aeróbica, se debería principalmente a los efectos indirectos generados por los radicales libres inducidos por la radiación de baja transferencia lineal de energía (bajo LET) y en menor medida a los efectos directos de la radiación gamma. Particularmente entre los radicales libres generados en solución acuosa, el radical oxhidrilo es la especie oxidativa más importante en la generación de lesiones al ADN, ya que se ha descripto que el radical oxhidrilo es responsable del 70 % de los daños del ADN.

Como conclusión general se puede decir que el proceso de interacción de la radiación con la materia, en este caso un haz de fotones de uso clínico que interacciona con diferentes tipos de materiales de interés biológico, se puede analizar en etapas o desde varios puntos de vista. Desde el momento en que el haz de fotones interacciona con los filtros compensadores compuestos de aleaciones químicas, donde se origina un filtrado de los fotones de baja y mediana energía que interaccionan con el medio, se produce lo que se llama endurecimiento del haz, que en el caso de las aleaciones estudiadas es causado principalmente por Dispersión Compton. A su vez la capacidad de atenuación de la aleación dependerá de su composición química, de allí la importancia de conocerla con exactitud, ya que variaciones en la composición química conlleva a diferentes porcentajes de deposición de dosis en el agua, que son de significativas en radioterapia.

Con respecto a la interacción de los fotones con aminoácidos y bases nitrogenadas, la composición química semejante determina que los aminoácidos esenciales tengan el mismo comportamiento frente a la atenuación de fotones, como así también las bases nitrogenadas, al tener los mismos tipos de átomos en su composición, los coeficientes de atenuación y los números atómicos efectivos son similares. Además, debido a los números atómicos de los átomos constituyentes y las energías consideradas, implican la importancia de los coeficientes de atenuación y número atómico efectivo de Efecto Fotoeléctrico y Dispersión Compton. Con respecto a los tejidos sanos

y malignos, en especial el tejido mamario, la diferente composición química de los tejidos malignos, con mayor cantidad de elementos químicos de mayor número atómico determina el comportamiento diferencial frente a la interacción de los fotones, lo cual permite diferenciar a los tejidos por los espectros de electrones primarios y secundarios generados y específicamente con mayor eficiencia, a través del número atómico efectivo de las interacciones microscópicas de los fotones.

Con respecto a la interacción de fotones con ADN libre en solución, se comprobó experimentalmente que se producen rupturas en la cadena superenrollada, específicamente rupturas de simple cadena. Estas rupturas podrían explicarse principalmente por los efectos indirectos mediados por los radicales libres generados por la ionización de moléculas de agua inducida por la radiación gamma. Con respecto a la ionización de las moléculas de agua por la radiación gamma, que se produce en la etapa física de la interacción de la radiación con la materia, esta ionización podría ser causada principalmente por Dispersión Compton, por el número atómico de los átomos que constituyen el ADN y la energía utilizada.

## **Capítulo 8**

---

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. A. Mozumder. *Fundamentals of Radiation Chemistry*. Academic Press.1999.USA
2. J. Teply, "Progress and Problems in Contemporary Radiation Chemistry", Prague, 1971, Vol.1, p. 95.
3. G.J. Schulz, "Resonances in Electron Impact on Atoms," *Rev. Mod. Phys.* 4J5, 378(1973).
4. A.W. Weiss and M. Krauss, Bound-State Calculation of Scattering Resonance Energies *J. Chem. Phys.*, 1970, 52, 4363.
5. K. Hiraoka and W. H. Hamill. Characteristic Energy Losses by Slow Electrons in Organic Molecular Thin Films at 77°K.*J. Chem. Phys.* 57, 3870 (1972)
6. K. Hiraoka and W. H. Hamill. Characteristic energy losses by slow electron impact on thin-film alkanes at 77 °K.*J. Chem. Phys.* 59, 5749 (1973)
7. A. Mozumder, in "Advances in Radiation Chemistry" .Edited by M. Burton and J. Magee, Wiley Intersci., 38.New York, 1969, Vol.1, p. 1.
8. E. Latorre Travis. *Radiobiología Médica* Editorial AC.Madrid.1979.
9. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National ResearchCouncil.ISBN:0-309-53040-7.(2006).<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>
10. J.F. Ward. The complexity of DNA damage—relevance to biological consequences. *Int J Radiat Biol* 66:427-432.1994.
11. J.F. Ward. Some biochemical consequences of the spatial distribution of ionizing radiation-produced free radicals. *Radiat Res* 86:185-195. 1981.
12. Ward, J.F. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanism of formation, and repairability. *Prog Nucleic Acid Res* 35:95-125. 1988.
13. J.F. Ward, W.F. Blakely, and E.I. Joner. Mammalian cells are not killed by DNA single-strand breaks caused by hydroxyl radicals fromhydrogen peroxide. *Radiat Res* 103:383-392. 1985.
14. H. Nikjoo, P. O'Neill, W.E. Wilson, D.T. Goodhead.Computational approach for determining the spectrum of DNA damage by ionizing radiation. *Radiat Res* 156:577-583. 2001.
15. H. Nikjoo, P. O'Neill, D.T. Goodhead, and M. Terrissol. Computational modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *Int J Radiat Biol* 71:467-483. 1997.
16. R.A. Floyd, Measurement of oxidative stress in vivo. Pp. 89-103 in *The Oxygen Paradox*, K.J.A. Davies and F. Ursini, eds. Padova, Italy: CLEUP University Press. 1995.

17. J.R. Milligan, J.Y. Ng, J.A. Aguilera, J.F. Ward, Y.W. Kow, S.S. Wallace, and R.P. Cunningham. Methylperoxy radicals as intermediates in DNA damage by ionizing radiation. *Radiat Res* 146:436-443. 1996.
18. Z. Nackerdien, R. Olinski, and M. Dizdaroglu. DNA base damage in chromatin of gamma-irradiated cultured human cells. *Free Radic Res Commun* 16:259-273. 1992.
19. S.A. Leadon. Repair of DNA Damage Produced by Ionizing Radiation: A Mini review Seminars in Radiation Oncology, Vol. 6, No 4 (October), 1996. pp 295-305]
20. E. B. Podgorsak. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
21. J.H. Hubbell. Photon Cross Sections, Attenuation Coefficients, and Energy Absorption Coefficients from 10 keV to 100 GeV. *Nat. Stand. Ref. Data. Ser., Nat. Bur. Stand.(U.S.),* 29-85. 1969.
22. F. H Attix. Energy-absorption coefficients for  $\gamma$ -rays in compounds or mixtures. *Phys. Med. Biol.*, 1984: Vol. 29, No. 7, 869-871.
23. G.J. Hine, The effective atomic numbers of materials for various gamma ray interactions. *Phys. Rev.* 85 (1952) 725
24. S. R. Manohara, S. M. Hanagodimath, L. Gerward. The effective atomic numbers of some biomoléculas calculated by two methods: A comparative study. *Med. Phys.* 36(1), Enero 2009.137-141.
25. G.S. Bhandal and K. Singh. Total and partial mass attenuation coefficients and effective atomic number studies in different solid state nuclear track detectors. *Radiation Physics Chemistry*. Vol. 47, N° 1, pp.109-11.1996.
26. S. Gowda, S. Krishnaveni, T. Yashoda, T.K. Umesh and R. Gowda. Photon mass attenuation coefficients, effective atomic number and electron densities of some thermoluminescent dosimetric compounds. *Pramana-J.Phys.*, Vol.63, N° 3, September 2004. pp.529-541.
27. B. Rudraswamy and N. Dhananjaya. Study of Effective Atomic Number in Compounds Using Gamma Ray Interaction. American Institute of Physics .2009.1018-1021.
28. K. Singh, H. Singh, V. Sharma, R. Nathuram, A. Khanna, R. Kumar, S.S. Hatti, H.S. Sahota. Gamma-ray attenuation coefficients in bismuth borate glasses. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 194(2002)1-6.
29. S. Gowda, S. Krishnaveni, R. Gowda. Studies on effective atomic numbers and electron densities in amino acids and sugars in the energy range 30-1333 keV. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 239(2005)361-369.
30. S.R. Manohara, S.M. Hanagodimath. Studies on effective atomic numbers and electron densities of essential amino acids in the energy range 1 keV-100 GeV. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 258 (2007) 321–328.
31. S. R. Manohara, S. M. Hanagodimath, K. S. Thind, and L. Gerward, “On the effective atomic number: A comprehensive set of formulas for all types of materials and energies above 1 keV,” *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* 266, 3906–3912 (2008).

32. M. Kurudirek, M. Buyukyildiz, Y. Ozdemir. Effective atomic number study of various alloys for total photon interaction in the energy region of 1 keV–100 GeV. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 613 (2010) 251–256.
33. S.R. Manohara, S.M. Hanagodimath, K.S. Thind, L. Gerward. The effective atomic number revisited in the light of modern photon-interaction cross-section databases. Applied Radiation and Isotopes 68 (2010) 784–787.
34. S R Manohara, S M Hanagodimath, and L Gerward. Studies on effective atomic number, electron density and kerma for some fatty acids and carbohydrates. Phys. Med. Biol. 53 (2008) N377–N386.
35. J. E Turner. Atoms, Radiation and Radiation Protection. 3 ed. New York: John Wiley and sons, 2007.
36. P.S. Nizin. Electronic equilibrium and primary dose in collimated photon beams. Med. Phys. 20(6)1993.1721-1729.
37. P .Nizin, G.X. Qian, H. Rashid. Zero-field dose data for  $^{60}\text{Co}$  and other high-energy photon beams in water. Med. Phys. 20(1993)1353-60
38. C-M Ma, R A Price Jr., J S Li, L Chen, L. Wang, E. Fourkal, L Qin and J Yang. Monitor unit calculation for Monte Carlo treatment planning. Phys. Med. Biol. 49 (2004) 1671–1687.
39. IM Sobol, A Primer of the Monte Carlo Method.1994
40. F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, J. Sempau;Penelope-2006: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, Workshop Proceedings Barcelona, Spain, 4-7 July 2006.
41. J. Baro, J .Sempau, J M Fernandez-Varea and F. Salvat .1995.PENELOPE: an algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter Nucl. Instrum. Methods B 100 31–46.
42. J .Sempau, E. Acosta E, J. Baró, J M Fernández-Varea and F .Salvat .1997. An algorithm for Monte Carlo simulation of coupled electron-photon transport Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B 132 377–390
- 43.<http://www.nea.fr>. Agencia de Energía Nuclear (NEA)-Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD).
44. D.S. Bagheri, D.W.O. Rogers, Med. Phys. 29(2002)391-402.
45. J. Baro, J. Sempau, J.M. Fernández-Varea, F. Salvat. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 100 (1995) 31-46.
46. F. M Khan - The physic of Radiation Therapy. Second Edition .Williams y Wilkins.1994.P:196-197.
47. S WEBB. The physical basis of IMRT and inverse planning The British Journal of Radiology, 76 (2003), 678–689.

48. S.X. Chang, Timothy J. Cullip, Katharin M. Deschesne, Elizabeth P. Miller, and Julian G. Rosenman .Compensators: An alternative IMRT delivery technique. JOURNAL OF APPLIED CLINICAL MEDICAL PHYSICS, VOL. 5, NO. 3, SUMMER 2004.
49. J.C. Celi, S. Gliessmann, F. Hernández-Guerra. Introducción a la Modulación de Intensidad en Radioterapia Externa. Ingeniería y Características técnicas de Aceleradores Lineales (LINAC) para Modulación de Intensidad. Revista de Física Médica 2003; 4(1): 51-61
50. R. Mohan, C. Chui, L. Lidofsky .Med. Phys. 13(1986)64-73.
51. D .W. Rogers, B. A. Faddegon, G. X. Ding, C.M. Ma, J. We, T. R. Mackie, Med. Phys. 22 (1995)503-24
52. E. Ellen. et. al. Broad beam and beam attenuation in Lipowitz's metal. Med.Phys.1987:14(1)135-139.
53. Metalurgia General. F.R. Morral, C.G. Johnson, E.J .Gil, E. Jimeno, P. Molera. Tomo 2. Cap. 34, pag. 1338. Reverte, 1985. ISBN 8429160736, 9788429160734
54. MCP Group. <http://www.mcp-group.com/alloys/index.html>
55. Química. T.L. Brown & al. Pearson Educación, 2004. Cap. 23. Pag. 934. Tabla 23.4. ISBN 9702604680, 9789702604686
56. Gran Formulario Industrial. I. Puig. Sopena, 3<sup>a</sup> edición, 1949. Pag. 109.
57. R. Mohan, C. Chui, L. Lidofsky. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators Med. Phys. 12:592-597; 1985.
58. F.C.P Du Plessis, F.C.P. and C. A. Willemse. Monte Carlo calculation of effective attenuation coefficients for various compensator materials. Med.Phys.2003:30(9)2537-2545.
59. T. Ivanova, Malatara K., Bliznakova D., Kardamakis and Pallikarakis. Studies on the attenuating properties of various materials used for protection in radiotherapy and their effect on the dose distribution in rotational therapy. Medicon 2007, IFMBE Proceedings 16, pp. 923–927.
60. K-H NG, DA Bradley, Looi L-M. Elevated trace element concentrations in malignant breast tissues. The British Journal of Radiology. 1997; 375-382.
61. C .Theodorakou, M. J. Farquharson. Human soft tissue analysis using x-ray or gamma-ray techniques. Phys. Med. Biol.2008:53; R111–R149.
62. J .V. Siebers, P. J. Keall, A. E. Nahum. And R .Mohan. 2000. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. Phys. Med. Biol.45, 983-95.
63. Ay M R, M. Shahriari, S .Sarkar, M .Adib and Zaidi H.2004. Monte Carlo simulation of x- ray spectra in diagnostic radiology and mammography using MCNP4C. Phys. Med. Biol. 49 4897 - 4917.
64. D.E. Cullen , Hubbell J.H. and Kissel L. (1997), \EPDL97 The evaluated data library, version 97", Report UCRL-50400 vol. 6, rev. 5 (Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA).

65. E.B. Saloman, J.H. Hubbell and J.H. Scofield (1988), "X-ray attenuation cross sections for energies 100 eV to 100 keV and elements Z = 1 to Z = 92", At. Data Nucl. Data Tables 38, 1-197.
66. J.H. Hubbell, H.A. Gimm and I. Overbo (1980), " Pair, triplet, and total atomic cross sections (and mass attenuation coefficients) for 1 MeV-100 GeV photons in elements Z = 1 to 100", J. Phys. Chem. Ref. Data 9, 1023-1147.
67. M.J. Berger and J.H. Hubbell (1987), \XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer", Report NBSIR 87-3597 (National Bureau of Standards, Gaithersburg, MD).
68. R. Ribberfors (1983), "X-ray incoherent scattering total cross sections and energy- absorption cross sections by means of simple calculation routines", Phys. Rev. A27, 3061-3070.
69. J. Baro, M. Roteta, J.M. Fernandez-Varea and F. Salvat (1994a), "Analytical cross sections for Monte Carlo simulation of photon transport", Radiat. Phys. Chem. 44,531-552.
70. B. Rudraswamy and N .Dhananjaya. Study of effective atomic number in compounds using gamma ray interaction. American Institute of Physics. (2009).
71. P.C. Johns, M.J. Yaffe. X-ray characterization of normal and neoplastic breast tissues. Phys. Med. Biol. 1987; 32: 675-695.
72. G .Baldazzi, P.L. Member, S. Rossi and et al. Characterization of Biological Tissues using X-ray Attenuation Data. IEEE Nuclear Sciences Symposium Conference, Record. 4798-4802. 2008.
73. N. Koc, H. Ozyol .Z dependence of partial and total photon interactions in some biological samples. Rad. Phys. And Chemistry, 2000:59; 339-345
74. HQ Woodard, DR White . The composition of body tissues, Brit.J.Radiol.1986; 59:1209-1219.
75. AXYGEN BIOSCIENCES [www.axygenbio.com](http://www.axygenbio.com)
76. ImageJ. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
77. R .Mohan and C. S. Chui. Validity of the concept of separation primary and scatter dose Med. Phys. 12(6), Nov. 1985
78. E. Custidiano, M.R. Valenzuela, José McDonnell – "Radioterapia: Estudio del efecto dosimétrico de la composición de aleaciones de Pb, mediante PENELOPE". Medwave. Año XI, No. 2, Febrero 2011. Disponible On- line en [www.medwave.cl](http://www.medwave.cl)
79. M. Momennezhad, M.T. Bahreyni Toosi, R. Sadeghi, H. Gholamhoseinian, Sh. Nasseri. A Monte Carlo simulation and dosimetric verification of physical wedges used in radiation therapy. Iran J.Radiat.Res. 2010; 7(4):223-227.
80. B. Steve, Jiang and M. Komanduri Ayyangar .On compensator design for photon beam intensity modulated conformal therapy. Med.Phys.25 (5), May 1998, 668-675.
81. M .Partridge, Phys. Med. Biol. 45(2007) N115-N131.
82. W.T. Jalbout, N.M. Spyrou .Phys. Med. Biol. 51(2006) 2211-2224.
83. J.R.MILLIGAN, J. A. AGUILERA, and J. F. WARD. Variation of Single-Strand Break Yield with Scavenger Concentration for Plasmid DNA Irradiated in Aqueous Solution. Radiat. Res. 133, 151-157 (1993).

84. J. R. MILLIGAN, J. A. AGUILERA, R. A. PAGLINAWAN, J. F. WARD and C. L. LIMOLI. DNA strand break yields after post-high LET irradiation incubation with endonucleasas-III and evidence for hydroxyl radical clustering. *Int. J. Radiat. Biol.* 2001, Vol. 77, no. 2, 155-164

## **Contacto**

**Mercedes Raquel Valenzuela**

**Área Física Aplicada**

**Departamento de Física**

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura**

**Universidad Nacional del Nordeste**

**Av. Libertad 5470 - Campus UNNE (3400) Corrientes**

**E-mail: meraqval@gmail.com**