



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Estudio del Método de Captura Neutrónica con  
Boro-10 para su uso en Radioterapia.**

**Study of the Neutron Capture Method with  
Boron-10 for its use in Radiotherapy.**

Yurani Andrea Giraldo Torres

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Física  
Bogotá D.C, Colombia  
2022

# **Estudio del Método de Captura Neutrónica con Boro-10 para su uso en Radioterapia.**

## **Study of the Neutron Capture Method with Boron-10 for its use in Radiotherapy.**

**Yurani Andrea Giraldo Torres**

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

Director:  
Ph.D. Héctor Fabio Castro Serrato

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

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Física  
Bogotá D.C., Colombia  
2022

## *Dedicatoria*

*A Dios por brindarme siempre la sabiduría y  
fortaleza para cumplir mis metas.*

*A mi familia por forjarme como una persona de bien,  
por brindarme siempre su apoyo, por motivarme  
constantemente y demostrarme que cada paso que se da,  
nos hace mas cerca de alcanzar aquello que una  
vez fue un sueño*

# *Agradecimientos*

*Quiero agradecer a mi tutor Hector Fabio Castro por su disposición, su generosidad y por compartir conmigo sus conocimientos y su tiempo.*

*Agradezco al profesor Javier Morales, por contagiarme de su amor a la física de radiaciones, por apoyarme y motivarme para dar inicio a la maestría en Física Médica.*

*Agradezco de manera muy especial a Andrés C. Sevilla por su apoyo, dedicación y paciencia, porque su ayuda ha sido fundamental en todo este proceso. A mis compañeros, Diego Montufar y Ángela Londoño por su apoyo incondicional, por formar una amistad sólida y por siempre estar presente en los buenos y no tan buenos momentos de esta travesía.*

*Agradezco al Físico médico Oscar Guillén y al Dr. Andrés Triana, por siempre estar dispuestos a brindarme su conocimiento y su amistad día a día, gracias por hacer mi paso por el Hospital Pablo Tobón Uribe una de las mejores experiencias de mi vida.*

*A mi alma máter, la Universidad Nacional de Colombia, por haberme permitido formarme como profesional, compartiendo ilusiones y anhelos y enseñarme que con constancia, dedicación y esfuerzo se pueden alcanzar los sueños.*

## *Resumen*

La terapia de captura neutrónica con boro (BNCT) es un tipo de radioterapia, que tiene como fin la entrega de una dosis alta y localizada de radiación a un tejido tumoral, al tiempo de que se minimiza significativamente la dosis en el tejido sano. La BNCT es realizada con la captura de neutrones de bajas energías, cuyas fuentes son los reactores nucleares y los aceleradores de partículas, por núcleos de  $^{10}\text{B}$  que se incorporan con anterioridad en el tumor. Las dosis son obtenidas de las partículas secundarias resultantes de la reacción nuclear  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , núcleos de  $^7\text{Li}$  y partículas alfa ( $\alpha$ ), que depositan altas energías en su trayectoria, de modo que atenúan la radiación emitida rápidamente y penetran poco tejido a su alrededor (alta transferencia lineal de energía).

En este trabajo se estudió la dosimetría de un haz de neutrones que interactúa con una mezcla homogénea de  $^{10}\text{B}$  y agua, así como se analizó el comportamiento del depósito de dosis a profundidad. Con este objetivo se construyó una simulación usando el código Montecarlo Geant4. En primer lugar, este código modeló un haz de neutrones de energías variables (1 meV, 1 eV, 1 keV y 1 MeV) que interactuó con un maniquí de agua cuyo contenido de  $^{10}\text{B}$  es 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Como resultado se obtiene que a bajas energías (hasta 1 keV) la dosis depositada por captura neutrónica supera el 90 % de la dosis total. En segundo lugar, se estudió el comportamiento de la dosis con la variación de concentración, para ello se irradió un maniquí con el espectro de neutrones del reactor de investigación LVR-15, y se usaron diferentes concentraciones de  $^{10}\text{B}$  en agua (50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Como resultado se obtuvo que la dosis depositada es directamente proporcional al incremento de la concentración de  $^{10}\text{B}$  y que la dosis máxima para una concentración de 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  alcanzó a ser 29 veces la dosis en ausencia de  $^{10}\text{B}$ .

Posteriormente, se investigó cómo es el comportamiento de la dosis con la posición del blanco (variación en profundidad), empleando como fuente el haz de neutrones del reactor de investigación LVR-15. Para cumplir el propósito, se construyó una nueva simulación donde el maniquí fue conformado por un cubo de agua que tenía inscrito otro cubo de agua y  $^{10}\text{B}$ , se realizó una variación en la ubicación (0 cm., 2.5 cm., y 5 cm desde la entrada del haz) del cubo interno, así mismo se cambió la concentración en cada una de las profundidades. Como resultado se produjo que la razón de dosis depositada en el tumor respecto al tejido sano se altera de acuerdo con la profundidad de la lesión, demostrando que el depósito de dosis localizado para este tipo de terapia es mejor en tumores superficiales, debido a que la razón de dosis entre tejidos es mayor, esto quiere decir que el tejido sano se irradia en menor cantidad.

Finalmente, se simuló un plan de tratamiento de radioterapia para una lesión tumoral ubicada en la región cerebral, cuya fuente de irradiación fue el espectro de neutrones del reactor nuclear de investigación IAN-R1 ubicado en el Servicio Geológico Colombiano, tras cuantificar la dosis recibida en estructuras de riesgo se encontró que los valores de razón entre la dosis del tejido tumoral y la del tejido sano fue de 8.3:1. Con esto se demuestra que es posible realizar investigación de BNCT en el reactor IAN R1.

**Palabras clave:** Radioterapia, boroterapia, terapia de neutrones, simulación, Geant4.

## ***Abstract***

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a type of radiation therapy, which aims to deliver a high, localized dose of radiation to tumor tissue, while significantly minimizing the dose to healthy tissue. BNCT is performed with the capture of low energy neutrons, the sources are nuclear reactors and particle accelerators, by  $^{10}\text{B}$  nuclei that are previously incorporated into the tumor. The doses are obtained from the secondary particles resulting from the nuclear reaction  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , nuclei of  $^7\text{Li}$  and alpha particles ( $\alpha$ ), which deposit high energies in their path, so that they attenuate the radiation emitted quickly and penetrate little tissue around them (high linear energy transfer).

In this work, the dosimetry of a neutron beam interacting with a homogeneous mixture of  $^{10}\text{B}$  and water was studied, as well as the behavior of the dose deposit at depth was analyzed. With this objective, a simulation was built using the Montecarlo Geant4 code. First, this code modeled a neutron beam of variable energies (1 meV, 1 eV, 1 keV and 1 MeV) that interacted with a water phantom whose content of  $^{10}\text{B}$  is  $100\mu\text{g/ml}$ . As a result, it is obtained that at low energies (up to 1 keV) the dose deposited by neutron capture exceeds 90 % of the total dose. Second, the behavior of the dose with the variation of concentration was studied, for this a phantom was irradiated with the neutron spectrum of the LVR-15 research reactor, and different concentrations of  $^{10}\text{B}$  were used in water (50, 100, 150 and  $200\mu\text{g/ml}$ ). As a result, it was obtained that the dose deposited is directly proportional to the increase in the concentration of  $^{10}\text{B}$  and that the maximum dose for a concentration of  $200\mu\text{g/ml}$  was 29 times the dose in the absence of  $^{10}\text{B}$ .

Subsequently, the behavior of the dose with the position of the target (depth variation) was investigated, using the neutron beam from the LVR-15 research reactor as a source. To fulfill the purpose, a new simulation was built where the mannequin was made up of a bucket of water that had another bucket of water inscribed and  $^{10}\text{B}$ , a variation was made in the location (0 cm., 2.5 cm., And 5 cm from the entrance of the beam) of the internal cube, likewise the concentration in each of the depths was changed. As a result, it was produced that the dose ratio deposited in the tumor with respect to healthy tissue alters according to the depth of the lesion, demonstrating that the localized dose deposit for this type of therapy is better in superficial tumors, due to the fact that the The dose ratio between tissues is higher, this means that healthy tissue is irradiated in less quantity.

Finally, a radiotherapy treatment plan was simulated for a tumor lesion located in the brain region, whose irradiation source was the neutron spectrum of the IAN-R1 nuclear research reactor located in the Colombian Geological Survey, after quantifying the dose received in risk structures, it was found that the ratio values between the dose of tumor tissue and that of healthy tissue was 8.3:1. This demonstrates that it is possible to conduct BNCT research in the IAN R1 reactor.

**Keywords:** Radiation therapy, borotherapy, simulation, neutron therapy, Geant4.

*Índice general*

<b>1. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>2. Estado del Arte</b>	<b>10</b>
2.1. Reseña histórica de la terapia por captura neutrónica con $^{10}\text{B}$ . . . . .	10
2.2. Captura Neutrónica con Boro . . . . .	17
2.2.1. Transporte y entrega del haz de neutrones . . . . .	18
2.2.2. Moderación del haz de neutrones . . . . .	21
2.2.3. Aspectos biológicos y clínicos . . . . .	22
2.2.4. Consideraciones radiobiológicas . . . . .	23
2.2.5. Compuestos de Boro usados en BNCT . . . . .	24
2.2.5.1. Borocaptato de sodio (BSH) . . . . .	24
2.2.5.2. Boro-fenilalanina (BPA) . . . . .	25
2.2.6. Planeación del tratamiento . . . . .	25
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>27</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>29</b>
<b>5. Marco Teórico</b>	<b>30</b>
5.1. Nociones y definiciones preliminares . . . . .	30
5.2. Interacción neutrones-materia . . . . .	31
5.2.1. Dispersión . . . . .	31
5.2.2. Absorción . . . . .	32
5.3. Sección eficaz . . . . .	32
5.3.1. Sección eficaz microscópica . . . . .	32
5.3.2. Sección eficaz macroscópica . . . . .	33
5.4. Proceso de Captura Neutrónica Radiativa . . . . .	34
5.4.1. Captura Neutrónica Radiativa en BNCT . . . . .	34
5.5. Dosis . . . . .	36
5.5.1. Dosis en BNCT . . . . .	37
5.5.1.1. Dosis debido al $^{10}\text{B}$ . . . . .	37
5.5.1.2. Dosis debida a la interacción neutrón-tejido . . . . .	37
5.5.1.3. Dosis debido a los rayos gamma . . . . .	37
5.6. Boro . . . . .	37
5.7. Eficiencia Biológica Relativa (RBE) . . . . .	39
5.8. Factor de Mejora de Oxígeno . . . . .	41
5.9. Transferencia Lineal de Energía (LET) . . . . .	41
5.10. Producción de neutrones . . . . .	42

<b>6. Simulación</b>	<b>43</b>
6.1. Geant4 . . . . .	43
6.1.1. Método Montecarlo . . . . .	43
6.1.2. Esquema de simulación Geant4 . . . . .	44
6.2. Interfaz de usuario . . . . .	44
6.2.1. Lista de física . . . . .	46
6.2.2. Evento primario . . . . .	47
6.3. Simulaciones realizadas . . . . .	47
6.4. Obtención de la dosis en Geant4 . . . . .	48
6.4.1. Acumuladores de energía depositada . . . . .	48
6.4.2. Scoring Mesh . . . . .	48
<b>7. Validación de la Simulación Geant4</b>	<b>50</b>
7.1. Descripción de la geometría del maniquí usado . . . . .	52
7.2. Configuración de haz y procesos físicos . . . . .	53
7.3. Cálculo de la dosis absorbida en la Simulación Neutron_	
Capture1 (N1) . . . . .	54
7.4. Resultados . . . . .	55
7.5. Conclusión . . . . .	57
<b>8. Caracterización dosimétrica a través de Curvas de Porcentaje de Dosis a Profundidad (PDD)</b>	<b>58</b>
8.1. Curvas de PDD para haces monoenergéticos . . . . .	58
8.2. Resultados . . . . .	59
8.3. Curvas de PDD con variación de concentración . . . . .	61
8.4. Resultados . . . . .	61
<b>9. Distribución de dosis en un maniquí</b>	<b>65</b>
9.1. Descripción de la geometría del maniquí . . . . .	65
9.2. Cálculo de la dosis absorbida en la simulación Neutron_	
Capture2 (N2) . . . . .	66
9.3. Resultados . . . . .	67
<b>10. Simulación de una aplicación de tratamiento con flujo de neutrones del reactor del servicio geológico - IAN-R1</b>	<b>74</b>
10.1. Medición del flujo neutrónico . . . . .	74
10.2. Descripción de la geometría . . . . .	76
10.3. Configuración del haz . . . . .	77
10.4. Cálculo de dosis absorbida en la simulación Neutron_	
Capture (N3) . . . . .	77
10.5. Resultados . . . . .	78
<b>11. Conclusiones</b>	<b>82</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>84</b>

*Índice de figuras*

1.1. Comparación de curvas de porcentaje dosis a profundidad para terapia con protones, fotones, electrones y neutrones. . . . . 9

2.1. Distribución de dosis con pico de Bragg extendido, se observa una contribución considerable de dosis, donde los protones llegan al tumor que se encuentra a entre 8 y 12 cm de profundidad 11

2.2. Los puntos rojos representan la distribución geográfica de centros donde se realiza la terapia de captura neutrónica con Boro alrededor del mundo. . . . . 16

2.3. Proceso de captura neutrónica. Un neutrón de baja energía es capturado por un núcleo de  $^{10}\text{B}$  ocurriendo una reacción nuclear. Esto ocasiona que se desprenda una partícula alfa de energía aproximada de 1.47 MeV y un núcleo de  $^7\text{Li}$  de 0.84 MeV que en su desexcitación emite un rayo gamma de 478keV. . . . . 18

2.4. Reactor de investigación usado en terapia de captura neutrónica con boro. Se muestra la posición del paciente frente a un tratamiento de BNCT de cabeza. El haz de neutrones de bajas energías se direcciona desde el reactor hacia la salida, pasando primero por el tubo de haz y finalmente por el filtro de Si-Bi, para termalizar los neutrones usados en la terapia. . . 20

2.5. Esquema de un acelerador de partículas adaptado para BNCT. Los neutrones son producidos por una reacción nuclear entre protones acelerados con varias decenas de MeV y un blanco de berilio o litio, posteriormente se filtran los neutrones según su energía con moderador para entregar el haz al paciente. . . . . 21

2.6. Esquema de una sala clínica de BNCT con un acelerador de protones diseñado por Neutron Therapeutics INC., de derecha a izquierda. Se acelera protones con un potencial de 2.6 MV y una corriente de 30mA por la línea del haz, donde se colisionan con un blanco para producir neutrones, de modo que son termalizados y entregados al paciente para su tratamiento. . . 21

2.7. Representación gráfica de la interacción de neutrones de baja energía con células cancerígenas y sanas. Las células cancerígenas están enriquecidas con  $^{10}\text{B}$ , el haz de neutrones interacciona directamente con ellas ocasionando la reacción nuclear de la cual se desprenderá una partícula  $\alpha$  ( $^4\text{He}$ ) y un núcleo de  $^7\text{Li}$ , partículas de alto LET que destruirán las células malignas. . . 22

2.8. Histograma de dosis-volumen para un caso de tumor cerebral. Se observa que las curvas para la dosis de tejido normal y tumoral no se cruzan en ninguna parte, en este caso se indica que el 100 % de la dosis entregada fue a un 80 % del volumen tumoral, mientras que el 20 % fue dada a menos del 5 % del tejido sano (cerebro). Por ende, la irradiación con BNCT cumple el objetivo de entregar la mayor dosis posible al tejido afectado, en tanto que es significativamente minimizada para el tejido sano. Cabe decir que a excepción de BNCT, no existe un tratamiento en el que estas curvas estén disociadas entre sí. . . . . 23

2.9.	Curvas de supervivencia de pacientes japoneses. Figura 2.9a. Glioblastoma multiforme. Para paciente tratado sin BNCT el pronóstico de supervivencia en aproximadamente 32 meses es de 0%, mientras que para pacientes tratados con BNCT la supervivencia después de la semana 37 es de al rededor de 20%. Figura 2.9b. Cáncer recurrente de cabeza y cuello. Para paciente tratado sin BNCT el pronóstico de supervivencia después de 40 meses es del 0%, mientras que para pacientes tratados con BNCT la supervivencia es de entre el 30 y 40%. . . . .	26
5.1.	Definición gráfica de la sección eficaz. Un haz de partículas inciden en un área más pequeña que el tamaño del haz. El objetivo de la sección eficaz es poder medir la probabilidad de que las partículas incidentes impacten contra una de las partículas distribuidas en la unidad de área. . . . .	33
5.2.	Sección Eficaz del $^{10}\text{B}$ para energía de neutrones comprendidas en un rango de $10^{-5}$ eV hasta $10^8$ eV. . . . .	34
5.3.	Canales de la reacción nuclear $n + ^{10}\text{B}$ . . . . .	36
5.4.	Los datos experimentales se ajustan a una función lineal cuadrática. Hay dos componentes de la muerte celular: uno es proporcional a la dosis ( $\alpha D$ ); el otro es proporcional al cuadrado de la dosis ( $\beta D^2$ ). La dosis a la que los componentes lineal y cuadrático son iguales es la relación $\frac{\alpha}{\beta}$ . . . . .	40
5.5.	Relación entre el RBE (izquierda) y el OER (derecha) para diferentes tipos de partículas. Se observa que con iones de Carbono los dos parámetros biológicos poseen valores intermedios, sin embargo, si se aumenta el número atómico la ventajas de un parámetro frente al otro aumentan levemente. . . . .	41
6.1.	Ejemplo de estructura de clases de implementación para el ejemplo B1 en GEANT4. . . . .	45
7.1.	Espectro de neutrones usado para la instalación de terapia de neutrones rápidos de la Universidad de Washington producido por un objetivo estándar. . . . .	51
7.2.	Espectro del haz de neutrones térmicos y epitérmicos para BNCT del reactor de investigación LVR-15, cuyo flujo de neutrones es $10^{14} [\frac{n}{\text{cm}^2\text{s}}]$ . . . . .	52
7.3.	Geometría utilizada en la simulación, consiste en un maniquí de $20 \times 20 \times 30$ [ $\text{cm}^3$ ], cuyo eje central contiene un volumen sensible o blanco, indicado en la figura azul, de $1 \times 1 \times 30$ [ $\text{cm}^3$ ] con 300 divisiones a lo largo del eje z. El material, tanto del maniquí como del volumen sensible es agua y $^{10}\text{B}$ homogéneamente distribuido. . . . .	53
7.4.	Distribución en el espacio del maniquí y el haz. Se irradia con un haz de neutrones térmicos y epitérmicos proveniente del ciclotrón de la Universidad de Washington (Fig. 7.1) y del reactor LVR-15 (Fig. 7.2) . . . . .	54
7.5.	Comparación de la dosis total absorbida calculada por Geant4, que se consiguió en el presente estudio. Se identifica una buena coincidencia entre los resultados, esto se corrobora con el error relativo en la dosis total absorbida (1.98%). . . . .	56
7.6.	Comparación de la dosis total absorbida calculada por Geant4, que se consiguió en el trabajo actual. Se observa una buena coincidencia entre los resultados, de forma que se corrobora con el error relativo en la dosis total absorbida que fue de 3.53%. . . . .	57

8.1.	Curvas de dosis en profundidad por captura neutrónica (líneas de trazos) y la dosis total depositada por todas las interacciones (línea continua), para haces monoenergéticos. La línea punteada representa la deposición de dosis sólo por la reacción de captura neutrónica, en tanto la línea continua supone la dosis total depositada en términos de la fluencia de neutrones, incluyendo la interacción de neutrones con el agua. Se advierte que para todas las energías la mayor parte de la dosis depositada ( superior a 90 %) se debe a la captura neutrónica, excepto para 1 MeV, ya que este aporte se acerca al 10%. . . . .	60
8.2.	Curvas de dosis en profundidad por captura neutrónica (líneas de trazos) y la dosis total depositada por todas las interacciones (línea continua), para el haz del reactor LVR-15 (Fig. 7.2) y con diferentes concentraciones. La línea punteada representa la dosis entregada sólo por la reacción de captura neutrónica; y la línea continua figura la dosis total depositada en términos de la fluencia de neutrones, incluyendo la interacción de neutrones con el agua. Se advierte que para todas las concentraciones usadas la mayor parte de la dosis depositada ( superior a 90 %) es debido a la captura neutrónica. . . . .	62
8.3.	Factor de incremento de dosis (DEF) a profundidad para diferentes concentraciones de $^{10}\text{B}$ en agua. Se ha utilizado el espectro de neutrones térmicos y epitérmicos del reactor LVR-15 (Fig. 7.2). . . . .	63
8.4.	Dosis relativa máxima absorbida para cada concentración. Se observa un comportamiento no lineal, empero, existe proporcionalidad entre el aumento de la concentración y la dosis. El ajuste de los datos muestra una dependencia con una potencia $m = 0.0585$ , con $R^2 = 0,97$ . . . . .	64
9.1.	Geometría utilizada en la simulación (izquierda), consiste en un maniquí (A) de agua de $10 \times 10 \times 10 \text{ [cm}^3\text{]}$ , en su interior contiene un segundo maniquí (maniquí A) (blanco) de $5 \times 5 \times 5 \text{ [cm}^3\text{]}$ de agua y $^{10}\text{B}$ homogéneamente distribuido. Distribución de dosis en el maniquí (derecha), irradiado con un haz de neutrones térmicos y epitérmicos proveniente del reactor LVR-15 (Fig. 7.2) y con concentración de $200 \mu\text{g/ml}$ de $^{10}\text{B}$ en agua. . . . .	65
9.2.	Configuración de la simulación: un espectro de neutrones (Fig.7.2) de sección transversal cuadrada de 10 cm de lado, SSD de 25 cm y la geometría del maniquí consta de un cubo de $10 \times 10 \times 10 \text{ [cm}^3\text{]}$ de agua, además de un blanco en su interior de $5 \times 5 \times 5 \text{ [cm}^3\text{]}$ de agua y $^{10}\text{B}$ homogéneamente distribuido. . . . .	66
9.3.	Depósito de dosis en el maniquí, visualizado a través de <i>Scoring Mesh</i> . . . . .	67
9.4.	Mapa de distribución de dosis en el maniquí para un espectro de neutrones de energía en el rango térmico y epitérmico, al igual que una concentración de $200 \mu\text{g/ml}$ de $^{10}\text{B}$ . Se muestra la variación de profundidad del maniquí blanco o volumen interno ( 0, 2.5 y 5 cm desde la superficie sobre el eje z) realizada en la simulación. . . . .	68
9.5.	Perfil de dosis a profundidad y lateral para el maniquí situado en: A- superficie ( $z = 0 \text{ cm}$ ), B- centro ( $z = 2.5 \text{ cm}$ ), C- $z = 5 \text{ cm}$ . El perfil de dosis lateral para las tres ubicaciones evidencia un aumento de dosis por neutrón incidente, proporcional al incremento de la concentración. El perfil de dosis por neutrón incidente a profundidad revela el aumento de dosis de acuerdo con la ubicación del maniquí interno (maniquí con presencia de $^{10}\text{B}$ ) y su distribución en el mismo. Además, muestra que cuando los neutrones inciden depositan una dosis aunque el material sea sólo agua, así mismo existe una dosis presente que crece con la profundidad. . . . .	69
9.6.	Dosis total depositada con variación de la profundidad de la lesión a concentraciones de 0, 50, 100, 150 y $200 \mu\text{g/ml}$ , para profundidades de 0, 2.5 y 5 cm. Se observa un comportamiento lineal en el aumento de la dosis entregada por neutrón incidente con la variación de concentración, además de una relación inversamente proporcional entre la profundidad y la dosis. . . . .	71

9.7. A- razón de la dosis depositada entre el tejido tumoral y el tejido sano con variación en concentración para profundidades de 0, 2.5 y 5 cm. B- razón de dosis depositada entre el tejido tumoral y el tejido sano con variación de la profundidad para concentraciones de 0, 50, 100, 150 y 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ . . . . .	72
10.1. Vista superior del núcleo del reactor IAN-R1. Se resaltan las posiciones de medición C4, D3 y E5 . . . . .	75
10.2. Flujo de neutrones térmicos medido de forma axial en el punto de medida E5 del núcleo del reactor IAN-R1 del Servicio Geológico Colombiano. . . . .	75
10.3. Maniquí antropomórfico voxelizado. A - Desde una vista superior se muestra la masa cerebral en rojo, se resalta la simulación del glioblastoma en verde con ubicación en 1.39, 6.52, 5.2 cm (x,y,z). B - Vista lateral del maniquí, se resaltan los cortes donde se analiza la distribución de dosis (Fig. 10.6). La cabeza contiene 30 divisiones en z y el volumen de cada vóxel es de $2.137 \times 2.137 \times 8 \text{ mm}^3$ . . . . .	76
10.4. Distribución de cuatro (4) campos de irradiación para el tratamiento de tumor cerebral con BNCT. Se irradia el tumor (en verde) con el haz desde 4 posiciones distintas, a fin de minimizar la irradiación de órganos a riesgo y mejorar la conformación del volumen irradiado a la geometría del tumor. . . . .	77
10.5. Distribución de dosis en la zona tumoral con cuatro (4) campos de irradiación. La concentración de boro en el tejido es de $200 \mu\text{g}/\text{g}$ . Se observa que la dosis depositada se concentra en la zona del tumor, también se percibe algo de dosis en la zona del cerebro. . . . .	79
10.6. Distribución de dosis en los cortes 15, 18, 21 y 24 a lo largo del eje z, evidenciando que el pico de dosis se encuentra en el tumor. La concentración de boro en el tejido es de $200 \mu\text{g}/\text{g}$ . . . . .	79
10.7. Dosis absorbida relativa en diferentes órganos y tejidos dada por cuatro (4) campos incidentes de neutrones. Se observa que el tumor tiene la mayor dosis absorbida. El segundo órgano en recibir mayor dosis es el cerebro (12% de la dosis absorbida por el tumor), la razón de dosis entre el tumor y el cerebro es de 8.3:1. Los demás órganos reciben dosis relativas $\leq 3\%$ . . . . .	80
10.8. Histograma dosis volumen para el tratamiento de glioblastoma simulado. Se muestra la curva para Tumor(PTV), así como otros órganos y tejidos. La dosis prescrita (1 Gy) se encuentra en el 80% del volumen tumoral, en tanto que en los otros tejidos en el 80% del volumen las dosis son inferiores a 0.05 Gy. . . . .	80

*Índice de tablas*

2.1. Países en los que se realiza BNCT y las fuentes de neutrones usadas en el tiempo de actividad o de investigación. . . . .	17
2.2. Factores de Calidad de la radiación ionizante que predomina en la BNCT. . . . .	24
5.1. Clasificación de los neutrones según su energía. Se muestra las principales características de los neutrones según su tipo. . . . .	30
5.2. Principales Propiedades del Boro, elemento base de la BNCT. . . . .	38
5.3. Valores de LET para distintos tipos de radiación. . . . .	42
6.1. Módulos de física y procesos incluidos en la lista predefinida de geant4 QGSP_BIC_HP	46
6.2. Descripción de la fuente usada según el tópico del proyecto . . . . .	47
6.3. Nombres de las simulaciones usadas en el desarrollo de este trabajo. . . . .	48
8.1. Clasificación de los Neutrones empleados en la simulación según su energía, adicionalmente, se muestra cual es el porcentaje de dosis máximo por captura neutrónica respecto a la dosis total de entrega. . . . .	59
8.2. Factor de incremento de dosis y dosis máxima relativa absorbida con el cambio de la concentración respecto a la ausencia total de $^{10}\text{B}$ . . . . .	63
9.1. Razón de dosis entre el tejido tumoral y el tejido sano, con variación de la profundidad y de la concentración de $^{10}\text{B}$ en agua. . . . .	72
10.1. Características del maniquí antropomórfico, masculino, voxelizado que se usó en la simulación. . . . .	76

## 1. *Introducción*

En la ciencia de la medicina hay muchas incógnitas que hoy en día se encuentran en investigación, entre ellas diversos tipos de cáncer para los cuales no existe un tratamiento efectivo, como lo son los astrocitomas de alto grado, los glioblastomas multiforme, los tumores cerebrales metastásicos, el cáncer indiferenciado de tiroides, entre otros [1]. Según datos del Ministerio de Salud y Protección Social sólo en Colombia mueren alrededor de 62 mil personas al año de cáncer, para el periodo comprendido entre 2007 y 2011 se presentó con mayor incidencia en mujeres que en hombres, con 52.6 % contra 47.4 % respectivamente [2].

Desde el siglo XX la interacción de la radiación ionizante con la materia se estableció como disciplina médica en el tratamiento de tumores cancerígenos, tomando el nombre de radioterapia. La primera persona reportada como sana con esta técnica data de 1900 [3], poco después de que Roentgen descubriera los rayos X [4]. La radioterapia se realiza con partículas que ionizan directamente la materia como los electrones y los protones, así también con las que tienen la capacidad de ionizar indirectamente como los fotones (rayos X y gamma) y neutrones. La terapia con electrones o radiación beta es realizada tanto interna como externamente; un ejemplo de la primera es la terapia con yodo 131 para cáncer de tiroides; y de la segunda lo es la irradiación corporal total de electrones para problemas cutáneos. Este tipo de radiación logra penetrar un rango de unos pocos milímetros en el tejido vivo [5].

A partir del año 1946, R. Wilson inicia la técnica de protonterapia a nivel de investigación. Posteriormente esta se ha venido perfeccionando y hoy en día constituye una de las técnicas más sofisticadas de uso rutinario en centros especializados de radioterapia en los países más desarrollados. El proceso de interacción de esta técnica está representado por el pico de Bragg que a su vez indica la dosis máxima entregada en profundidad donde idealmente se encuentra el tumor. Este tipo de tratamiento tiene la capacidad de depositar gran cantidad de energía a una profundidad calculada, sin embargo, dependiendo de la energía del haz el depósito de dosis en tejido sano puede ser representativo, como es el caso de protones de 150 MeV la dosis depositada en tejido sano puede incluso ser 60 % de la dosis total.

La terapia con fotones predomina entre todos los tipos de radioterapia, su deposición de dosis depende del espectro energético del haz incidente. Cabe señalar que con técnicas de radioterapia como VMAT o IMRT, se pueden conformar los haces de radiación para que entreguen la dosis necesaria al tumor y a su vez proteger al máximo los órganos en riesgo, tratando de no sobrepasar los límites de dosis tolerables para cada órgano, salvo algunas excepciones donde no es posible respetar estos límites, es allí donde se evalúa el riesgo - beneficio del plan de tratamiento.

La terapia de captura de neutrones con boro (BNCT por sus siglas en inglés), cuya fuente principal son los neutrones de baja energía, es una técnica que se encuentra fuertemente

en estudio. La BNCT es una forma experimental de radioterapia “binaria” que consiste en administrar selectivamente a las células cancerígenas un compuesto que contiene el elemento no radiactivo  $^{10}\text{B}$ , e irradiar posteriormente la lesión con un haz de neutrones de la energía adecuada para la profundidad a la cual se encuentra el tumor a tratar. El  $^{10}\text{B}$ , que tiene una alta sección eficaz de captura de neutrones térmicos, sufre la reacción nuclear  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  emitiendo una partícula alfa, un ion de  $^7\text{Li}$  con energías del orden de MeV y rangos en tejido del orden del diámetro celular, dañando únicamente la célula en la cual ocurre la reacción o su entorno inmediato [6, 7].

Por lo tanto, la irradiación con neutrones de bajas energías (térmicos y epitérmicos) entregan una dosis potencialmente terapéutica a la neoplasia maligna, con un ahorro sustancial en los tejidos sanos circundantes. Este efecto selectivo es una novedad prometedora en el campo de la terapia contra el cáncer y, desde que se propuso por primera vez, se ha aplicado a los tumores con una respuesta eficiente con respecto a las terapias tradicionales como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. También ha demostrado además la disminución en sesiones de tratamiento requerida, por ejemplo, en una BNCT dos sesiones con diferencia de un mes entre ellas fue suficiente para curar a la mayoría de pacientes sometidos a este tratamiento [8].

El primer tumor tratado con BNCT fue el glioblastoma multiforme, en este caso la lesión fue enriquecida con compuestos boratados y se usaron reactores nucleares como fuentes de neutrones, estos tratamientos tuvieron lugar en EE.UU., Japón y Europa. Hoy en día, pocos centros en el mundo están aplicando BNCT [9] y en otros están realizando estudios de viabilidad y ensayos clínicos al aplicar la BNCT a otros tipos de tumores, y utilizar neutrones en rangos de energía más amplios y portadores de boro de nueva generación. Esta técnica comparada con la protonterapia es mucho más económica, debido a la forma de producir el haz incidente, y es considerada una radioterapia de alta exactitud por la capacidad de atacar los tumores con precisión milimétrica, lo que permite que el tumor sea selectivamente irradiado mientras que el tejido normal se expone en muy bajas dosis, de modo que el tumor puede incluso recibir 8 veces más dosis que el tejido sano. En este sentido, la BNCT permite la irradiación selectiva de las células, incluso las células normales dentro del volumen tumoral reciben una dosis que difiere completamente de las células tumorales [10].

Cabe destacar que cada técnica tiene ventajas y desventajas que dependen del tipo de tumor al que se desea enfrentar. En la figura 1.1 se muestra una comparación entre la dosis relativa depositada y el alcance a profundidad de los tipos de radioterapia anteriormente nombrados. Adicionalmente, la técnica de BNCT presenta ciertas ventajas respecto a la protonterapia, ya que la infraestructura y costo de equipos es mucho menor, así como la complejidad en la preparación y manejo del paciente. Por esta razón se considera que esta técnica posee un gran potencial de aplicación en los países con menos capacidad económica, en los cuales es difícil disponer de la técnica de protonterapia

Este trabajo busca dar a conocer los fundamentos físicos y técnicos, así como las ventajas de la terapia BNCT, considerando los detalles técnicos, la radiobiología del proceso y los aspectos clínicos. Se complementa el ámbito teórico con una simulación Montecarlo basada en GEANT4, en la cual se observa cómo un haz de neutrones interacciona con un blanco compuesto de una mezcla homogénea de  $^{10}\text{B}$  y agua. También las partículas secundarias producidas en la reacción  $^7\text{Li}$ , alfas y gammas son el objetivo de este estudio, pues son ellas las encargadas de ocasionar un daño a nivel celular en la lesión, de manera que establece el

comportamiento de los perfiles de dosis según la concentración de  $^{10}\text{B}$  y la energía del haz.

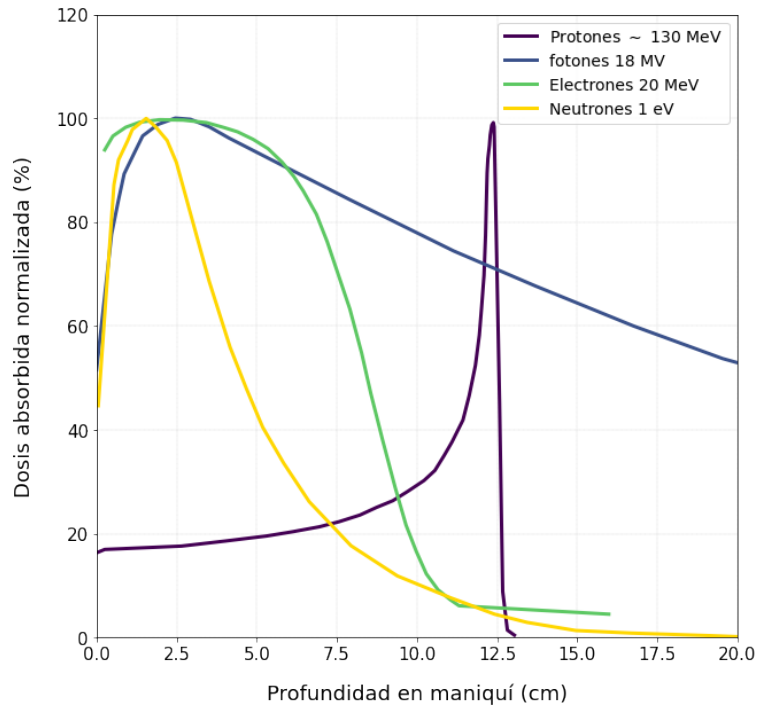


Figura 1.1: Comparación de curvas de porcentaje dosis a profundidad para terapia con protones, fotones, electrones y neutrones.

Figura modificada de [11].

## 2. *Estado del Arte*

### 2.1. **Reseña histórica de la terapia por captura neutrónica con $^{10}\text{B}$**

Tras el descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895 [4], Emil Grubbe los usó para tratar el cáncer de seno en el año 1896 en Chicago [3]. De esta manera se convirtió en la primera persona en emplear la radioterapia convencional con el objetivo de irradiar una región cancerígena con haces de rayos X o fotones y obtener como resultado la ruptura de las cadenas del ADN celular. Esta técnica ha hecho un cambio significativo en la vida de muchas personas y a pesar de que la tecnología ha avanzado en el tiempo, la técnica y los principios físicos son los mismos, pues el enfoque principal del progreso está en reducir las toxicidades en los pacientes, puesto que hace que la calidad del tratamiento sea cada vez mejor.

Sin embargo, al mismo tiempo que Grubbe realizaba radioterapia, Becquerel en 1895 [12] descubrió el fenómeno de la radioactividad, esta forma espontánea de radiación siguió siendo objeto de investigación para químicos y físicos hasta 1898 cuando los Curies encontraron el radio [13]. Sus efectos en la piel humana fueron notados en 1901, esto motivó el inicio de la radioterapia con radio en un tratamiento de lupus cutáneo, este tipo de terapia consiste en poner una fuente radioactiva cerca al tejido a tratar, en su momento conocida como Curie terapia, actualmente la braquiterapia [14].

Más tarde, en 1930 se desarrollaron los primeros aceleradores de partículas por John D. Cockcroft y E. Walton en el laboratorio de Cavendish en Cambridge, Inglaterra [15], y posterior a ello, en 1931 en California, después de la invención del ciclotrón de Lawrence y Livingston se reportó el primer uso de neutrones rápidos con fines terapéuticos [16]. El año siguiente, 1932, fue muy productivo en cuanto a física de partículas, por un lado, se realizó la aceleración de haces de protones, donde se usó un ciclotrón que alcanzaba una energía cercana a los 5 MeV, y debido al éxito de este experimento Robert R. Wilson en 1946 [17] sugirió el uso de haces de protones como tratamiento de radioterapia, él describe aspectos físicos importantes de la distribución de dosis producida por un haz de protones (ver figura 2.1) como la principal razón para usarlos en radioterapia. Y por otro lado Chadwick descubrió los neutrones [18], abriendo la posibilidad de realizar experimentos con estas nuevas partículas.

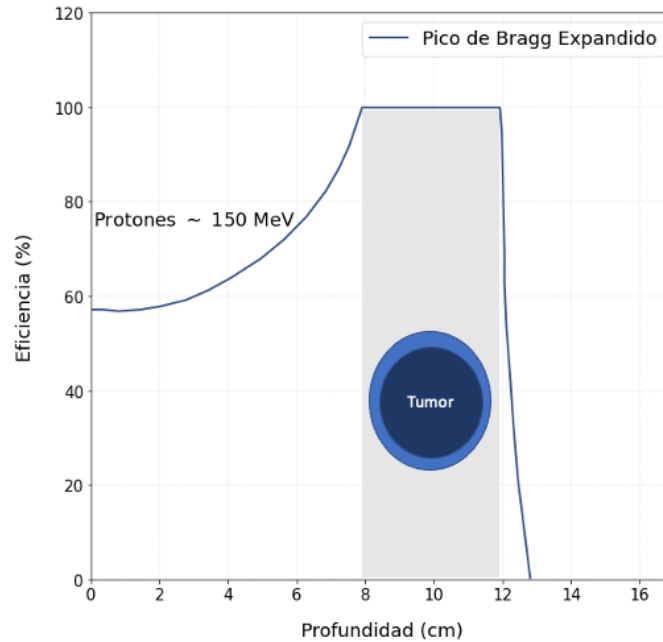


Figura 2.1: Distribución de dosis con pico de Bragg extendido, se observa una contribución considerable de dosis, donde los protones llegan al tumor que se encuentra a entre 8 y 12 cm de profundidad

Figura modificada de [10].

Por su parte, en 1934 Fermi reveló que frenando los neutrones con parafina aumentaba considerablemente su poder de activación, observando que elementos en su estado basal al absorber un neutrón se transmutaban en un isótopo radiactivo [19]. El trabajo realizado por Fermi fue trascendental en virtud del descubrimiento de los neutrones térmicos, y a partir de él se logró la reacción en cadena que dio lugar al control de la energía nuclear [20], utilizado también en la fabricación de la primera bomba atómica en el proyecto Manhattan [20]. Alrededor de 1994 en el laboratorio del reactor nuclear del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) se le dio uso clínico terapéutico a este tipo de neutrones, específicamente realizando los primeros ensayos de la BNCT en humanos [21]. Desde entonces, la medicina nuclear está en constante avance gracias al desarrollo de tratamientos nuevos para diferentes tipos de cáncer y perfeccionando las técnicas usadas, como lo son la braquiterapia, teleterapia, protonterapia, entre otras.

Así, en la segunda mitad del siglo XX, en el Instituto Tecnológico de Massachusetts y en el laboratorio Nacional de Brookhaven vieron en la captura neutrónica una posible terapia para el cáncer, por lo cual dan inicio a tratamientos en el año 2001 [21]. Es en este lugar donde se inicia la investigación sobre el tema para dar vida a otros estudios de carácter mundial.

La BNCT es una forma experimental de radioterapia binaria, basada en la irradiación de un blanco (tumor), previamente enriquecido con  $^{10}\text{B}$ , usando un haz de neutrones térmicos ( $\sim 25$  meV) o epitérmicos ( $\sim 1$  eV – 1 keV). Estos neutrones por sí mismos no producen daño en la célula tumoral, debido a su imposibilidad de ionizar la materia, además de que sus energías se encuentran muy por debajo del valor para la interacción elástica entre los neutrones y los átomos de hidrógeno que están presentes tanto en el tejido tumoral como en el normal. Como consecuencia de lo anterior se usan los átomos de  $^{10}\text{B}$ , con el objeto de producir la reacción

nuclear de captura neutrónica; de manera que se liberan partículas alfa ( $^4\text{He}$ ) y iones de  $^7\text{Li}$  que en el 94 % se encuentran en estado excitado y al buscar su estado basal emite rayos gamma, estos productos son depositados dentro del blanco con energía de 1.47 MeV, 0.84 MeV, y 0.48 MeV, respectivamente, ambas de alto LET. Estos pierden toda su energía en un camino del orden del diámetro de una célula, con ello provocan el rompimiento de la doble hélice del ADN en la región de interés, inactivando por completo estos tejidos a nivel celular.

Es conveniente indicar que en cuanto a penetrabilidad, por su baja energía, los neutrones térmicos no son capaces de alcanzar gran profundidad en los tejidos, a los 2.5 cm el flujo incidente se reduce al 50 %, es por ello que se debe escoger el espectro de neutrones adecuado para la profundidad a la cual se encuentra el tumor a tratar, sin dejar a un lado la sección eficaz del  $^{10}\text{B}$  para neutrones. Dichos neutrones entonces sólo son útiles si la BNCT se aplica a lesiones superficiales o poco profundas. Desde el momento en que el laboratorio del Reactor Nuclear del MIT y el Laboratorio Nacional de Brookhaven empezaron a buscar en la captura neutrónica un medio de radioterapia, varios lugares en el mundo (ver figura 2.2) se interesaron en la investigación de la técnica, cronológicamente de la siguiente manera:

- **MIT, 1959-2004:** Los profesores L.E. Farr y W.H. Sweet llevaron a cabo una investigación enfocada en tumores cerebrales malignos durante un periodo de 10 años que empezó en 1951 con el reactor de investigación de la institución. No obstante, los resultados clínicos fueron pobres, con tiempos de supervivencia promedio inferiores a los seis meses, concluyeron que las razones principales fueron la selectividad insuficiente en la acumulación de compuestos de boro en los tumores y la mala calidad del haz de neutrones usado, por lo cual los investigadores se centraron en resolver estas dificultades.

Asimismo, en el año 1994 los estadounidenses realizaron la primera terapia a una persona con cáncer [21]. En 1998 se elabora el diseño de un prototipo de haz de neutrones epitérmicos basado en un acelerador para BNCT, utilizando reacciones cercanas al umbral [22], a fin de dar comienzo a la caracterización espectral de haces de neutrones epitérmicos basados en aceleradores para BNCT y realizar ensayos clínicos.

- **Japón, 1968:** Este país nipón fue pionero en la investigación de la BNCT, allí se inició en 1968, efectuando irradiaciones a pequeños animales con el reactor JRR-1 y el reactor de entrenamiento Hitachi. En ese mismo año, el grupo liderado por Hiroshi Hatanaka inició administrando BNCT a pacientes con tumores malignos usando BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) convirtiéndose éste en el primer compuesto usado en la técnica, sobresaliendo por su capacidad de transportar  $^{10}\text{B}$  y por ofrecer una alta solubilidad en agua. El haz de neutrones, del Instituto de Tecnología Musashi de Japón, fue usado desde el reactor y modificado para uso clínico, dado que su capacidad era limitada para penetrar en el tejido profundo, la irradiación se llevaba a cabo durante craneotomía. A pesar de que los resultados obtenidos por el investigador Hatanaka fueron favorables y mostraron la eficacia de la BNCT, no se logró convencer a los neurocirujanos y radiooncólogos de la utilidad de este tratamiento [23].

Posteriormente, en los años 80, el reactor de investigación de la Universidad de Kyoto (KUR) fue usado clínicamente, hasta la fecha ha estudiado más de 1000 casos de tratamiento clínico para cánceres que incluyen tumores cerebrales malignos, cáncer recurrente de cabeza y cuello, cáncer de piel, melanoma, cáncer de hígado y cáncer de

pulmón mostrando buenos resultados de tratamiento en la mayoría de los casos, verificando la efectividad de la BNCT [8]. Japón continúa usando esta técnica en aplicaciones clínicas, en esta región se ubica la sociedad japonesa de terapia de captura neutrónica, quienes son los encargados de iniciar las investigaciones.

Actualmente, la BNCT se realiza únicamente con neutrones epitérmicos ( $0.5\text{eV} - 40\text{keV}$ ) y las únicas instalaciones utilizadas como fuentes de neutrones para la aplicación de la técnica en Japón son las instalaciones de irradiación de neutrones de agua pesada del reactor de investigación y el ciclotrón de la universidad de Kyoto. Ambas centrales nucleares, tienen sistemas de desaceleración capaces de convertir los neutrones rápidos generados en neutrones epitérmicos [24].

- **Corea del Sur, 1992:** El Instituto de Investigación de Energía Atómica de Corea inició el estudio de la BNCT estableciendo la tecnología básica entre los años 1996 y 1999, esta tecnología se basó en la construcción de los tubos de haces de neutrones térmicos en el reactor Hanaro; posteriormente, se dio el desarrollo de compuestos marcadores de boro tales como  $^{18}\text{F}$ -BPA y  $^{123}\text{I}$ -PDA. En la primera década del presente siglo se realizaron estudios en células y ratas para ver posibles efectos biológicos, al tiempo de que la Universidad de Hanyang estudió el diseño de un acelerador para aplicar la BNCT. Al respecto, lo más reciente es el establecimiento del proyecto A-BNCT, el cual se fundamenta en el desarrollo del sistema de terapia de captura de neutrones de boro. Cabe decir que se apoya en aceleradores para el tratamiento del cáncer dentro del tiempo terapéutico de “1 hora” [25].

Asimismo, la Universidad Nacional de Seoul centra su investigación principalmente en el desarrollo de un algoritmo utilizando el código Montecarlo y el método de convolución/superposición para BNCT; ambos métodos son integrados en el sistema de planeación con el fin de maximizar el control tumoral, por medio del cálculo y la optimización de la deposición de dosis. Adicional a ello, se encuentran las mediciones experimentales de la distribución espacial de la dosis en un maniquí, realizadas usando contadores proporcionales equivalentes de tejido, con el objetivo de verificar los cálculos de planificación del tratamiento. Se suma a esa investigación la empresa Danwonsys, responsable del desarrollo del rayo BNCT basado en aceleradores y en el desarrollo de la dosimetría del maniquí, junto con el Dr. Wookwon Nam del Instituto Coreano de Astronomía y Ciencias Espaciales en el desarrollo de la dosimetría en el maniquí [26]. Finalmente, la Universidad Católica de Korea aporta en la investigación con un estudio cimentado en simulación Montecarlo, donde se demuestra la viabilidad de realizar la detección de cambios en el tumor durante la terapia de captura de neutrones en boro, esto al utilizar PET con colimador. En dicha simulación se modela un haz de neutrones epitérmicos, como fuente de primarios, y un maniquí de agua con regiones de boro [27].

- **Holanda, 1997-2004:** En Holanda se recolectó el protocolo usado en Japón y Estados Unidos para estudiar la farmacocinética, la biodistribución y la toxicidad del BSH, parámetros que son de gran importancia para evitar el daño radiactivo del tejido sano y administrar una dosis de radiación suficiente. Este estudio se realizó administrando concentraciones de 50 mg de BSH por kg (90mg/kg) del paciente. Finalmente se demostró que en tejido cerebral sano no hay una absorción significativa [28]. Cabe mencionar que el primer paciente fue tratado en octubre de 1997 con un reactor de alto flujo (HFR) de 45 MW [29].

- **Finlandia, 1999:** Entre los años 1993 y 1997 se llevó a cabo la adecuación del Reactor de investigación FiR 1 en Otaniemi (Espoo, Finlandia) para fines de tratamiento clínico, iniciando su funcionamiento en 1999 con un paciente cuyo diagnóstico era un glioblastoma primario. Desde entonces, más de 200 pacientes con tumores malignos de cerebro, cabeza y cuello han sido tratados. Durante el tiempo que se ha dado tratamiento, los resultados indican un potencial alto de eficacia clínica y seguridad de BNCT. Así mismo, se muestra gran importancia en los aspectos tecnológicos usados.

En la actualidad, en Finlandia la dosimetría del haz en BNCT es un factor importante de constante investigación, basándose principalmente en cámaras de ionización y detectores de activación, mientras que otros métodos como microdosímetros o dosímetros de gel son aplicados como métodos complementarios para dosimetría absoluta o relativa. Las mediciones de dosis dependen totalmente de simulaciones con código Montecarlo, y del espectro de neutrones calculado en el punto de medición [30].

- **Suecia, 2000-2004:** Este país construye un centro integral de BNCT en el reactor de investigación R2-0 en Studsvikcon, las instalaciones de éste ofrece excelentes condiciones para estudios preclínicos y clínicos. Incluye dos configuraciones de filtro/moderador, uno de ellos emite haces de neutrones optimizado para irradiaciones clínicas y permite una fácil variación del espectro de neutrones desde el rango de energía térmica hasta la epitérmica [31].
- **Rep. Checa, 2000-2005:** Para el año 2000, el grupo de trabajo enfocado en la técnica de BNCT de República Checa decidió iniciar el ensayo clínico para gliomas en el reactor LVR 15, preparándose así para la fase I de la investigación, donde se estableció la dosis máxima tolerada por el tejido sano cuando se irradia con el fármaco BSH. Un año después, en el 2001, se entregó un posible protocolo de tratamiento a las autoridades correspondientes para su aprobación [32]. Más adelante, se iniciaron estudios sobre toxicidad de la BNCT en el tejido sano, esto se efectuó en personas diagnosticadas con glioblastoma multiforme y administrando como blanco BSH [33].

- **Italia, 2001:** Esta nación es una de la pioneras en la investigación sobre BNCT a nivel mundial, ésta se realiza en tres institutos en cooperación. El primero es el Instituto Nacional de Física Nuclear (INFN), el cual da apoyo en los fundamentos físicos a la investigación de BNCT en Pavia; el segundo es el Laboratorio de Energía Nuclear Aplicada (LENA) donde sus principales actividades de exploración se realizan en la columna térmica del reactor de investigación nuclear TRIGA MARK II y el tercero es la Universidad de Pavia (UNIPV) donde se investiga activamente BNCT desde hace más de 25 años. El grupo de investigación en Pavia está compuesto principalmente por médicos y biólogos, y cuenta con una fuerte colaboración nacional e internacional de países como Argentina, Inglaterra, Finlandia y Estados Unidos. Sus actividades principales son las siguientes:

**Transporte de Neutrones:** Se desarrolla la conformación del haz de neutrones a partir de fuentes como aceleradores y reactores nucleares.

**Medidas de boro:** Actualmente, se establecen dos técnicas de mediciones de boro en el laboratorio LENA de Pavia como la espectrometría alfa y la autorradiografía de neutrones. Las mediciones de concentración de boro se pueden realizar en muestras de tejido sólido y muestras líquidas.

**BNCT *in vivo*:** Se realiza con el objetivo de evaluar el rendimiento de nuevos compuestos de boro.

**SPECT – BNCT:** Este es un nuevo tema de investigación, el objetivo es desarrollar un instrumento para medir la concentración de boro en el paciente durante el tratamiento con BNCT. Durante varios años se han realizado estudios sobre el uso de nanopartículas de fosfato de boro ( $BPO_4$ ) [34] y en general sobre optimizaciones y nuevas técnicas en la BNCT.

Actualmente, la investigación en Italia continúa con el desarrollo de condiciones necesarias para aplicar BNCT a tumores que actualmente no tienen cura, en particular, tumores pulmonares difusos, mesotelioma y recurrencias cutáneas de cáncer de mama. Además, se pretende completar las pesquisas para llegar a la aplicación de BNCT utilizando el portador de boro BPA (Borofenilalanina) y probar la efectividad de las nuevas formulaciones de boronato que a futuro se pueden usar como medicamentos. Esta fase de experimentación se llevó a cabo en cultivos celulares y en modelos animales, especialmente para la prueba de nuevas sustancias, así como con ayuda de pacientes del Instituto oncológico Veneto para estudiar la biodistribución de boro en las recurrencias cutáneas [35].

- **Argentina, 2002:** En el reactor nuclear RA-6 ubicado en Bariloche-Argentina se inició la investigación sobre la BNCT en el 2002, convirtiéndose en los pioneros de esta técnica en Suramérica. Dentro de las primeras exploraciones estuvo la de Lorena Kreiman quien realizó un estudio usando un modelo experimental de cáncer oral, en este estudio se efectuó la activación del boro (selectivamente depositado en el órgano blanco) por un haz de neutrones, este tipo de cáncer permite una irradiación superficial al tejido blanco, fue *in vivo* con ratas Fischer y hámster, demostrando la eficacia del tratamiento contra el cáncer oral con la técnica sin provocar daño al tejido sano [36].

Posterior a esto, el primer ensayo clínico con tratamiento de BNCT fue realizado en octubre del 2003 en melanomas cutáneos, obteniendo resultados finales exitosos [37]. En Buenos Aires - Argentina, en el año 2006, Mario Pisarev, estudió el tratamiento del cáncer con BNCT y su aplicación al carcinoma indiferenciado de tiroides, este tipo de cáncer es considerablemente agresivo y hasta la fecha sin tratamiento efectivo. Al tener involucradas partículas de alto LET, se ocasionan lesiones más complejas y difíciles de reparar en el ADN, pues ocurre ruptura de la doble hélice debido a partículas cuyo alcance es de 6 a 10  $\mu\text{m}$  [38], destruyendo así el tumor. Este estudio se realizó en ratones y se evidencia que la terapia por BNCT podría ser un tratamiento efectivo para el tratamiento del cáncer indiferenciado de tiroides [39].

En la actualidad se están concretando estudios que proporcionen un modelo de equipos clínicos, pues en Suramérica no se encuentra dicha implementación, y en su mayoría, el acercamiento a la técnica ha sido con reactores nucleares. Por ello, en 2016 [40] se decidió buscar un método para reducir el tamaño del acelerador de partículas que se deseaba instalar en la práctica hospitalaria, esto es crucial para el avance de la BNCT, para eso se realizó una investigación sobre el material blanco, pues observaron que con el reactor RA6 un blanco de  ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$  necesita al menos 4 MeV de energía de bombardeo para tener un rendimiento suficiente, mientras que el blanco de  ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$

puede ser utilizado a aproximadamente 1.4 MeV, lo cual reduciría significativamente el tamaño del acelerador [41].

- **Taiwán, 2010:** En este país, el reactor “THOR” inició su operación en 2010, pertenece a la Universidad Nacional de Tsing Hua y proporciona las fuentes de neutrones epitérmicos. Cabe decir que una efectiva fuente de radiación de neutrones es un elemento clave en BNCT que requiere haces de neutrones con suficiente energía y flujo, a fin de penetrar el tejido humano y proporcionar una radiación efectiva para las células cancerosas situadas en las profundidades del cuerpo. Hace más de 20 años, el centro de desarrollo de ciencias y tecnología nuclear (NSTDC) decidió utilizar el THOR en biomedicina, realizando estudios de primera fase de ensayos clínicos entre 2010 y 2014.

Por su parte, en su recorrido inicial, el Hospital General de Veteranos de Taipéi llevó a cabo tratamientos a 17 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que ya no podían ser tratados por otros métodos terapéuticos. Los pacientes recibieron tratamiento con BNCT y sólo dos sesiones de radiación con intervalo de un mes. Los resultados del tratamiento fueron extremadamente emocionantes. De los 17 casos, se ha declarado clínicamente que 6 pacientes mostraron una respuesta completa a los tumores, mientras que la condición y la calidad de vida de la mayoría de los pacientes restantes también mejoraron significativamente. Únicamente el 2% de los pacientes no respondieron y se decidió que serían examinados intensamente en estudios posteriores [8].

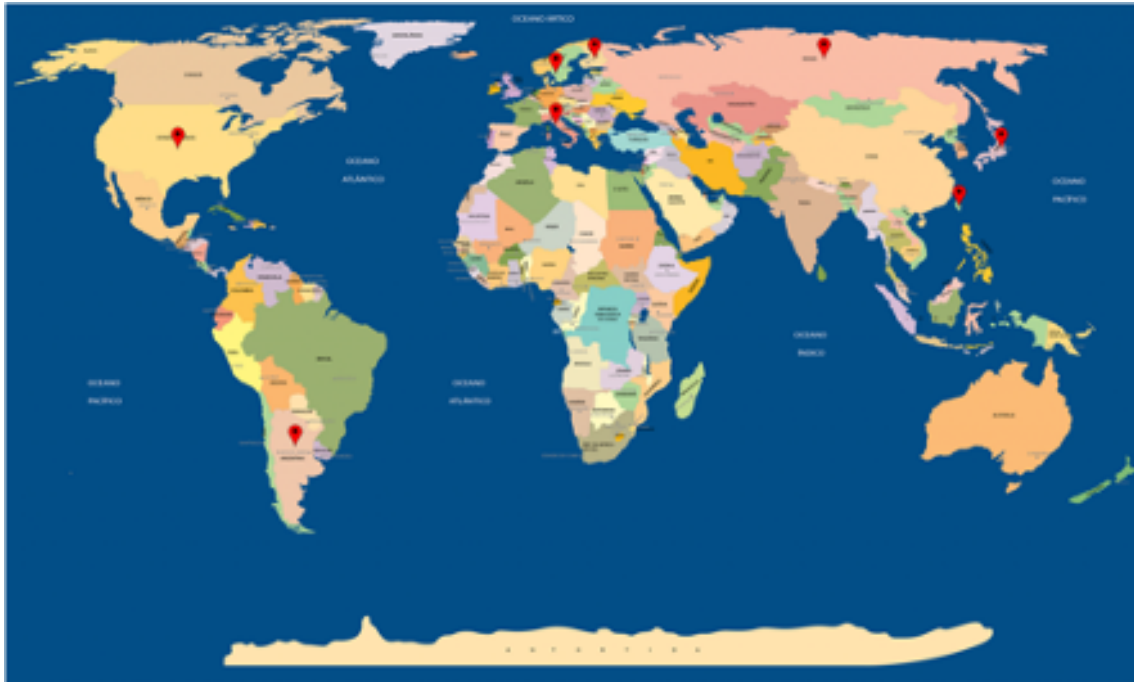


Figura 2.2: Los puntos rojos representan la distribución geográfica de centros donde se realiza la terapia de captura neutrónica con Boro alrededor del mundo.

Figura modificada de [42].

En la siguiente tabla se resumen los países centros de BNCT y la respectiva fuente usada para tal fin.

País	Años de actividad	Fuente
USA-MIT	1959 - 2004	Acelerador - Reactor
Japón	1968 - actual	Acelerador - Reactor
Corea del Sur	1992 - actual	Acelerador - Reactor
Holanda	1997 - 2004	Reactor
Finlandia	1999 - actual	Reactor
Suecia	2000 - 2004	Reactor
República Checa	2000 - 2005	Reactor
Italia	2001 - actual	Acelerador - Reactor
Argentina	2003 - actual	Reactor
Taiwán	2010 - actual	Reactor

Tabla 2.1: Países en los que se realiza BNCT y las fuentes de neutrones usadas en el tiempo de actividad o de investigación.

## 2.2. Captura Neutrónica con Boro

Generalmente, existen tres categorías de neutrones usadas en radioterapia, los neutrones térmicos, exotérmicos y rápidos, en específico, los primeros dos son usados para el Tratamiento de Captura Neutrónica con Boro (BNCT) y los neutrones rápidos para radioterapia externa y braquiterapia. Desde la medicina, la radiación por neutrones es usada en instalaciones especiales para el tratamiento de tumores cancerígenos, debido a su naturaleza de alta penetración y capacidad de daño a las estructuras celulares.

En la BNCT un haz de neutrones de baja energía (térmicos y epitérmicos) y una alta tasa de fluencia interactúan con un isótopo estable de boro, el  $^{10}\text{B}$ , desencadenando una reacción de captura en la que se libera una partícula alfa de alrededor de 1.47 MeV y un núcleo de  $^7\text{Li}$  de 0.84 MeV, ambas partículas de alto LET, RBE y corto rango. En ese sentido, un neutrón interactúa con un átomo de  $^{10}\text{B}$  al realizar el proceso de captura neutrónica, donde un neutrón es capturado por el núcleo atómico y convierte al átomo estable en  $^{11}\text{B}$  excitado. Éste durante su desexcitación lanza al medio una partícula alfa ( $^4\text{He}$ ) y un ion de  $^7\text{Li}$  excitado que en 94 %, emite un fotón de 478 keV durante su proceso de desexcitación (Ver figura 2.3), de manera que su alcance es de aproximadamente  $10 \mu\text{m}$ , distancia suficiente para destruir aquellas células cancerígenas que han acumulado boro. En este capítulo se detallan temas relevantes en la terapia por captura neutrónica con boro.

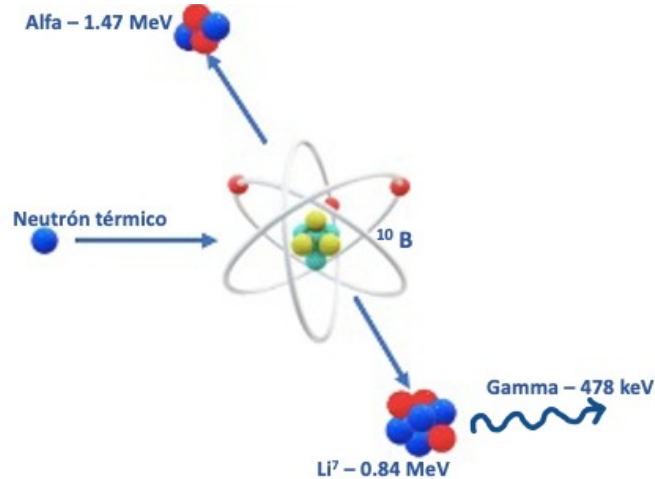


Figura 2.3: Proceso de captura neutrónica. Un neutrón de baja energía es capturado por un núcleo de  $^{10}\text{B}$  ocurriendo una reacción nuclear. Esto ocasiona que se desprenda una partícula alfa de energía aproximada de 1.47 MeV y un núcleo de  $^7\text{Li}$  de 0.84 MeV que en su desexcitación emite un rayo gamma de 478keV.

### 2.2.1. Transporte y entrega del haz de neutrones

Hay dos fuentes por las cuales se pueden obtener neutrones de bajas energías usados en BNCT, éstas son: los aceleradores de partículas (Ciclotrón y Sincrotrón) y los reactores nucleares, la producción de estos es diferente en cada una de las fuentes. Los aceleradores de partículas generan nuevas por medio de colisiones, pero estas partículas son inestables, característica importante de los neutrones creados, mientras que el reactor genera partículas por medio de fisión de núcleos.

Así, la primera fuente de neutrones usada en BNCT, fueron los reactores de investigación existentes a los cuales se les realizó ciertas modificaciones, estas fuentes utilizan neutrones que provienen directamente del núcleo e inciden sobre un material fisionable, generando un espectro de neutrones de fisión moderado y filtrado para producir un haz de neutrones epitérmicos de alta intensidad y pureza [43]. La razón por la cual escogieron este tipo de neutrones y no los térmicos se debe a que entre más baja la energía más pobre es la capacidad de penetrar profundamente en el tejido.

Por ello se inició la investigación sobre haces de neutrones epitérmicos para BNCT, los cuales tienen mayor probabilidad de llegar a tumores más profundos y de reducir la dosis de fondo en la superficie del paciente, puesto que tienen mayor penetrabilidad por su velocidad y energía.

Esta técnica se encuentra en investigación y pruebas, en la actualidad la fuente más usada para la realización de la BNCT son los reactores nucleares. Sin embargo, se espera pronto la implementación clínica que será realizada con los aceleradores de partículas, ya que estos tienen un montaje viable para ser instalado en un ambiente hospitalario.

Se puede señalar que hay tres (3) parámetros importantes a tener en cuenta en el diseño de un haz de neutrones para BNCT, a continuación, se indican:

- La intensidad del haz debe tener un tiempo de irradiación razonablemente corto, para

mantener la posición fija del paciente, sin llegar a incomodarlo.

- La energía del haz tiene que ser tal que permita una penetración óptima para tumores profundos.
- La pureza del haz está obligado a ser un parámetro importante, pues se debe reducir la contaminación por neutrones térmicos y rápidos, así como la de fotones.

Es conveniente considerar que para cada tipo de tumor los rangos de energía tolerables pueden variar, por lo cual se realizaron una cantidad considerable de estudios cuyo enfoque era investigar los mejores rangos para los parámetros anteriormente nombrados. En el momento en que se llevaron a cabo estos estudios, la terapia se enfocó en tumores cerebrales [44], por lo que la gran mayoría utilizaron un maniquí de cabeza hecho de agua o polietileno. Los principales parámetros a considerar fueron: el espectro de energía del haz, la dimensión del haz, la colimación, la distribución espacial del boro en tejidos sanos y cancerosos (determinada por la selectividad del vector boro), la profundidad y la posición del tumor [45].

La capacidad de un haz de neutrones usados para tratamiento de captura neutrónica para tumores ubicados a profundidad depende del perfil de tasa de dosis en el cuerpo del paciente en función de la profundidad. En BNCT, la dosis total en un punto incluye muchos componentes: la dosis de boro, la dosis depositada por protones, la dosis dada por contaminación gamma y por interacción ( $n, \gamma$ ) principalmente sobre hidrógeno y la dispersión inelástica en los tejidos [45].

En un reactor de investigación (Ver figura 2.4) los neutrones son productos de fisiones ocurridas en su núcleo, de allí son dirigidos hacia una línea de transporte del haz para ser conducidos a cada sala de tratamiento. La línea de transporte consta de un tubo de haz que se encuentra en un lateral del reactor, seguido de un obturador de agua, por último, para filtrar los neutrones térmicos o epitérmicos se usa un filtro de Si-Bi.

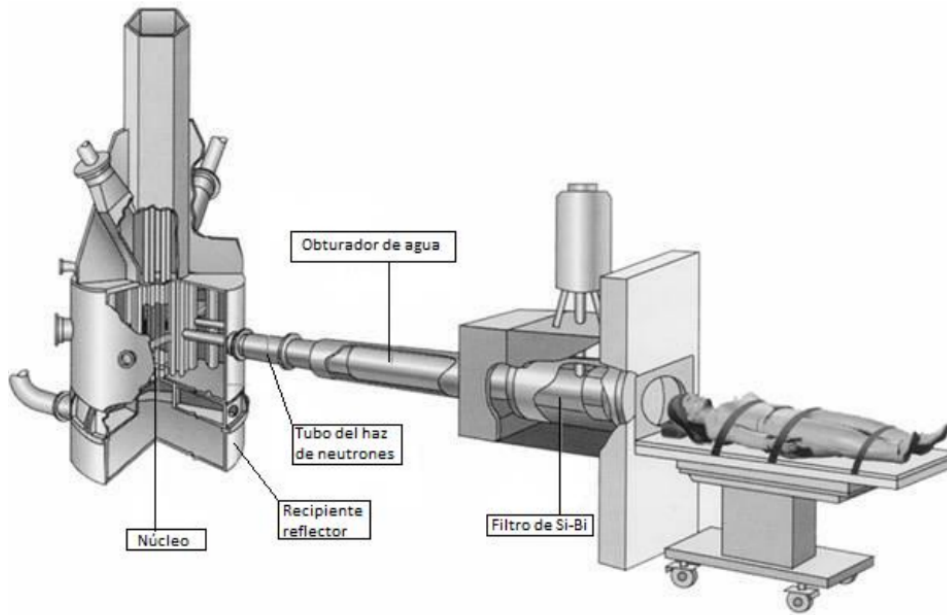


Figura 2.4: Reactor de investigación usado en terapia de captura neutrónica con boro. Se muestra la posición del paciente frente a un tratamiento de BNCT de cabeza. El haz de neutrones de bajas energías se direcciona desde el reactor hacia la salida, pasando primero por el tubo de haz y finalmente por el filtro de Si-Bi, para termalizar los neutrones usados en la terapia.

Gráfica tomada de [46].

Ahora bien, del hecho de que en los reactores de investigación las pruebas realizadas mostraran éxito nace la necesidad de buscar un método de implementación a nivel clínico, es por ello que un acelerador de partículas, el cual puede suministrar un haz de protones intenso, se convierte en un candidato ideal para operar como una fuente de neutrones en lugar del reactor. Además, es imposible instalar el reactor en un hospital, pero sí lo es instalar el sistema de aceleración de partículas.

La potencia del haz de protones usada no necesariamente debe ser alta (del orden de los MW) sino suficiente para producir un haz de neutrones indicado para BNCT, la estrategia está en escoger el material blanco adecuado para cumplir el objetivo de producir los neutrones necesarios. En la actualidad hay dos candidatos, el litio y el berilio. Para el litio, se utiliza la reacción  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ , cuya sección transversal tiene un pico en alrededor de 2.3 MeV de energía cinética del protón [47], para el berilio se usa la reacción de  ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ .

Así mismo, el rendimiento total de neutrones resultantes de la reacción es suficientemente grande si la energía del protón es mayor de 5 MeV y aumenta gradualmente en función de la energía cinética [48]. Hasta aquí, el haz se supone de protones, no obstante también se pueden utilizar otras partículas. La partícula más eficaz para la producción de neutrones es el deuterio, que consta de un protón y un neutrón débilmente acoplados [49]. Cuando el deuterio acelerado colisiona con el blanco, el neutrón se desacopla fácilmente del protón y se emite en la dirección de avance del haz, sin embargo, se debe considerar el efecto de la pérdida del haz en el acelerador, incluso si su intensidad es muy baja.

Este fenómeno se debe tener presente desde el período de puesta en servicio del acelerador. Por lo tanto, se espera fácilmente que la dosis residual inducida por el haz sea mucho mayor que la del protón o del electrón.

La figura 2.5 muestra una vista esquemática del sistema BNCT basado en un ciclotrón. Los neutrones son producidos por una reacción nuclear entre protones acelerados con varias decenas de MeV y blanco de berilio o litio.

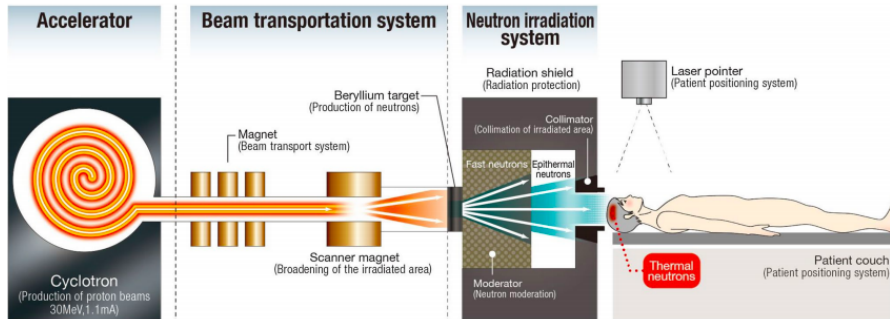


Figura 2.5: Esquema de un acelerador de partículas adaptado para BNCT. Los neutrones son producidos por una reacción nuclear entre protones acelerados con varias decenas de MeV y un blanco de berilio o litio, posteriormente se filtran los neutrones según su energía con moderador para entregar el haz al paciente. Gráfica tomada de [50].

Esta técnica ha cogido fuerza en el mercado, a tal punto que en el año 2019 [51] SAH Global y Neutron Therapeutics INC (NTI) llegaron a un acuerdo para desarrollar el equipamiento necesario para realizar la terapia de captura neutrónica con boro a nivel clínico. De manera que visualizaron la técnica como una alternativa potente respecto a la radioterapia tradicional, por lo que construyeron una fuente de neutrones única y patentada de NTI (Ver figura 2.6) que reemplaza al reactor nuclear en los centros de investigación de BNCT.

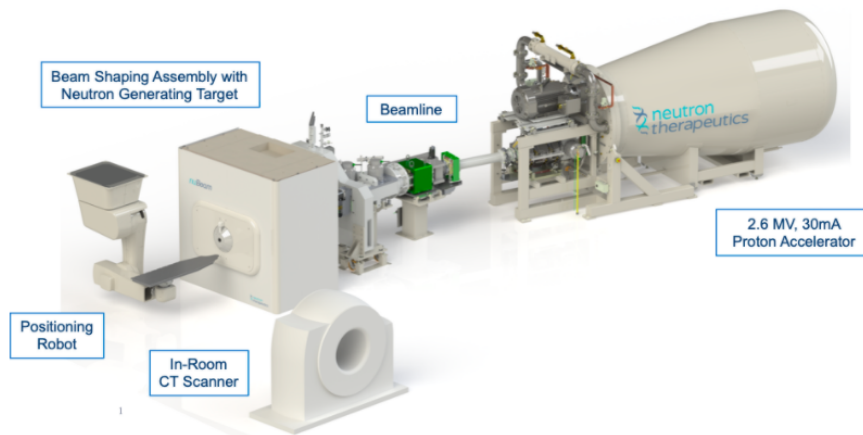


Figura 2.6: Esquema de una sala clínica de BNCT con un acelerador de protones diseñado por Neutron Therapeutics INC., de derecha a izquierda. Se acelera protones con un potencial de 2.6 MV y una corriente de 30mA por la línea del haz, donde se colisionan con un blanco para producir neutrones, de modo que son termalizados y entregados al paciente para su tratamiento. Gráfica tomada de [51].

### 2.2.2. Moderación del haz de neutrones

La moderación de un haz de neutrones consiste en disminuir la energía cinética de los neutrones emitidos por una fuente tanto como sea necesario. En el caso de la BNCT el obje-

tivo es lograr obtener energías óptimas para uso clínico mediante la interacción de dispersión elástica con materiales que tengan una alta sección eficaz de dispersión y una baja sección eficaz de absorción para mantener un flujo neutrónico constante [52].

Las principales características de un buen moderador son [53]:

- Alta pérdida de energía por colisión.
- Alta sección eficaz elástica.
- Bajo peso atómico.
- Baja sección eficaz de captura neutrónica.

Los elementos comúnmente usados para la moderación de los neutrones son el hidrógeno, el deuterio como agua pesada, el grafito y por excelencia el flúental.

### 2.2.3. Aspectos biológicos y clínicos

La BNCT ha sido elogiada como una radioterapia de alta precisión por su capacidad de atacar los tumores con concisión milimétrica, lo que les permite ser selectivamente dirigidos e irradiados mientras dejan el tejido normal sin exponer (ver figura 2.7). Esta técnica permite la irradiación selectiva de las células, incluso las células normales dentro del volumen tumoral reciben una dosis que difiere completamente de las células tumorales. La diferencia se puede ilustrar mejor con los histogramas de dosis volumen que son producto de la planeación del tratamiento (ver Figura 2.8).

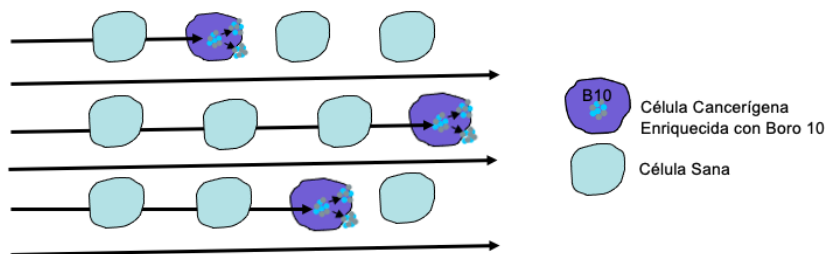


Figura 2.7: Representación gráfica de la interacción de neutrones de baja energía con células cancerígenas y sanas. Las células cancerígenas están enriquecidas con  $^{10}\text{B}$ , el haz de neutrones interactúa directamente con ellas ocasionando la reacción nuclear de la cual se desprenderá una partícula  $\alpha$  ( $^4\text{He}$ ) y un núcleo de  $^7\text{Li}$ , partículas de alto LET que destruirán las células malignas.

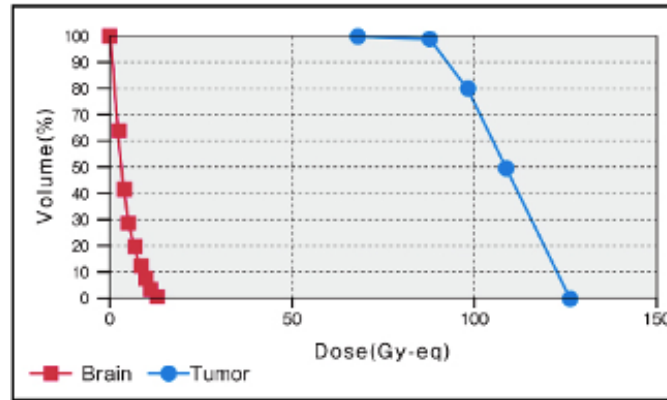


Figura 2.8: Histograma de dosis-volumen para un caso de tumor cerebral. Se observa que las curvas para la dosis de tejido normal y tumoral no se cruzan en ninguna parte, en este caso se indica que el 100 % de la dosis entregada fue a un 80 % del volumen tumoral, mientras que el 20 % fue dada a menos del 5 % del tejido sano (cerebro). Por ende, la irradiación con BNCT cumple el objetivo de entregar la mayor dosis posible al tejido afectado, en tanto que es significativamente minimizada para el tejido sano. Cabe decir que a excepción de BNCT, no existe un tratamiento en el que estas curvas estén disociadas entre sí.

Gráfica tomada de [10].

#### 2.2.4. Consideraciones radiobiológicas

Las dosis de radiación entregadas al tumor y al tejido normal durante la BNCT se deben a la deposición de tres (3) tipos de energía directamente ionizantes. Éstas difieren en su transferencia lineal de energía (LET) [6] y se entrega por medio de:

- Rayos Gamma de bajo LET, resultantes de la captura de neutrones térmicos por los átomos de hidrógeno del tejido normal o sano [ $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ ].
- Protones de alto LET, son producidos por la dispersión de neutrones rápidos y por la captura de neutrones térmicos por átomos de nitrógeno [ $^{14}\text{N}(n, p)^{12}\text{C}$ ] [54].
- Alto LET, dado por partículas alfa (núcleos de  $^4\text{He}$ ), así como por iones de  $^7\text{Li}$  liberados de la captura neutrónica y la reacción de fisión con  $^{10}\text{B}$  [ $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ].

Por su parte, las partículas  $\alpha$  con alto LET tienen otras ventajas biológicas, a diferencia de algunas formas de radiación ionizante, como los rayos X, las partículas alfa no requieren oxígeno para mejorar su eficacia biológica. Un tumor que se expande rápidamente supera con frecuencia su suministro de sangre, por lo que algunas regiones reciben menos oxígeno que los tejidos normales o sanos. Como consecuencia de esta insuficiencia de oxígeno, el tumor puede volverse más resistente a los efectos de la radioterapia convencional con fotones o electrones (es decir, a radiación de baja LET) [55]. Sin embargo, la sensibilidad del tumor a las partículas alfa se conserva, incluso cuando el tumor tiene un suministro de oxígeno limitado. Una ventaja más de las partículas alfa y los iones de litio es que pueden matar células tumorales en división y no divididas por igual, esto es importante porque se sabe que los tumores tienen una gran cantidad de células viables pero inactivas, mientras que en otras formas de radioterapia y quimioterapia tienden a funcionar mejor únicamente en las células que se están dividiendo [56].

Debido a que el tumor se encuentra en medio de tejido sano, existe una radiación de fondo inevitable que consiste en radiación de bajo y alto LET, la cual se puede modificar

incrementando la concentración de  $^{10}\text{B}$  en el tumor. De forma que se obtiene el aumento de la dosis total y se conservan dosis muy pequeñas en los tejidos sanos circundantes.

Así mismo, a pesar de que la radiación depositada en tejido normal es pequeña, es importante cuantificarla para medir el grado de daño ocasionado por el tipo de radiación, para ello se utilizan los factores de calidad (quality factors) cuyos valores están dados en la tabla 2.2, estos dan la eficacia radiobiológica (RBE) de diversos tipos de radiación. Cuanto mayor sea su valor, más perjudicial será la radiación [56].

Tipo de Radiación	Factor de Calidad
Fotones y Electrones	1
Neutrones térmicos	5
Neutrones rápidos y partículas pesadas	20

Tabla 2.2: Factores de Calidad de la radiación ionizante que predomina en la BNCT.

### 2.2.5. Compuestos de Boro usados en BNCT

Aunque no hay mucha física detrás de los compuestos de boro utilizados en BNCT, debido a que la dosis principal de la terapia proviene de los productos resultantes de la reacción de captura de neutrones por los núcleos de  $^{10}\text{B}$ , es importante tener una buena comprensión de cómo estos compuestos son entregados y absorbidos selectivamente por los tumores [56]. El desarrollo de la entrega de agentes de boro en esta técnica comenzó hace aproximadamente 50 años, se trata de una constante y difícil tarea de alta prioridad. Se han preparado varios productos farmacéuticos boratados que utilizan  $^{10}\text{B}$  para su posible uso en la técnica. Actualmente, los dos compuestos más importantes y usados para BNCT son el borocaptato de sodio (BSH) y boro fenilalanina (BPA).

#### 2.2.5.1. Borocaptato de sodio (BSH)

El BSH ( $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ), se basa en la difusión pasiva de la sangre a los tumores cerebrales, es decir, no se requiere de fuente de energía metabólica como ATP. Los tumores cerebrales alteran la barrera hematoencefálica, y como resultado el BSH puede difundirse [56] y puede ser altamente absorbido por células cancerosas [57] [54], caso contrario sucede en áreas sanas del cerebro donde la barrera hematoencefálica todavía está intacta [56] [57].

Después de la infusión de BSH, el  $^{10}\text{B}$  se encuentra en lesiones tumorales localizadas en el cerebro a concentraciones similares a la concentración en sangre [58]. Estudios han demostrado que los tumores pueden absorber el BSH de forma selectiva, normalmente con una relación tumor/sangre entre 1:1 y 2:1.6, lo que conduce a proporciones de concentración adecuadas para el tratamiento.

La administración de este portador de  $^{10}\text{B}$  es vía intravenosa y se dopa con flúor 18 para lograr una mayor concentración en el tejido cancerígeno. En ausencia de neutrones es un compuesto no tóxico y no radiactivo.

### 2.2.5.2. Boro-fenilalanina (BPA)

La BPA es un derivado del aminoácido fenilalanina, su fórmula química es  $C_9H_{12}BNO_4$ , se acumula en varios tipos de células malignas. La absorción celular es selectiva, lo que indica un mecanismo de transporte fisiológico en lugar de la difusión pasiva que se encontró que era el mecanismo de transporte de aminoácidos neutros [58].

Se ha utilizado factores de ponderación biológicos en todos los ensayos clínicos recientes en pacientes con glioblastomas de alto grado, utilizando boro fenilalanina (BPA) en combinación con un haz de neutrones epitérmicos. En ese sentido, el componente  $^{10}B(n, \alpha)^7Li$  de la dosis de radiación en el cuero cabelludo se ha basado en la concentración de boro medida en la sangre en el momento de la BNCT, asumiendo una relación de concentración de boro en sangre: cuero cabelludo de 1.5: 1 y un factor de eficacia biológica compuesta (CBE) de 1.3, 3.8 y 2.5 para el BPA en el cerebro, el tumor y la piel, respectivamente [59]. En BNCT, el compuesto portador de  $^{10}B$  suele ser administrado por una infusión intravenosa, actualmente se ha realizado esta terapia con agentes de boro como L-p-boro fenilalanina (L-BPA).

### 2.2.6. Planeación del tratamiento

Si se comprende cómo la radiación ionizante administra una dosis a las células y los tejidos se pueden combinar los tratamientos de radioterapia. Cada plan de tratamiento es único, teniendo en cuenta la geometría específica del paciente a fin de encontrar una manera de administrar la dosis necesaria para atacar el tumor, sin administrar una dosis de radiación excesiva a los tejidos sanos. Para hacer esto, la dosis de radiación administrada a cada punto del cuerpo para una irradiación determinada debe estimarse y luego optimizarse [56]. Calcular estas estimaciones no es una tarea arbitraria, especialmente en el caso de BNCT ya que influye varios componentes de dosis nombrados en la sección 2.2.1 Para desarrollar un plan de tratamiento preciso y eficaz para la BNCT, se debe conocer la anatomía del paciente, las dimensiones del tumor, la concentración de boro en todas las partes del cuerpo que se van a irradiar, los componentes del haz de neutrones y cómo interactuarán con los tejidos presentes [59].

Para la radioterapia, las simulaciones de Montecarlo tienen en cuenta las características de un haz de radiación incidente, así como el número de partículas incidentes, sus espectros de energía y distribuciones angulares, y la geometría del objetivo que es dada por imágenes de resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones. En este trabajo se usó un maniquí con especificaciones según el tópico a evaluar, el cual simula las múltiples trayectorias posibles de cada partícula incidente, llegando a un resultado promedio [54].

El mayor desafío para calcular con precisión la dosis de la BNCT es la distribución de boro en los tejidos. En los programas de planificación de tratamiento más simples, la concentración de boro en las células tumorales recibe un cierto valor, que se supone es uniforme en todo el volumen tumoral y que en el tejido sano es de cero [56].

Ahora bien, en la realidad se sabe que la concentración de boro dentro del tumor es muy variable, depende del metabolismo del paciente y del tipo de administración, pues se ha demostrado que la infusión continua de BPA durante la irradiación mantiene estable la con-

centración de boro en sangre, puesto que no todas las células tumorales absorben la misma cantidad de boro y, por lo tanto, hace que el acercamiento al valor de la dosis sea más preciso. En ese sentido, el tiempo de irradiación también sería más corto debido a la mayor concentración de boro. A causa de que los productos de la reacción de captura de boro, que administran la dosis principal en BNCT, ceden su energía en una distancia tan corta, las distribuciones de dosis a escala microscópica son importantes para la planificación del tratamiento [59]. En definitiva, la planificación del tratamiento para la BNCT es un proceso en constante evolución y, a medida que continúa evolucionando, convierte esta terapia en un tratamiento cada vez más atractivo y eficaz para los tumores que han resistido la radioterapia tradicional [59].

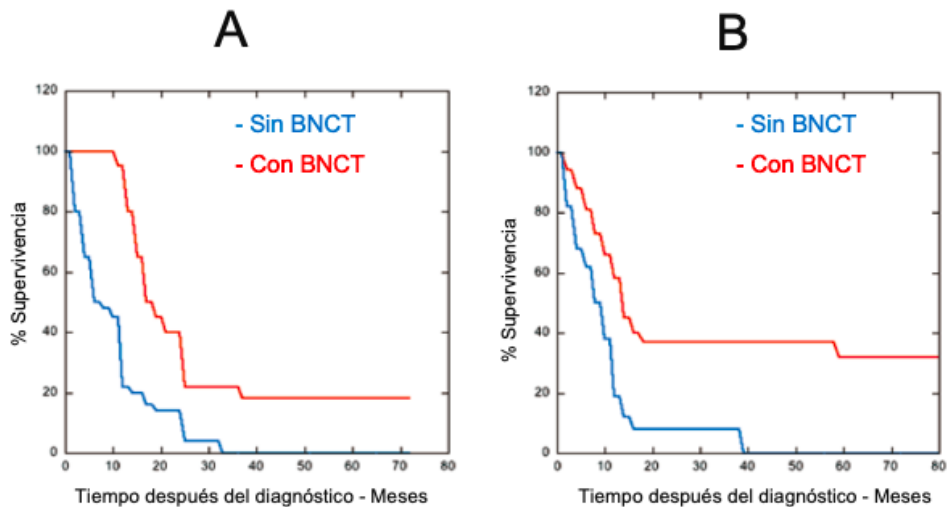


Figura 2.9: Curvas de supervivencia de pacientes japoneses. Figura 2.9a. Glioblastoma multiforme. Para paciente tratado sin BNCT el pronóstico de supervivencia en aproximadamente 32 meses es de 0%, mientras que para pacientes tratados con BNCT la supervivencia después de la semana 37 es de al rededor de 20%. Figura 2.9b. Cáncer recurrente de cabeza y cuello. Para paciente tratado sin BNCT el pronóstico de supervivencia después de 40 meses es del 0%, mientras que para pacientes tratados con BNCT la supervivencia es de entre el 30 y 40%.

Resultados clínicos obtenidos por [60] y [61] y figura adaptada de [62]

### 3. *Planteamiento del problema*

En la actualidad la radioterapia en combinación con otro tipo de tratamientos, como la quimioterapia, ha demostrado ser una de las formas más efectivas de controlar o curar ciertos tipos de cáncer. El objetivo de la radioterapia es administrar una dosis alta de radiación a células cancerosas y una dosis mínima al tejido sano; sin embargo, una terapia ideal contra el cáncer consistiría en que las células tumorales se destruyan selectivamente sin dañar el tejido normal. Esto dado que la mayoría de las células cancerosas deben destruirse, ya sea mediante el tratamiento o con la ayuda del sistema inmunológico del cuerpo, de lo contrario existe el peligro de que el tumor pueda restablecerse.

Hoy en día existen casos oncológicos que clínicamente no tienen una cura, a causa de su resistencia a la radiación; por ejemplo, los glioblastomas, el cáncer indiferenciado de tiroides, los tumores metastásicos de piel, entre otros [63].

Para ello se usan neutrones térmicos, epitérmicos y en algunos casos se ha llegado a experimentar con neutrones rápidos, con la intención de irradiar tumores previamente enriquecidos con el isótopo  $^{10}\text{B}$ . El tipo de haz se escoge de acuerdo con la profundidad del tejido blanco ya que a menor energía menor penetración tiene, es por ello que en este trabajo se realiza la caracterización dosimétrica de la interacción de neutrones de diferentes energías mediante el análisis de curvas de dosis a profundidad.

Otro parámetro importante en la BNCT es la concentración de  $^{10}\text{B}$  en el tejido, pues para lograr que la BNCT sea eficiente la concentración de boro debe ser de aproximadamente 35  $\mu\text{g}$  por cada gramo de tejido tumoral [64]; por ello, se construye una simulación montecarlo donde se puede observar cuál es el depósito de dosis a profundidad en un maniquí seleccionado con base en la variación de concentración de  $^{10}\text{B}$  en el tejido.

En todo caso, para realizar la caracterización dosimétrica se usa la definición de dosis absorbida, que es la cantidad de energía total absorbida ( $\epsilon$ ) por unidad de masa ( $m$ ), representada con la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis} = \frac{d\epsilon}{dm} [\text{Gy}]$$

No obstante, según la simulación usada se realiza el cálculo de dosis con herramientas de las librerías Geant4, estas metodologías son variadas y se amplían en la sección 6.4.

Cabe decir que la absorción de neutrones en el núcleo de  $^{10}\text{B}$  da lugar a una reacción nuclear que produce dos partículas, una de He y otra de  $^7\text{Li}$ , cuyos rangos en tejido son  $\sim 9 \mu\text{m}$  y  $\sim 5 \mu\text{m}$  respectivamente. Dichos tejidos son tan cortos como el diámetro de un núcleo celular, donde la Transferencia Lineal de Energía (LET) es alta, por lo cual se liberan altas

energías en el interior de la célula [63] logrando distribuir la dosis; de tal forma que en el tumor la energía es alta comparada con los órganos vecinos o a riesgo.

En definitiva, en los estudios realizados experimentalmente la BNCT parece lograr ambos objetivos básicos de la radioterapia; el primero es la eliminación precisa y eficaz de células cancerosas; y el segundo es una recuperación razonablemente rápida, seguida de buena calidad de vida [63].

Sin embargo, ¿cuál es la contribución de dosis por neutrón incidente en tejido sano y de qué depende, de la energía, de la concentración o de ambas? Probablemente la dosis en tejido sano sea más baja comparada con otras técnicas de terapia, pero los neutrones en el cuerpo humano inducen reacciones nucleares que generan grandes dosis, principalmente las reacciones de neutrones con núcleos de hidrógeno y de nitrógeno.

Asimismo, el avance en investigación sobre la técnica a nivel mundial cada vez se hace más fuerte. En Colombia el Servicio Geológico Colombiano (SGC) cuenta con el reactor nuclear de investigación IAN-R1, una vez comprobado el funcionamiento de esta técnica con dicho reactor, y con ayuda de herramientas computacionales como Geant4 se decide realizar estudios en BNCT desde la parte de la simulación clínica.

De forma análoga, en la Universidad Javeriana [64] [65] [66] existen estudios al respecto, sin embargo, a nivel país no son muy conocidos, por lo cual es importante adquirir conocimientos encaminados a la comprensión de la interacción de neutrones con la materia, además de lo relacionado con el mejoramiento de las técnicas de entrega de dosis al paciente, a fin de aprovechar los beneficios de la BNCT para los tumores radio resistentes.

## 4. *Objetivos*

### Objetivo General

Realizar un estudio de la técnica BNCT mostrando sus aspectos básicos de física, técnica y aspectos biológicos y clínicos.

### Objetivos Específicos

1. Presentar el estado del arte de esta técnica.
2. Presentar los fundamentos físicos y técnicos de la técnica.
3. Presentar los aspectos biológicos y clínicos de la técnica.
4. Realizar un estudio de la técnica BNCT mediante simulación Montecarlo, incluyendo:
  - Caracterizar la técnica de captura neutrónica con  $^{10}\text{B}$  desde el punto de vista de interacción radiación-materia en Geant4.
  - Caracterizar el modelo según variación de concentración de  $^{10}\text{B}$  y de energía, considerando un haz polienergético de la fuente de primarios.
  - Mostrar una aplicación clínica de tratamiento con captura neutrónica con  $^{10}\text{B}$  usando el espectro de flujo neutrónico del reactor nuclear IAN-R1.

## 5. Marco Teórico

### 5.1. Nociones y definiciones preliminares

El neutrón hace parte de la composición de los núcleos atómicos, este se caracteriza por tener espín 1/2 y estar compuesto por quarks, un up(u) y dos down (d) los cuales están caracterizados por tener carga 2/3 y -1/3 respectivamente, esto hace que su carga eléctrica resultante sea cero, pero su momento magnético es diferente de cero. Los neutrones son clasificados según su energía, en la tabla 5.1 se ilustra su clasificación general, allí se encuentran los neutrones ultrarrápidos, intermedios, lentos, epitérmicos, térmicos y fríos con valores típicos para sus correspondientes energías, velocidades y longitudes de onda asociadas. Los neutrones térmicos en equilibrio en un medio moderador no tienen una energía única sino un espectro en su distribución de velocidades que puede considerarse dado por la ecuación de distribución de Maxwell,

$$dn(\nu) = 4\pi \frac{m}{2} \nu^2 e^{-\frac{m\nu^2}{2kT}} d\nu \quad (1)$$

Donde m es la masa de la partícula y kT viene dada por el producto de la constante de Boltzman y la temperatura absoluta.

Clasificación	$E_k (eV)$	v(m/seg)	$\lambda$ (m)
Ultra-fríos	$< 2 \times 10^{-7}$	6	$4.08 \times 10^{-10}$
Muy fríos	$2 \times 10^{-7} - 5 \times 10^{-5}$	966	$4.08 \times 10^{-10}$
Térmicos	$\sim 0.025$	2200	$1.78 \times 10^{-10}$
Epitérmicos	1 - 1000	$1.38 \times 10^4$	$2.68 \times 10^{-11}$
Intermedios	1000 - $0.1 \times 10^6$	$1.38 \times 10^6$	$2.86 \times 10^{-13}$
Rápidos	$0.1 \times 10^6 - 10 \times 10^6$	$1.4 \times 10^7$	$2.86 \times 10^{-14}$

Tabla 5.1: Clasificación de los neutrones según su energía. Se muestra las principales características de los neutrones según su tipo.

De acuerdo con [67]

Desde 1932, Chadwick descubre la nueva partícula, de carga neutra y peso atómico muy similar al del protón, esto fue posible a través de reacciones nucleares de partículas alfa en boro y berilio, estas reacciones se dan debido a que el neutrón interacciona mayormente con el núcleo atómico del blanco y en muy pocas ocasiones con los electrones del orbital. La masa del neutrón es una característica física cuya precisión ha ido variando en el tiempo, Chadwick dio un valor inicial de 1.15 uma, hoy por hoy se conoce su mejor aproximación, una masa de

1.008665 uma, con lo cual se posiciona como una partícula un poco más másica que el protón.

El neutrón fuera del núcleo es inestable y tiene una vida media de alrededor 15 minutos, este al desintegrarse, emite un electrón y un antineutrino, los cuales después de una desintegración beta negativa se convierte en un protón. Un concepto importante es el camino libre medio, el cual corresponde a la distancia promedio que recorre el neutrón entre dos colisiones sucesivas (Ver ecuación 2), este es el inverso de la sección eficaz macroscópica.

$$\lambda = \frac{1}{\sum_i N_i \sigma_i} \quad (2)$$

## 5.2. Interacción neutrones-materia

Los neutrones al carecer de carga eléctrica no están sujetos a efectos de repulsión electrostática lo cual les permite penetrar el núcleo sin la dificultad de una barrera de potencial, esto hace que sean de gran eficacia para producir reacciones nucleares. Cuando estas partículas pasan cerca de los núcleos, se encuentra con la fuerza nuclear fuerte la cual hace que los nucleones (protones y neutrones) del núcleo atómico, y tras vencer la repulsión electromagnética, permanezcan unidos entre sí, aproximándose a ellos al menos a  $10^{-15}$  m.

La interacción neutrónica se produce con los núcleos del medio absorbente y no con los electrones de las capas como lo harían las partículas cargadas, debido a ello, el proceso predominante en la interacción neutrónica, es la producción de reacciones nucleares: de dispersión y de absorción. Las reacciones neutrónicas, son una clase de radiación ionizante producida como resultado de reacciones nucleares, tales como la fisión nuclear o la fusión nuclear, estas consisten en la liberación de neutrones libres a partir de moléculas e isótopos estables que absorben un neutrón y posteriormente se transforma en un radionúclido, y en su desintegración emiten partículas alfa, beta o fotones.

El neutrón puede tener diferentes tipos de interacciones con el núcleo, dependiendo de la energía del neutrón incidente puede interactuar de dos formas [67], por dispersión y por absorción.

### 5.2.1. Dispersión

- **Dispersión elástica:** La dispersión elástica es el principal modo de interacción de los neutrones con el núcleo atómico, en este proceso el neutrón es dispersado por el núcleo, el cual recibe a su vez una pequeña cantidad de energía que se manifiesta como energía cinética. En este proceso el núcleo blanco no cambia después de la interacción.
- **Dispersión inelástica:** En este proceso, el neutrón incidente es absorbido por el núcleo, formando un núcleo compuesto e inestable (núcleo excitado) y emite rápidamente un neutrón de energía cinética inferior, el núcleo vuelve a su estado fundamental emitiendo fotones (radiación gamma) o por otro proceso de emisión radiactiva. Para que este tipo de reacción ocurra, el neutrón debe tener energía del orden o mayor que 1 MeV, la suficiente para excitar el átomo. Por debajo de este umbral de energías sólo pueden ocurrir dispersiones elásticas.

### 5.2.2. Absorción

- **Captura Neutrónica Radiativa:** El neutrón es capturado por el núcleo atómico, pasando éste a un estado excitado. Posteriormente, el núcleo regresa al estado fundamental emitiendo radiación  $\gamma$ . En este caso no ocurre transmutación, sin embargo, debido al cambio en el número de neutrones, la forma isotrópica del elemento cambia. Por otro lado, tenemos que el proceso de captura del neutrón se da con más probabilidad a bajas energías esto es debido a que la sección eficaz es inversamente proporcional a la velocidad del neutrón incidente.
- **Fisión:** Un neutrón lento es capturado por un núcleo pesado, el cual pasa a un estado inestable para posteriormente fraccionarse en dos núcleos después de un breve retraso, también se ven algunos neutrones y rayos  $\gamma$  emitidos en este proceso y se conoce que es más probable que la fisión ocurra para energías del orden de  $1/40$  eV. Por ejemplo, la fisión nuclear del  $^{235}\text{U}$ , la más común en un reactor nuclear.
- **Transmutación:** En esta reacción un elemento cambia a otro. Todos los neutrones, independientes de su energía son capaces de producir transmutaciones. Un ejemplo es el bombardeo de una lámina de berilio con partículas alfa, estas se transforman en  $^{12}\text{C}$  y emiten neutrones.

Los neutrones usados en la BNCT interactúan con el medio a través de alguna dispersión, esto debido a que su energía de producción se encuentra en el orden de los megaelectronvoltios.

## 5.3. Sección eficaz

La interacción entre las partículas y el medio se describe generalmente en términos de la sección eficaz, ver figura 5.1. Esta cantidad da una medida de la probabilidad de que un proceso específico tenga lugar en una colisión de dos partículas [68], depende del tipo de núcleo y la energía, en este caso de los neutrones, por ejemplo, la absorción de un neutrón térmico, dependiendo del material, puede llegar a ser mas probable que un neutrón rápido.

### 5.3.1. Sección eficaz microscópica

La sección eficaz microscópica de un núcleo es la probabilidad de que ocurra una determinada reacción entre neutrón y núcleo. Puede ser expresada en términos del área transversal que la partícula incidente debe colisionar para que ocurra el proceso dado, pues cuanto mayor sea el área efectiva, mayor será la probabilidad de ocurrencia. Es típicamente denotada por sigma ( $\sigma$ ) y sus unidades son  $\text{cm}^2/\text{átomo}$ ,  $\text{m}^2/\text{átomo}$  y barns/átomo.

La sección eficaz microscópica total ( $\sigma_T$ ) [69] está dada en la ecuación 3, y es la suma de la sección eficaz microscópica de absorción ( $\sigma_a$ ) y la de dispersión ( $\sigma_d$ ).

$$\sigma_T = \sigma_a + \sigma_d \quad (3)$$

- **Sección eficaz microscópica de absorción:** Es la probabilidad de que un neutrón sea absorbido por un determinado átomo. Se incluye la reacción nuclear por fisión ( $\sigma_f$ ) y la reacción de captura radiativa ( $\sigma_c$ ).

$$\sigma_a = \sigma_f + \sigma_c \quad (4)$$

- **Sección eficaz microscópica de dispersión:** Es la probabilidad de que un neutrón sea repelido por un determinado átomo. La  $\sigma_d$  es la suma de la sección eficaz elástica ( $\sigma_{de}$ ) y la inelástica ( $\sigma_{di}$ ).

$$\sigma_d = \sigma_{de} + \sigma_{di} \quad (5)$$

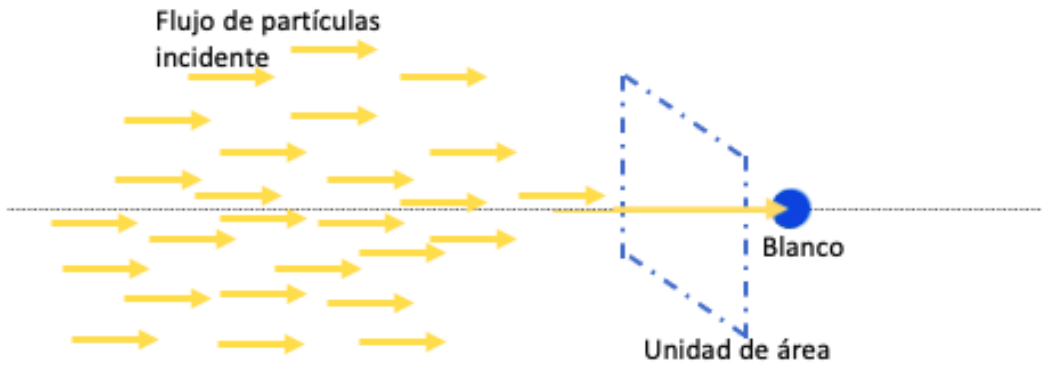


Figura 5.1: Definición gráfica de la sección eficaz. Un haz de partículas inciden en un área más pequeña que el tamaño del haz. El objetivo de la sección eficaz es poder medir la probabilidad de que las partículas incidentes impacten contra una de las partículas distribuidas en la unidad de área.

### 5.3.2. Sección eficaz macroscópica

En la sección eficaz macroscópica ( $\Sigma$ ) se tiene en cuenta el número total de núcleos del medio, dando una medida de la probabilidad de interacción por átomo en un material [69]. Se obtiene multiplicando la sección eficaz microscópica  $\sigma$  con la densidad volumétrica del núcleo blanco  $N$ , como se muestra en la ecuación 6.

$$\sum_{i=1}^n = N\sigma \quad (6)$$

Donde  $N$  es:

$$N = \frac{\rho}{A} N_A \quad (7)$$

Siendo:

$\rho$  = densidad del medio.  
 $A$  = número másico atómico.  
 $N_A$  = número de Avogadro.

En el caso de la BNCT la sección eficaz se puede interpretar como la probabilidad de que cada uno de los canales de reacción tengan lugar en una energía especificada. En ella se espera que los neutrones interactúen con el núcleo de  $^{10}\text{B}$ , por ello la sección eficaz asociada al proceso de captura neutrónica es la más relevante, en la figura 5.2 se presenta la relación de la sección eficaz del  $^{10}\text{B}$  respecto a la energía de los neutrones incidentes, donde la sección eficaz para neutrones térmicos es de aproximadamente  $3838 \pm 6$  barns [70] ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ m}^2$ ).

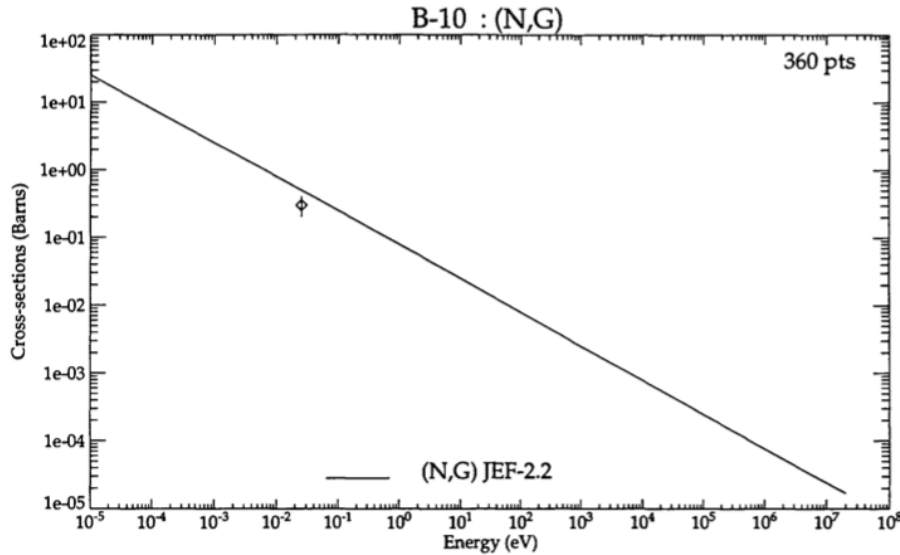


Figura 5.2: Sección Eficaz del  $^{10}\text{B}$  para energía de neutrones comprendidas en un rango de  $10^{-5}$  eV hasta  $10^8$  eV.

Gráfica tomada de [71]

## 5.4. Proceso de Captura Neutrónica Radiativa

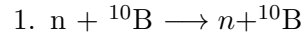
La captura neutrónica es un tipo de reacción nuclear en la que un neutrón libre colisiona con el núcleo de un átomo sin producir fisión [72], este neutrón a una velocidad relativamente baja es una partícula inestable con una vida media de aproximadamente 15 minutos, condicionando así el proceso de captura neutrónica. Cuando esta ocurre se libera inmediatamente el exceso de energía mediante un evento de decaimiento gamma. Se puede definir una reacción nuclear como un proceso en el que una cierta cantidad de núcleos atómicos y de partículas elementales se transforman en otros núcleos [72] como consecuencia de la coincidencia de ellas en una región del espacio suficientemente pequeña para que entren en interacción.

### 5.4.1. Captura Neutrónica Radiativa en BNCT

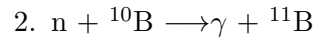
La terapia de captura neutrónica con boro usa una alta disposición del núcleo no radiactivo de  $^{10}\text{B}$  para capturar neutrones lentos que dan como resultado la reacción nuclear  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ . Los productos de esta reacción tienen características de alta transferencia de

energía lineal y el recorrido de las partículas resultantes está en el rango de  $4.5 \mu\text{m}$  a  $10 \mu\text{m}$ , por lo tanto, resulta una deposición de energía limitada al diámetro de una sola célula. Por lo cual, es posible irradiar selectivamente tumores que han absorbido una cantidad suficiente de  $^{10}\text{B}$  y al mismo es posible proteger en gran escala las células normales.

Existen 4 canales de la reacción nuclear  $n + ^{10}\text{B}$  para neutrones de bajas energías (ver figura 5.3 ), con diferente probabilidad de ocurrencia, los cuales se muestran a continuación.

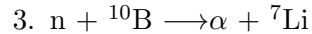


Para energías entre 0.025 eV hasta 2.5 eV se presenta con un porcentaje entre 0.05 % a 0.559 % y un Q característico de  $\sim 0.038$  eV [64]. Representa la interacción elástica (ver figura 5.3.1).

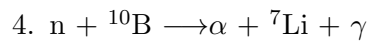


Se presenta la captura neutrónica, generando un núcleo de  $^{11}\text{B}$  en estado excitado y en su desexcitación emite un rayo gamma (ver figura 5.3.2). Para bajas energías ocurre con una probabilidad promedio de 0.012 % y un Q característico de  $\sim 11.45$  MeV [64].

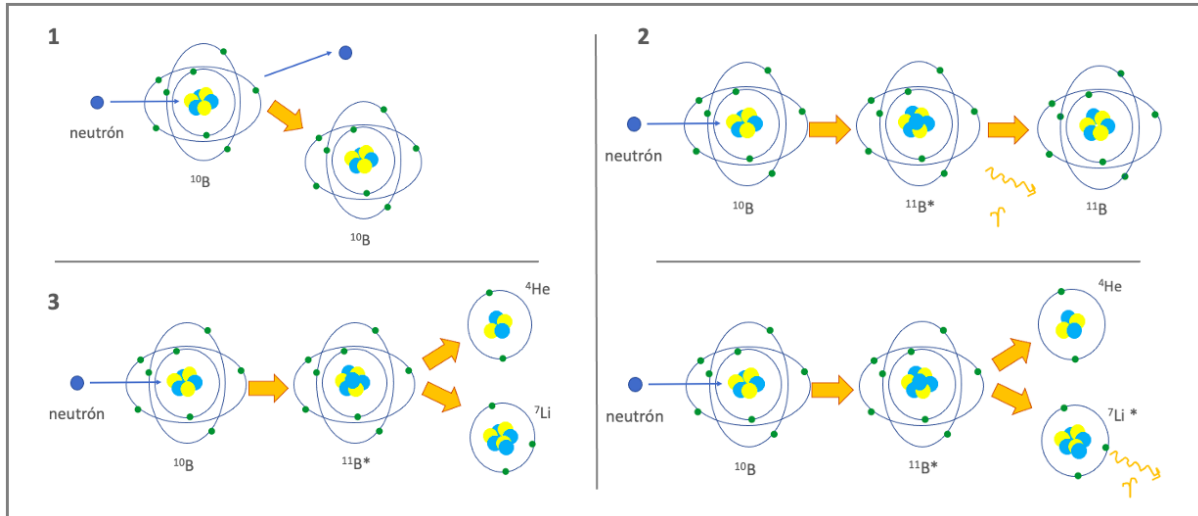
cm



Ocurre con una probabilidad de aproximadamente 6.3 % y un Q característico de  $\sim 2.79$  MeV [73] [64]. Se presenta la interacción de captura neutrónica, generando un núcleo de  $^{11}\text{B}$  en estado excitado y en su desexcitación emite una partícula  $\alpha$  y un núcleo de  $^7\text{Li}$  (ver figura 5.3.3).



Ocurre con una probabilidad de alrededor 93.7 % y un Q característico de  $\sim 2.79$  MeV [73] [64]. Se presenta la interacción de captura neutrónica, generando un núcleo de  $^{11}\text{B}$  en estado excitado y en su desexcitación emite una partícula  $\alpha$  y un núcleo de  $^7\text{Li}$  en estado excitado, que para llegar a su estado base emite un rayo gamma (ver figura 5.3.4).


 Figura 5.3: Canales de la reacción nuclear  $n + {}^{10}\text{B}$ .

## 5.5. Dosis

La dosis de radiación es una cantidad descrita por la cantidad de energía absorbida en un tejido, esta se usa para cuantificar los efectos de la radiación ionizante en el cuerpo, además depende de varios factores como la intensidad, la energía de radiación, el tiempo de exposición (flujo de partículas en un tiempo específico), el área expuesta y la profundidad de deposición de energía [74]. Para esta cuantificación usamos dos definiciones de dosis, la dosis absorbida y la dosis equivalente.

La dosis absorbida ( $D$ ) es la cantidad de energía total absorbida ( $\varepsilon$ ) por unidad de masa ( $m$ ) [75]. Matemáticamente la podemos identificar con la ecuación (8). Las unidades de esta magnitud son los gray (Gy), cuyo equivalente es  $1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$ .

Esta dosis nos representa la energía por unidad de masa que logra producir efectos biológicos atribuibles a la radiación. Algunos de los efectos de la radiación son proporcionales a la dosis absorbida, mientras que otros dependen de  $D$  en una forma más complicada. Sin embargo, si  $D = 0$  esto implica que no puede haber efecto de la radiación. Por lo que, la dosis absorbida es la cantidad más importante en la física radiológica

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (8)$$

Para expresar las dosis totales de BNCT en unidades de fotones equivalentes se requiere que cada uno de los componentes de la dosis de alta LET se multiplique por un factor de ponderación para tener en cuenta el aumento de la eficacia biológica. Se puede obtener una medida del RBE para los componentes de alto LET del haz en ausencia de boro comparando la dosis del haz de neutrones con la dosis de rayos X suficiente para producir el mismo nivel de efecto en un sistema biológico dado. Debido a que sus energías tienden a estar en el mismo rango, los efectos uniformemente distribuidos del nitrógeno el protón de captura y el protón de retroceso del neutrón de bajas energías se miden generalmente como una dosis de neutrones combinada, que a veces se segrega aún más en el componente de la dosis dada por el neutrón rápido y el térmico [76].

### 5.5.1. Dosis en BNCT

Durante la irradiación en una BNCT aparecen diferentes reacciones nucleares que aportan dosis al liberar energía, sin embargo, hay cuatro (4) reacciones que contribuyen significativamente en energía a la energía total durante la irradiación cada una con características propias, esta contribución debe simularse antes de un tratamiento mediante códigos Montecarlo en una geometría compleja, que tenga en cuenta la anatomía del paciente que depende del área a irradiar. Las reacciones relevantes son [77]:

- $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$
- $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$
- $^1\text{H}(n, n')^1\text{H}$ , sólo en el caso de flujo epidermal.
- $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$

#### 5.5.1.1. Dosis debido al $^{10}\text{B}$

Esta dosis es producto de la interacción de captura neutrónica en la reacción  $n + ^{10}\text{B}$ , donde cada canal de la reacción aporta un porcentaje de dosis, éstos se describen en la sección 5.4.1. Y debido a que el boro se encuentra localizado estratégicamente en el tumor, se espera que la contribución de dosis por esta reacción sea lo mas alta posible.

#### 5.5.1.2. Dosis debida a la interacción neutrón-tejido

Además de la dosis aportada por la reacción  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , también es necesario tener en cuenta dos reacciones de captura adicionales, la captura de neutrones por el nitrógeno ( $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ ) y el hidrógeno ( $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ ) tisular [58]. En este caso la contribución de esta dosis depende esencialmente de la concentración de nitrógeno en el tejido porque de las dos reacciones es la que mayor dosis aporta.

#### 5.5.1.3. Dosis debido a los rayos gamma

La dosis inducida por rayos gamma se debe a la producción de fotones por la interacción de los neutrones con el tejido tisular. La reacción que más aporta es  $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  porque contribuye con fotones de 2.2 MeV [58].

## 5.6. Boro

El boro fue descubierto a principios del siglo XIX, pero se cree que la primera muestra pura del elemento no se produjo hasta 1909, sin embargo, los minerales de boro son usados desde hace varios siglos [78], para su obtención aislaron el elemento combinado con ácido bórico ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) con potasio, hoy en día el boro se obtiene calentando bórax ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) con carbono, aunque se utilizan otros métodos si se requiere boro de alta pureza.

El Boro (B) es un elemento químico que puede encontrarse como un metaloide o semimetal, pero no es un buen conductor eléctrico [79], este está ubicado en el grupo principal de la tabla periódica ( $z = 5$ ), cuya densidad es  $2.36 \text{ g/cm}^3$ , es esencial para el desarrollo de las plantas y tiene diversas aplicaciones en la industria, en la tabla 6.2 se muestran las principales propiedades del Boro.

Comercialmente el boro compone varios productos importantes, el más importante es el borato de sodio pentahidratado ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), este compuesto es usado en la fabricación de aislamiento de fibra de vidrio y blanqueador de perborato de sodio. El segundo compuesto más importante es el ácido bórico ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) y es usado para fabricar fibra de vidrio textil y se utilizan en el aislamiento de celulosa como retardante de llama. El bórax o borato de sodio decahidratado ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) [80], es el tercer compuesto más importante del boro, éste es utilizado en productos de lavandería y como antiséptico suave.

Los átomos de boro estable se encuentran en dos isótopos, cada uno de ellos tiene un número de neutrones y por ende una masa atómica diferente, uno de ellos es el isótopo de  $^{10}\text{B}$  el cual contiene en su núcleo cinco (5) neutrones y cinco (5) protones y en abundancia natural es 19.8 % y el otro es el  $^{11}\text{B}$  el cual tiene seis (6) neutrones en su núcleo y su abundancia es de 80.2 % [81].

Propiedades del Boro	
Nombre-Símbolo	Boro - B
Serie Química	Metaloide
Configuración Electrónica	$[\text{He}]2s^22p^1$
Masa	10.811 uma
Densidad	$2.360 \text{ g/cm}^3$
<b>Isótopos más estables</b>	<b>Abundancia Natural</b>
$^{10}\text{B}$	19.8 %
$^{11}\text{B}$	80.2 %

Tabla 5.2: Principales Propiedades del Boro, elemento base de la BNCT.

Las secciones transversales de la reacción de captura de neutrones generalmente se miden mediante técnicas, como la activación de neutrones, sobre una base relativa, es decir, una medición de la relación a algún valor estándar. Las primeras mediciones de secciones transversales a menudo usaban las secciones transversales de absorción de boro natural y litio como estándares, estas secciones transversales dependen de la reacción  $(n, \alpha)$  en  $^{10}\text{B}$  y  $^6\text{Li}$  respectivamente [70]. Sin embargo, debido a la abundancia variable de estos núcleos en la naturaleza, se introduce una incertidumbre en las correspondientes secciones transversales de los elementos naturales.

Debido a que los compuestos de boro muestran una distribución microscópica compleja, su acumulación y su dosis varían con el tipo de células que constituyen el tejido normal. Ha sido utilizado en investigaciones para encontrar nuevos compuestos o aleaciones con el objetivo de mejorar técnicas en medicina, específicamente la boroterapia, y estudiar los efectos biológicos de la radiación emitida por la reacción nuclear generada en dicha técnica. En consecuencia, es una práctica estándar en BNCT calcular una dosis virtual basada en la concentración de boro en la sangre y la fluencia de neutrones en el tejido, posteriormente, la dosis equivalente de rayos X se calcula multiplicando la dosis virtual por un coeficiente de conversión. Este coeficiente indica la efectividad biológica relativa efectiva (RBE) de boro fenilalanina (BPA) o borocaptato de sodio (BSH), y se conoce como el factor de efectividad biológica compuesta (CBE). Debido a que el factor CBE cambia según el tipo de compuesto de boro utilizado y el tipo de tejido evaluado, se determina mediante experimentos con animales. Investigadores japoneses han determinado los factores CBE de BPA para la piel y los hepatocitos, y de BSH

para los hepatocitos, estos datos han permitido que BNCT se use para tratar el melanoma maligno y cáncer de hígado.

Dado que se puede esperar que BNCT produzca efectos claros con una buena acumulación de un compuesto de boro, se podría lograr un tratamiento eficiente si tales pacientes con cáncer pudieran seleccionarse mediante inspección previa. Afortunadamente, la BPA puede marcarse con Flúor 18, un radionúclido emisor de positrones y cuya acumulación en tumores se confirma mediante PET. Además, la relación de acumulación en BNCT real puede predecirse por la relación de radiactividad del flúor 18 en el tumor y el tejido normal. El primer procedimiento de BNCT del mundo basado en esta inspección previa con FBPA PET se realizó con KUR en febrero de 1994 [10], y arrojó los resultados esperados.

## 5.7. Eficiencia Biológica Relativa (RBE)

La cantidad de radiación se expresa en términos de la dosis absorbida, una cantidad física definida con la unidad de Gray (Gy), esta indica la cantidad de energía absorbida por unidad de masa de tejido. Sin embargo, dosis de igual magnitud pero de diferentes tipos de radiación no producen efectos biológicos iguales. Por ejemplo, 1 Gy de neutrones produce un efecto biológico mayor que 1 Gy de rayos X [82]. La clave de la diferencia radica en el patrón de deposición a nivel microscópico de la energía absorbida. Entonces, cuando los organismos vivos están expuestos a diferentes tipos de radiación ionizante, la dosis de cada tipo que se requiere para producir una respuesta biológica igual suele diferir. Las diferencias encontradas se consideran características de las radiaciones y son un índice de su relación biológica efectividad (RBE) o también conocido como el factor Q. En la práctica, la RBE es una medida del grado en que un tipo de radiación es más o menos eficaz que otro elegido arbitrariamente como “línea de base” y puede definirse como la proporción de la dosis de radiación de línea de base requerida para producir un efecto biológico específico a la dosis de la otra radiación requerida para producir el mismo efecto [83]. La oficina Nacional de Estándares en 1954 definió la efectividad biológica relativa (RBE) de la siguiente manera:

La RBE de algunas radiaciones de prueba ( $r$ ) en comparación con los rayos X se define por la relación expresada en 9, donde  $D_{250}$  es la dosis de rayos X y  $D_r$  la radiación de prueba necesarias para un efecto biológico equivalente. Para medir la RBE de algunas radiaciones de prueba, primero se elige un sistema biológico en el que el efecto de las radiaciones puede puntuarse cuantitativamente.

$$RBE = \frac{D_{250}}{D_r} \quad (9)$$

La RBE se puede interpretar en curvas de supervivencia celular. Estas curvas se realizan en base a diferentes modelos que proporcionan la cuantificación de la tasa de supervivencia celular tras una dosis de radiación ionizante. Uno de los modelos más conocido es el lineal cuadrático, este es un desarrollo directo de la relación usada para describir aberraciones cromosómicas [82] y se ha convertido en el modelo de elección para describir las curvas de supervivencia, expresado en la 10, el cual se expresa como:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (10)$$

Donde  $S$  es la fracción de supervivencia,  $D$  es la dosis radiada,  $\alpha$  y  $\beta$  son coeficientes constantes, en la figura 5.4 se ilustra este modelo, allí se asume que hay dos componentes en la muerte por radiación ionizante, el  $\alpha$  que es proporcional a la dosis y el  $\beta$  que es proporcional al cuadrado de la dosis. La forma de la curva de supervivencia está expuesta a la radiación. La fracción de células que sobreviven se representa en una escala logarítmica frente a la dosis en una escala lineal [84]. Para partículas  $\alpha$  o neutrones de baja energía, la curva dosis-respuesta es una línea recta desde el origen, es decir, la supervivencia es una función exponencial de la dosis. La curva de supervivencia se puede describir con un solo parámetro, la pendiente. Por otro lado, para los rayos X o  $\gamma$  la curva de respuesta a la dosis tiene una pendiente lineal inicial, seguida de un hombro; en dosis más altas, la curva tiende a volverse recta nuevamente.

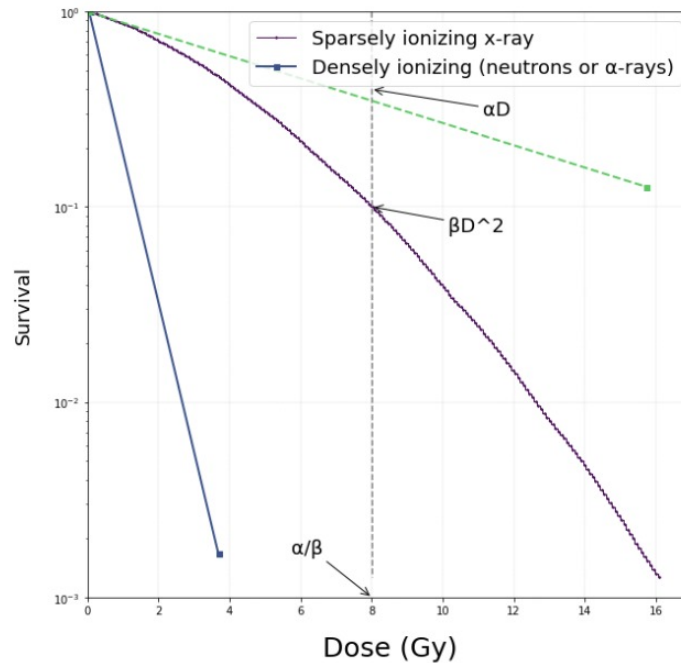


Figura 5.4: Los datos experimentales se ajustan a una función lineal cuadrática. Hay dos componentes de la muerte celular: uno es proporcional a la dosis ( $\alpha D$ ); el otro es proporcional al cuadrado de la dosis ( $\beta D^2$ ). La dosis a la que los componentes lineal y cuadrático son iguales es la relación  $\frac{\alpha}{\beta}$ .

Figura adaptada de [82]

La RBE no es un valor constante, depende de varios parámetros, tanto físicos como biológicos. Los parámetros físicos que intervienen son el tipo de partícula y la energía del haz pues a mayor  $Z$  mayor densidad de ionización y a mayor energía, el diámetro del haz será mayor, con esto la transferencia lineal de energía disminuye y a su vez la densidad de ionización, por lo cual, para incrementar el RBE, se debe aumentar el número atómico o disminuir la energía del haz. Por otro lado se encuentran los parámetros biológicos, estos son: el tipo de célula blanco (ya que diferirá entre tipos de células su capacidad de reparación), el fraccionamiento de la dosis (cuanto menor sea el tiempo entre los haces inyectados menor será el tiempo que el ADN disponga para la reparación por tanto el RBE aumenta), el estado de oxigenación de la región a irradiar.

### 5.8. Factor de Mejora de Oxígeno

El factor de mejora de oxígeno (OER) radiobiológicamente se refiere a la mejora del efecto rehabilitador o perjudicial de la radiación ionizante debido a la presencia de oxígeno [85], el cual es mas notable cuando las células se exponen a una dosis de radiación ionizante.

El OER se define como la relación entre las dosis de radiación requerida para un efecto durante la falta de oxígeno y la necesaria para causar el mismo efecto biológico en presencia de oxígeno (dosis de radiación en aire), como se muestra en la ecuación 11. Esto puede dar lugar a valores numéricos variables en función del efecto biológico elegido, es independiente de la dosis absorbida y siempre es mayor a 1, para radiaciones de bajo LET es máximo y varía entre 2 y 4 , como los rayos X, las partículas beta y los rayos gamma, mientras que para las radiaciones de alto LET es de 1, como las partículas alfa de baja energía. Además, los OER pueden presentarse en términos de entornos hiperóxicos y/o con una línea de base de oxígeno alterada, lo que complica la importancia de este valor.

$$OER = \frac{Dosis\ Aplicada\ a\ tejido\ hipoxico}{Dosis\ de\ radiación\ en\ aire} \tag{11}$$

Los OER máximos dependen principalmente del LET de la radiación. La radiación con mayor LET y mayor RBE tiene un OER más bajo en los tejidos celulares [86].

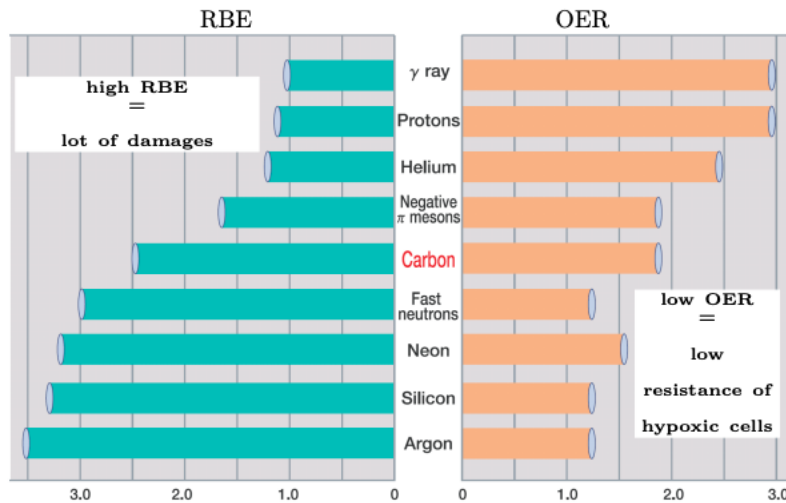


Figura 5.5: Relación entre el RBE (izquierda) y el OER (derecha) para diferentes tipos de partículas. Se observa que con iones de Carbono los dos parámetros biológicos poseen valores intermedios, sin embargo, si se aumenta el número atómico la ventajas de un parámetro frente al otro aumentan levemente.

Gráfica tomada de [87]

### 5.9. Transferencia Lineal de Energía (LET)

Cuando las radiaciones ionizantes atraviesan la materia, pierden energía gradualmente a través de varios procesos de interacción a lo largo de su camino. Para un núcleo absorbente particular, la tasa de pérdida de energía depende de la energía misma, del tipo de radiación (Tabla 5.3) y de la densidad del material. La densidad de la deposición de energía en un material se llama Transferencia Lineal de energía [75] (LET) por sus siglas en inglés, es una

cantidad promedio porque a nivel microscópico la energía por unidad de longitud de una trayectoria varía en un rango amplio [88]. La unidad típicamente usada es el kilo-electrón voltio por micrómetro ( $\frac{keV}{\mu m}$ ).

Transferencia de energía lineal por radiación	
Tipo de Radiación	LET [KeV/ $\mu$ m]
Rayos $\gamma$ Co-60	0.2
Rayos X 250 kVp	2
Protones 10 MeV	4.7
Protones 10 MeV	0.5
Neutrones 14 MeV	12
Partículas $\alpha$ 2.5 MeV	166
Iones de Fe 2 GeV	1000

Tabla 5.3: Valores de LET para distintos tipos de radiación.

El LET indica la calidad de diferentes tipos de radiación y es importante porque el efecto biológico de una radiación (su eficacia biológica relativa, RBE) depende de su LET promedio. Las partículas cargadas generalmente tienen un LET más alto que los rayos X y  $\gamma$  debido a su mayor deposición de energía a lo largo de la trayectoria.

Las radiaciones se clasifican en radiaciones de baja y alta LET, por ejemplo los rayos X y  $\gamma$  son radiaciones LET bajas debido a sus escasas ionizaciones caso contrario de los neutrones y partículas  $\alpha$  (ver tabla 5.3).

En el caso de BNCT, un blanco de  $^{10}\text{B}$  se dispone en el tumor y posteriormente se realiza el bombardeo de neutrones térmicos o epitérmicos para producir una radiación altamente localizada tras una reacción de activación neutrónica. Es posible irradiar selectivamente el tumor y las células tumorales infiltrantes asociadas con grandes dosis únicas de radiación de alto LET sin afectar a las células normales adyacentes. Como tal, esta terapia tiene el potencial de focalizar selectivamente la radiación de alta transferencia lineal de energía al tumor con preservación del tejido normal y además de entregar radiación de alto LET a células individuales o sitios micrometastásicos [76].

## 5.10. Producción de neutrones

Al bombardear blancos metálicos de berilio (Be) con partículas alfa ( $\alpha$ ), Chadwick detectó la emisión de una radiación de muy alta energía, similar a los rayos  $\gamma$ , él demostró que estas partículas no respondían a los campos eléctricos por lo cual concluyó que son partículas sin carga eléctrica, de masa similar a la del protón, de este modo descubrió el neutrón propuesto por Rutherford.

Los neutrones no pueden crearse de manera natural debido a su corta vida, por lo cual su producción se realiza de manera artificial [89], ya sea por medio de reacciones nucleares o con ayuda de aceleradores de partículas. Hay una variedad de reacciones por las cuales se pueden conseguir estas partículas, en cada una de ellas hay un núcleo blanco, el cual se encuentra excitado con la suma de la energía de enlace y la energía cinética de los proyectiles, formados primero por el bombardeo de núcleos blancos de partículas alfas, protones, deuterones o rayos  $\gamma$ . Si la energía de unión es más grande que la de enlace de el último neutrón en el núcleo compuesto, entonces se puede emitir fácilmente un neutrón [90].

## 6. Simulación

### 6.1. Geant4

Es preciso señalar que Geant4 es una herramienta que permite simular la interacción de la radiación con la materia con método Montecarlo, está basado en la programación orientada a objetos y su uso es con lenguaje de programación C++. La decisión de utilizar un enfoque orientado a objetos se tomó en la concepción del proyecto y permitió una estructura modular que podría dividir los tópicos del trabajo de simulación en pequeños grupos durante el desarrollo, a fin de obtener un proceso de diseño más eficiente.

El conjunto de herramientas y las bibliotecas estándar incorporadas en GEANT4 contienen una inmensa colección de objetos, materiales y características a disposición de los usuarios. Cada uno de éstos se puede llamar, definir e implementar según las especificaciones que el usuario busque a fin de cumplir con los requisitos del problema. Este enfoque también brinda la flexibilidad de realizar desarrollos en el conjunto de herramientas, según sea necesario, como son las herramientas de análisis de datos. Después de las pruebas de validación adecuadas, esos desarrollos pueden incluirse en la versión estándar en una actualización posterior. Así, en el presente trabajo se usará la versión 10.5.1 de Geant4.

#### 6.1.1. Método Montecarlo

El método montecarlo es una alternativa para solucionar problemas de transporte de la radiación en la materia que permite la resolución de problemas en los que hay presencia de variables aleatorias [91] con un amplio conjunto de métodos numéricos que proporciona soluciones aproximadas a problemas matemáticos complejos modelados basándose en el conocimiento previo de las probabilidades de ocurrencia de los diferentes procesos involucrados en los modelos físicos.

La técnica de Montecarlo se utiliza en diversos aspectos relacionados con la física médica debido a que su principal característica es que permite las soluciones en medios finitos y heterogéneos, por ejemplo, con el cálculo de dosis en radioterapia, la protección radiológica de pacientes y personal ocupacionalmente expuesto, en el diseño de centelladores, la caracterización de las fuentes y detectores empleados, entre otras [92]. En los diferentes campos se utiliza principalmente para simular la historia de una partícula fuente y de todas las partículas secundarias generadas por el proceso de interacción en un medio material. Dicha historia viene determinada por la geometría y composición del medio, el estado inicial de la partícula, su tipo, posición y ángulos de incidencia y energía, y la selección de diferentes tipos de procesos físicos que esa partícula pueda sufrir en función de la distribución de probabilidad que domina cada proceso.

### 6.1.2. Esquema de simulación Geant4

A partir del diseño original como paquete de simulación para el transporte e interacción de partículas a través de la materia, GEANT4 se divide en los siguientes dominios claves en la simulación [93]:

1. Geometría y materiales.
2. Interacción de partículas en la materia.
3. Gestión de seguimiento.
4. Digitalización y gestión de visitas.
5. Gestión de eventos y recorridos.
6. Visualización.
7. Interfaz de usuario.

## 6.2. Interfaz de usuario

La interfaz de usuario se puede considerar el más importante de los anteriores dominios, en virtud de que por medio de éste el usuario interactúa con GEANT4, de manera que las características de los otros seis se pueden juntar para construir y ejecutar una simulación. La interfaz de usuario básica proporciona ocho (8) clases, dos (2) inicializaciones de usuario y seis (6) acciones de usuario [94], con el objetivo de usarse en la construcción de una simulación.

Así mismo, la estructura de archivos de una simulación GEANT4 se muestra en la figura 6.1 comenzando con la carpeta principal de simulación (GEANT4Bnct) que contiene el archivo ejecutable (Bnct.cc), el archivo make (GNUmakefile) y las macros que se utilizarán en la simulación (vis.mac), la carpeta de encabezado (include) y la carpeta de origen (src). Cada una de las clases utilizadas en una simulación de GEANT4 se compone de un encabezado (GEANT4Bnct/include/ \*.hh) y un archivo fuente (GEANT4Bnct/src/\*.cc) en el que las declaraciones y los identificadores pueden ser llamados e implementados desde las bibliotecas. Tres (3) de las clases de interfaz de usuario son obligatorias para crear una simulación funcional y no poseen opciones predeterminadas, ya que todos los componentes deben ser especificados por los usuarios [93].

- Detector Construction
- Lista de física
- Primary Generator Action

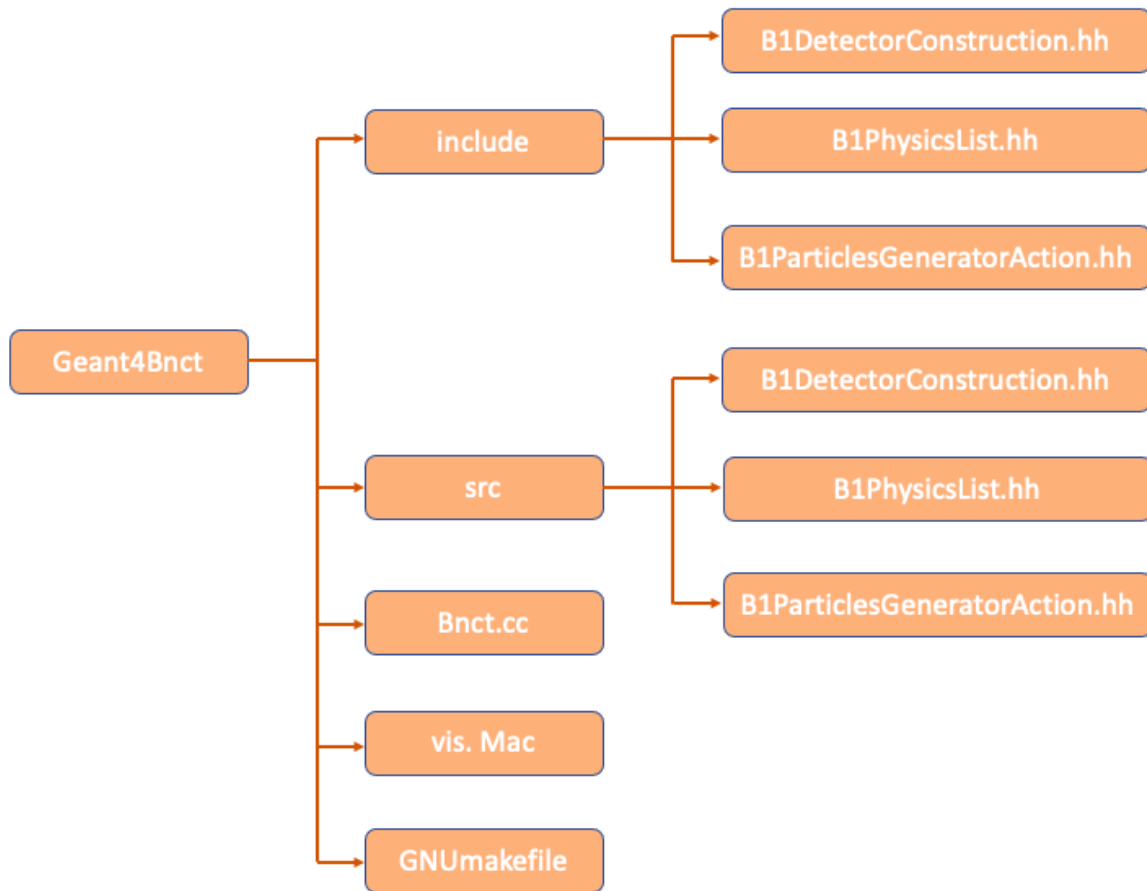


Figura 6.1: Ejemplo de estructura de clases de implementación para el ejemplo B1 en GEANT4.

Cabe decir que las otras cinco (5) clases son opcionales y se pueden utilizar para mejorar la simulación, como reducir el tiempo de ejecución o incluir funciones avanzadas según los requisitos del proyecto. Para estas clases existen configuraciones predeterminadas, pero se pueden modificar fácilmente [93] por el usuario:

- User Run Action
- User Event Action
- User Stacking Action
- User Tracking Action
- User Stepping Action

Además, existen funciones, parámetros y características que son propias de la simulación y fundamentales para el desarrollo de la misma, estas son:

- Especificar el tipo de partículas del haz primario.
- Identificar los procesos que sufre la partícula al interactuar con el medio, es decir, se reconoce la física.

- Elegir el modelo que describe cada proceso. Para ello se emplean listas de física predefinidas, o también es posible construirlas.
- Definir materiales del medio y construir su geometría.
- Asignar materiales a los componentes de la geometría.
- Definir los componentes sensibles del detector.
- Modelar la respuesta de los detectores.
- Generar eventos primarios.
- Se simula el transporte de partículas primarias a través del sistema y la producción de partículas secundarias, mediante su interacción con la materia.
- Almacenar datos del evento para su posterior análisis.

### 6.2.1. Lista de física

La lista de física en Geant4 es una clase de inicialización obligatoria y es el lugar para especificar los procesos físicos requeridos por, o de interés en la simulación. Las bibliotecas estándar de Geant4 contienen la mayoría de los desarrollos físicos relevantes y que son más frecuentes, así como los datos de secciones transversales de reacción actualizados, también hay varias bibliotecas adicionales que atienden procedimientos más especializados [95].

La física de la simulación realizada, Neutron\_Capture, se construyó a partir de los procesos electromagnéticos estándar para bajas energías y procesos de dispersión de hadrones que se encuentran incluidos en QGSP\_BIC\_HP, una de las listas de física predefinidas de Geant4 que brinda información sobre los procesos hadrónicos de pérdida de energía por procesos físicos relevantes en la BNCT como lo son las colisiones elásticas, inelásticas de neutrones y los subproductos de partículas alfa de los iones. En la tabla 6.1 se presenta la descripción general de los módulos y procesos incluidos.

Módulo de física	Descripción
G4EmStandardPhysics	Física de procesos electromagnéticos a bajas energías, se incluyen: G4PhotoElectricEffect, G4ComptonScattering, G4GammaConversion, G4eCoulombScatteringModel, G4hIonisation, G4UAtomicDeexcitation.
G4EmExtraPhysics	Física de radiación de sincrotrón y procesos gamma-nuclear
G4HadronElasticPhysicsHP	Física de procesos de dispersión elástica de hadrones (opción de alta precisión).
HadronPhysicsQGSP_BIC_HP	Física que controla procesos relacionados con la interacción de neutrones lentos.
G4StoppingPhysics	Física de la captura nuclear de partículas negativas en reposo.
G4IonPhysics	Física de la interacción de partículas alfa y otros iones ligeros con los núcleos del material blanco

Tabla 6.1: Módulos de física y procesos incluidos en la lista predefinida de geant4 QGSP\_BIC\_HP

### 6.2.2. Evento primario

El generador principal se utiliza para configurar los parámetros de las partículas incidentes de un evento primario. GEANT4 tiene dos métodos de generación de partículas incidentes, la fuente de partículas general y el cañón de partículas.

En ese sentido, el cañón de partículas es el método más adecuado para las aplicaciones típicas de GEANT4. [95] En este caso, la fuente es análoga a un modelo basado en un acelerador, es decir, varias partículas (especificadas) incidentes, se disparan uniformemente desde un punto, como fuente de creación de un haz en un momento dado [93].

Por su parte, la fuente de partículas general, el más complejo de los dos métodos a implementar, tiene configuraciones más sofisticadas que se pueden aplicar a las partículas incidentes, como el espectro y la distribución angular. Cada una de estas características tiene varias opciones predefinidas, así como la opción de ser descrita arbitrariamente por el usuario. La fuente general también permite el uso de múltiples fuentes dentro de la misma geometría [93]. Las coordenadas de la fuente del incidente las define el usuario con respecto al centro del volumen mundo.

Ambos tipos de fuentes fueron usadas en la simulación, en la tabla 6.2 se presenta la asignación de fuente para cada tópico del trabajo.

<b>Tópico</b>	<b>Origen de la Fuente</b>
Validación	Espectro de neutrones de la Universidad de Washington publicado en [96].
Variación de concentraciones	Haz mono-energético constante de neutrones de 10 keV
Variación de energías	Haz mono-energético con variación en el espectro de los neutrones térmicos, epitérmicos y rápidos.
Simulación BNCT reactor	Espectro energético del reactor IAN-R1, del servicio geológico colombiano.

Tabla 6.2: Descripción de la fuente usada según el tópico del proyecto

### 6.3. Simulaciones realizadas

En el desarrollo de este trabajo se realizaron 3 simulaciones, por medio de las cuales se calculó la dosis absorbida en cada una, con un fin específico que se describe con detalle en los capítulos 7.1, 8, 9.1 y 10.2.

En la tabla 6.3 se da a conocer los nombres y las abreviaturas para cada simulación según el capítulo referente, este dato se usará en lo que continúa del trabajo.

Capítulo	Nombre de la simulación
Capítulos 7.1 y 8	Neutron.Capture1 (NC1)
Capítulo 9.1	Neutron.Capture2 (NC2)
Capítulo 10.2	Neutron.Capture3 (NC3)

Tabla 6.3: Nombres de las simulaciones usadas en el desarrollo de este trabajo.

Con la simulación NC1, se valida la confiabilidad de la simulación Montecarlo y la lista de física usada, adicionalmente esta permite evaluar el comportamiento de la dosis a profundidad variando energía y concentración de  $^{10}\text{B}$ . La simulación NC2, evalúa el depósito de dosis con variación de profundidad del blanco; por último la NC3 permite observar mediante herramientas computacionales una simulación de aplicación clínica de la BNCT.

## 6.4. Obtención de la dosis en Geant4

Durante el desarrollo de este trabajo, se usaron dos métodos de obtención de datos de dosis, estos son:

### 6.4.1. Acumuladores de energía depositada

Con este método se busca acumular la energía depositada en una función, *GetTotalEnergyDeposit()*, esta energía es recolectada paso a paso en el *SteppingAction* y acumulada evento por evento en el *EventAction*. Al final de cada evento, el valor acumulado en *EventAction* se agrega al *RunAction* y se suma durante toda la ejecución de la simulación.

La energía total depositada en el volumen sensible se calcula en *SteppingAction :: UserSteppingAction()* y se imprime junto con la información de los productos de la reacción nuclear de captura neutrónica (partículas alfa  $^4\text{He}$ , iones de  $^7\text{Li}$  y rayos gamma). Con el fin de saber cuál es la contribución de dosis de éstos con respecto al total de dosis depositada y generada por todas las interacciones involucradas en el proceso. Entonces la energía total depositada (edep) es acumulada en una variable y luego la dividen entre la masa del volumen blanco.

Finalmente, con el objetivo de analizar los datos en la herramienta ROOT, creamos histogramas asociados, en el caso de este trabajo, histograma de energía depositada y datos de depósito de dosis a profundidad, esto en *RunAction::CreateHistos()*

### 6.4.2. Scoring Mesh

El objetivo del *scoring* es extraer información útil de la simulación teniendo en cuenta la geometría, la física y la generación de la track primario.

Los *scoring* basados en comandos ofrecen un *scoring mesh* incorporado y marcadores, básicamente es una malla sobre la cual se mide una cantidad física objetivo, las más comunes son la dosis, flujo, etc.

Para definir un *scoring mesh*, se debe especificar lo siguiente:

- Forma y nombre de la malla de puntuación 3D : Caja o malla cilíndrica

- Tamaño de la malla o *scoring mesh*. El tamaño de la malla debe especificarse como “medio ancho” similar al argumento de G4Box.
- Número de bins para cada eje.
- Opcionalmente, posición y rotación de la malla. Si no se especifica, la malla se coloca en el centro del volumen madre sin rotación

## *7. Validación de la Simulación Geant4*

La validación de la simulación es realizada con el fin de verificar la precisión de los datos adquiridos con un modelo real, logrando así justificar el modelo computarizado, la simulación realizada para la validación será conocida como la NC1.

La simulación se validó de la siguiente manera:

1. Se verifica que la lista de física usada tuviera los módulos necesarios para el estudio de la física relevante en los procesos.
2. Se realiza el estudio del artículo “Caracterización de la reacción nuclear de la terapia de captura neutrónica por Boro (BNCT) por medio de Geant4” [64] éste tiene como punto central de estudio la misma reacción nuclear de este caso. Allí se usó la lista de física implementada en este trabajo, el análisis de los resultados obtenidos en [64] son congruentes con los datos mencionados en la literatura, lo cual nos verifica que la lista implementada funciona y da resultados confiables.
3. Se compara los resultados obtenido en la simulación con datos experimentales de la Universidad de Washington y datos obtenidos con el reactor LVR-15.

Una vez realizado los puntos 1 y 2 se procede a confrontar los datos simulados con los experimentales publicados en [97], donde se desarrolló un blanco para mejorar el rendimiento de la instalación de radioterapia de neutrones basada en el haz de protones del ciclotrón de la Universidad de Washington. El espectro producido por este nuevo blanco es el usado para la validación de la simulación NC1.

Con el fin de validar y realizar una verificación adecuada de la simulación se usan dos espectros, el primero es un espectro de neutrones rápidos derivado de un ciclotrón, y el segundo es un espectro de neutrones térmicos de un reactor nuclear.

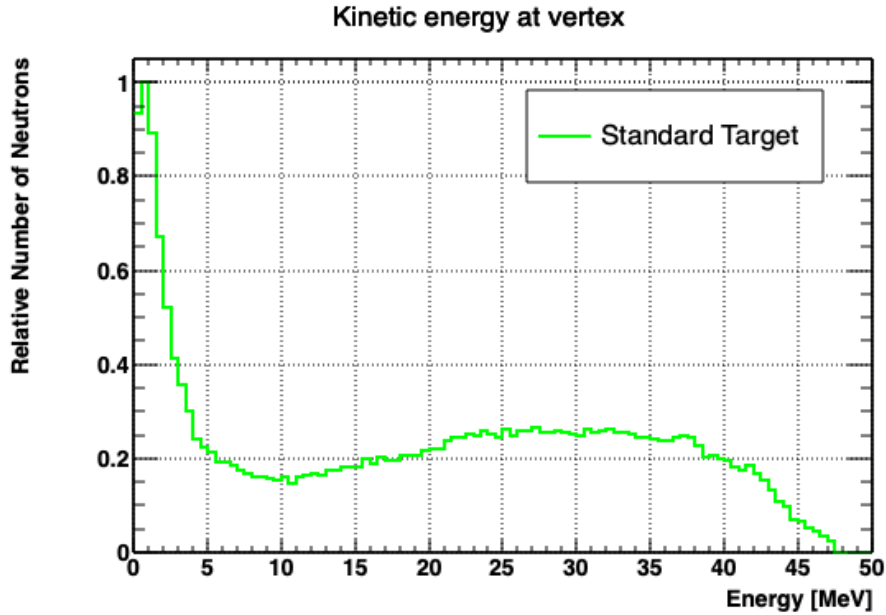


Figura 7.1: Espectro de neutrones usado para la instalación de terapia de neutrones rápidos de la Universidad de Washington producido por un objetivo estándar.

Datos tomados de [97].

En el primer caso, el espectro de neutrones producido por el ciclotrón de la Universidad de Washington (ver figura 7.1), que se encuentra publicado en [97], se utilizó para modelar el haz en el trabajo actual. El motivo principal para elegir éste, es porque posee un componente de neutrones rápidos más alto que los haces de epitérmicos; en esta etapa inicial de simulación, el propósito fue desarrollar un modelo computacional y validarlo con base en procesos físicos, ante los resultados experimentales que han sido publicados. Así mismo, el estudio de Nigg [97] proporciona sus datos en términos de dosis absoluta y total de boro frente a la profundidad del maniquí, lo que permitió derivar los PDD normalizados a la dosis máxima para lograr la correcta validación.

En el segundo caso, se usó el espectro del haz de neutrones para BNCT en el aire del reactor de investigación LVR-15 (ver figura 7.2), ubicado en República Checa, que contiene una proporción significativamente mayor de neutrones térmicos y epitérmicos en comparación con los del espectro producido por el ciclotrón de la Universidad de Washington [98]. Estos datos fueron publicados en términos de tasa de fluencia de neutrones  $[\frac{n}{cm^2s}]$  respecto a la energía, se utilizaron para calcular el número relativo de neutrones [96].

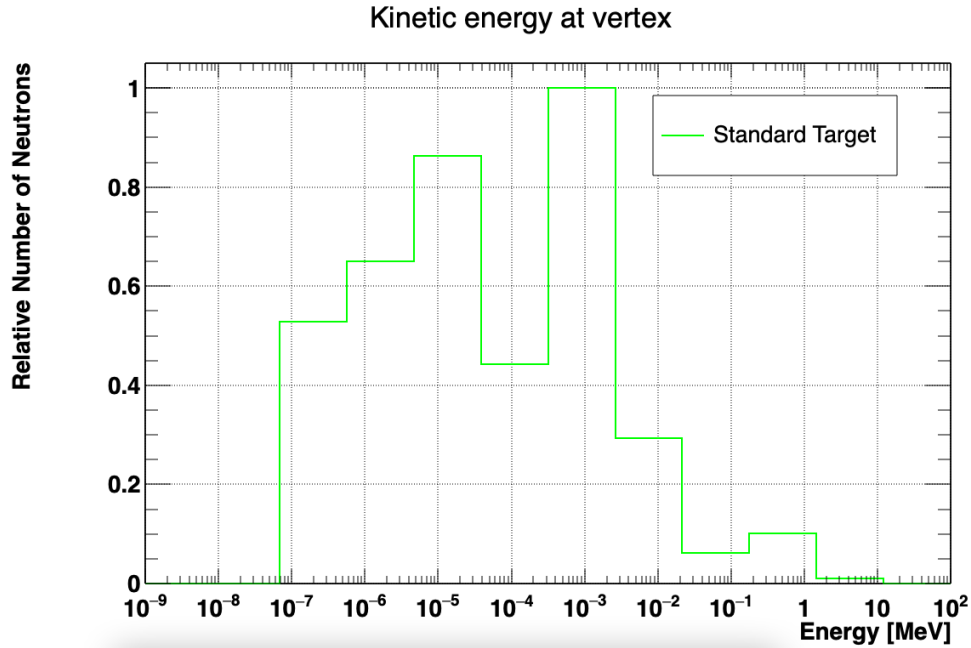


Figura 7.2: Espectro del haz de neutrones térmicos y epitérmicos para BNCT del reactor de investigación LVR-15, cuyo flujo de neutrones es  $10^{14} [\frac{n}{cm^2s}]$ . Datos tomados de [96].

## 7.1. Descripción de la geometría del maniquí usado

En Geant4 existe un punto de referencia global utilizado en la simulación, llamado volumen madre, en él se incluye todo el espacio tridimensional que el modelo debe considerar, en su centro se encuentra el sistema de referencia cartesiano. Es ahí donde se realiza la geometría en estudio o volumen de interés.

En particular, la simulación descrita está constituida por elementos y materiales compuestos. En este caso el material compuesto,  $^{10}\text{B} + \text{Agua}$ , fue definido por su composición atómica, la cual fue dada por su fórmula química, fracción de peso y densidad.

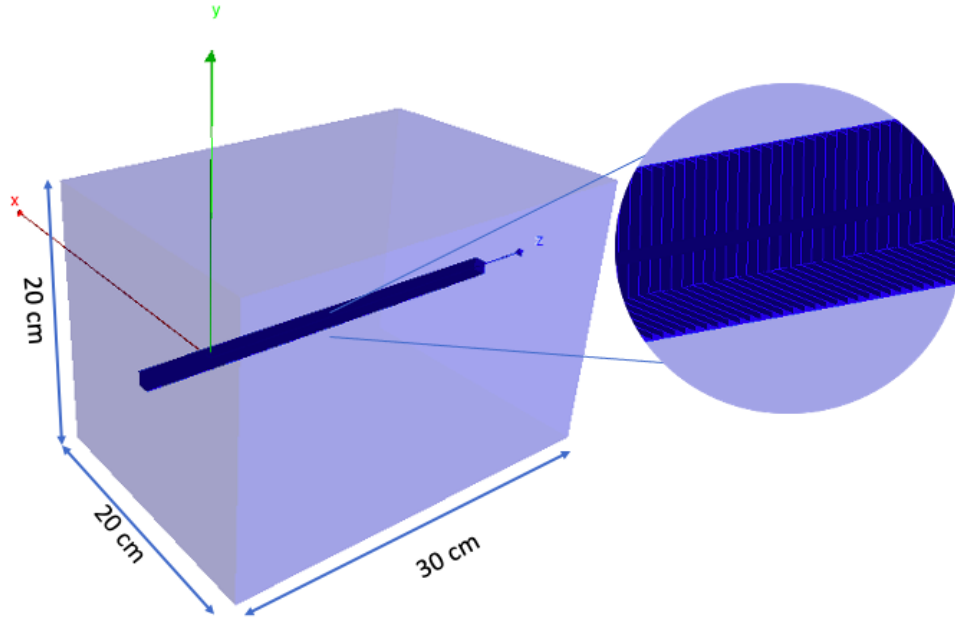


Figura 7.3: Geometría utilizada en la simulación, consiste en un maniquí de  $20 \times 20 \times 30$  [cm<sup>3</sup>], cuyo eje central contiene un volumen sensible o blanco, indicado en la figura azul, de  $1 \times 1 \times 30$  [cm<sup>3</sup>] con 300 divisiones a lo largo del eje z. El material, tanto del maniquí como del volumen sensible es agua y <sup>10</sup>B homogéneamente distribuido.

En la validación de la técnica se usó un maniquí de dimensiones  $20 \times 20 \times 30$  cm<sup>3</sup> de agua, que contiene una concentración uniforme de  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  de <sup>10</sup>B escogida, a fin de replicar el material del maniquí usado en la configuración experimental de Nigg [97]. En su centro se encuentra una región sensible a lo largo del eje del haz, dividido en 300 vóxeles de  $1 \text{ mm}^3$ , ver figura 7.3. Este maniquí en su totalidad representa un tumor, es así como se logra observar el comportamiento de la interacción radiación materia desde el momento en el que el haz lo penetra, médicamente la lesión será la que contiene la concentración de <sup>10</sup>B necesaria para cada caso.

## 7.2. Configuración de haz y procesos físicos

El espectro del haz de neutrones se conforma utilizando la fuente de partículas generales (GPS) Geant4 como generador de radiación primaria. El GPS es bastante flexible pues permite la implementación de fuentes complejas, concretamente haces polienergéticos, de manera relativamente simple. Se reprodujo el espectro de neutrones de la Universidad de Washington. De esta forma se modeló un haz cónico de sección transversal circular de 5 cm de radio, con una distancia de 150 cm entre la fuente y la superficie (SSD), distribuido homogéneamente (ver figura 7.4).

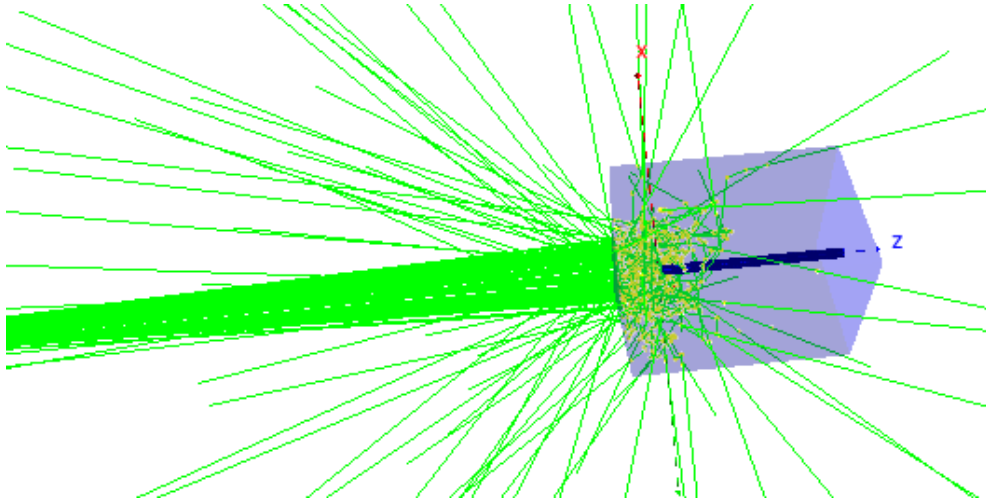


Figura 7.4: Distribución en el espacio del maniquí y el haz. Se irradia con un haz de neutrones térmicos y epitérmicos proveniente del ciclotrón de la Universidad de Washington (Fig. 7.1) y del reactor LVR-15 (Fig. 7.2)

Debido al uso de neutrones térmicos en el proceso de toda la simulación, se implementó la lista de física definida en Geant4 como *quark gluon string precompound binary cascade high precision neutron (QGSP\_BIC\_HP* la cual fue usada a lo largo del trabajo presentado). Se usó la técnica del detector sensible para adquirir la dosis en el plano medio (ubicación de la región sensible), este detector tiene dimensiones de  $1 \times 1 \times 30 \text{ cm}^3$  y fue dividido en 300 partes iguales en dirección del eje z.

Así mismo, las partículas de  ${}^7\text{Li}$  y las partículas alfa provenientes de la captura neutrónica con boro ( ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$ ); las gammas resultantes de la reacción de captura de neutrones ( ${}^1\text{H}(n,\gamma){}^2\text{H}$ ) y las demás partículas resultantes se mantuvieron en el proceso de la simulación, con el objetivo de saber cuál es su verdadera contribución tanto con neutrones rápidos como con térmicos.

En ese sentido, la trayectoria de una partícula se elimina si desaparece como resultado de una desintegración, de un proceso de dispersión inelástica (como es el caso de la fisión y las reacciones nucleares), o por su pérdida total de energía cinética. Por lo tanto, para calcular la deposición de energía se debe definir un tamaño de paso máximo, el cual se supone que debe ser más pequeño que el volumen sensible [99]. Con la intención de conseguir y diferenciar los componentes principales que aportan dosis, el tamaño máximo del paso se fijó en  $4 \mu\text{m}$ , correspondiente al rango mínimo alcanzado de los núcleos alfa y  ${}^7\text{Li}$ , a pesar de que se utilizaron vóxeles de 1 mm de espesor. De tal forma que para realizar esta validación se irradia con un haz de 8 millones (cantidad de eventos) de neutrones incidentes.

### 7.3. Cálculo de la dosis absorbida en la Simulación Neutron\_Capture1 (N1)

La dosis de radiación es una cantidad que se puede describir por medio de la energía depositada en un volumen de cierta masa. Es por ello que se usa un acumulador de energía depositada y con la masa de un volumen sensible se puede obtener la dosis absorbida en el

medio.

En las simulaciones N1 la energía depositada se recolecta paso a paso en un volumen sensible, detallado en la sección 7.1, en el `SteppingAction`; además se acumula evento por evento en el `EventAction`.

Al final de cada evento, el valor acumulado en `EventAction` se agrega al `RunAction` y se suma durante toda la ejecución de la simulación.

La energía total depositada en el volumen sensible se calcula en `SteppingAction :: UserSteppingAction()` y se imprime junto con la información de los productos de la reacción nuclear de captura neutrónica (partículas alfa  $^4\text{He}$ , iones de  $^7\text{Li}$  y rayos gamma). Con el fin de saber cuál es la contribución de dosis de éstos con respecto al total de dosis depositada y generada por todas las interacciones involucradas en el proceso. Entonces la energía total depositada (edep) es acumulada en una variable y luego la dividen entre la masa del volumen blanco.

Para calcular la dosis absorbida en unidades de Gray (Joule/Kg), se parte del valor obtenido de la energía entregada por evento en el volumen sensible; la energía se encuentra en unidades de MeV, por lo cual, primero se realiza la conversión a unidades de Joules, a través de la siguiente equivalencia:

$$1eV = 1,602210^{19} J \quad (1)$$

Luego de tener la energía en términos de Joules, ésta se divide entre la masa del volumen sensible; de forma que en este caso el volumen escogido es segmentado en láminas de  $0.1 \text{ cm}^3$  y  $0.26 \text{ g}$ . Así mismo, con el propósito de observar el comportamiento de la dosis en profundidad de la BNCT, se mide la energía depositada en cada lámina obteniendo como resultado las curvas de porcentaje de dosis a profundidad.

## 7.4. Resultados

La figura 7.5 muestra una comparación de la dosis absorbida calculada por Geant4, la cual se obtuvo en el trabajo actual, con los datos medidos del estudio de Nigg [97] para neutrones rápidos. Es conveniente indicar que se observa la dosis absorbida total relativa como una función de la profundidad en el maniquí, donde se encontró que el error cuadrático medio entre las dosis calculadas y los datos medidos experimentalmente a diferentes profundidades es de 0.019. Este valor indica que los datos encontrados están cerca de los valores medidos, cabe señalar que el error relativo medio en la dosis total absorbida fue de 1.98% en este cálculo.

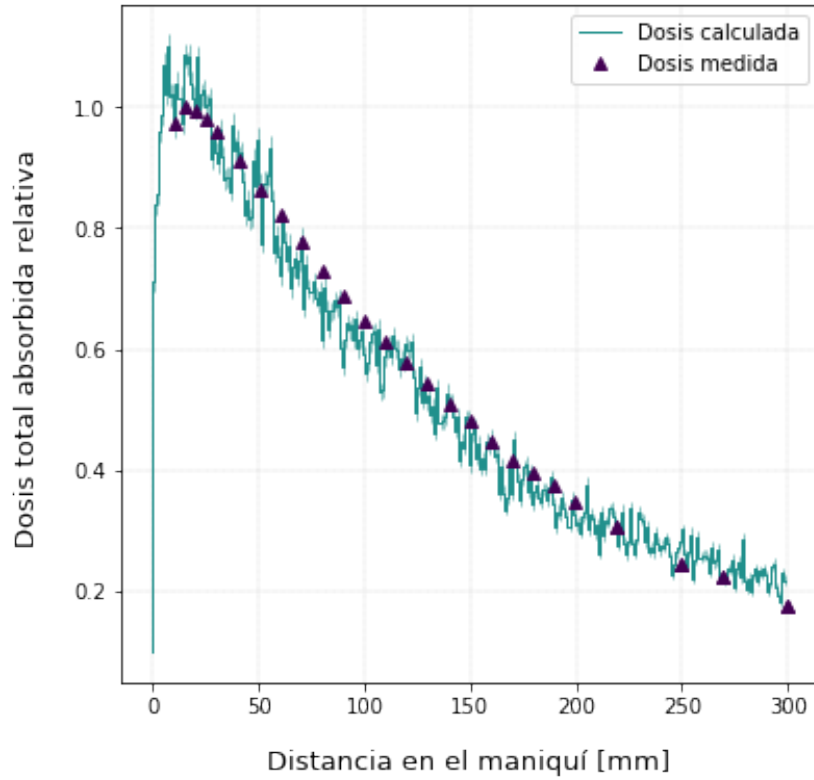


Figura 7.5: Comparación de la dosis total absorbida calculada por Geant4, que se consiguió en el presente estudio. Se identifica una buena coincidencia entre los resultados, esto se corrobora con el error relativo en la dosis total absorbida (1.98 %).

Datos medidos del estudio de Nigg [97] para neutrones rápidos.

La figura 7.6 muestra una comparación de la dosis total absorbida calculada por Geant4, que se obtuvo en el presente trabajo, con los datos calculados en [100] para neutrones térmicos. Como se menciona anteriormente, se examina la dosis absorbida total relativa como una función de la profundidad en el maniquí, de modo que se encontró que el error cuadrático medio entre las dosis calculadas y los datos medidos experimentalmente a diferentes profundidades es de 0.0017. Este valor indica que los datos encontrados están cerca de los valores medidos, así como el error relativo medio en la dosis total absorbida fue de 3.53 % en este cálculo.

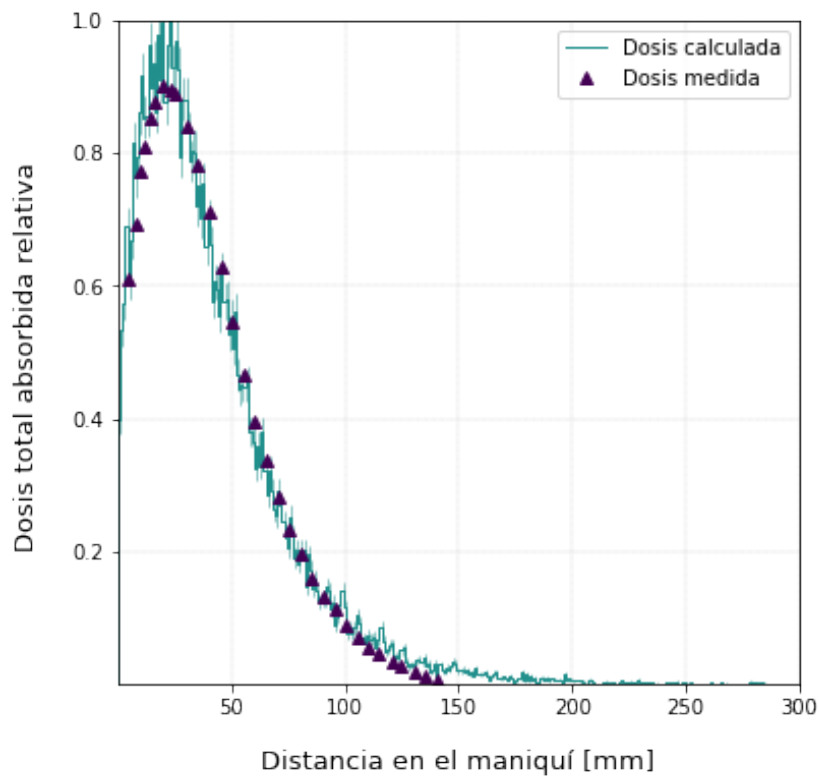


Figura 7.6: Comparación de la dosis total absorbida calculada por Geant4, que se consiguió en el trabajo actual. Se observa una buena coincidencia entre los resultados, de forma que se corrobora con el error relativo en la dosis total absorbida que fue de 3.53 %.

Con los datos estimados por [100] para neutrones térmicos.

## 7.5. Conclusión

Estos resultados demuestran que el modelo desarrollado, y la lista de física seleccionada en particular, modela con precisión las reacciones nucleares correctas para los neutrones incidentes, además de que rastrea adecuadamente las partículas y fragmentos emitidos hasta que se detienen.

## ***8. Caracterización dosimétrica a través de Curvas de Porcentaje de Dosis a Profundidad (PDD)***

La relación de la dosis absorbida por un blanco y su profundidad se define con las curvas de Porcentaje de Dosis a Profundidad (PDD), cuyo calculo se realiza en el eje central. En lo esencial, las PDD dependen de varios parámetros, los más importantes son la profundidad de interés, la energía del haz, el tamaño del campo y la Distancia Fuente Superficie (SSD).

Existen tres puntos relevantes a la hora de evaluar el comportamiento de una curva PDD, los cuales se señalan a continuación:

- Disminuye al aumentar la profundidad, debido a la ley del inverso al cuadrado y a la atenuación del haz de radiación.
- Aumenta proporcionalmente al tamaño del campo de radiación, a causa de un mayor número de fotones primarios y dispersos del medio irradiado.
- Aumenta de forma proporcional a la SSD, porque las variaciones del cuadrado inverso en un intervalo de distancia fijo son más pequeñas a una distancia total grande que a una pequeña.

Es necesario subrayar que este parámetro es muy importante en la radioterapia puesto que estas curvas contienen información de la distribución de energía en el tratamiento del paciente. Por lo cual, en el control de calidad de un acelerador es prioridad ver que el depósito de dosis sea correcto y para realizarlo generalmente se usa un blanco de agua o de acrílico. Esto es posible debido a que en cuanto a dispersión y absorción de la radiación su comportamiento es semejante al tejido humano.

En este capítulo se realizó la caracterización del comportamiento de la dosis a profundidad teniendo en cuenta dos aspectos. El primero cuando se tiene haces monoenergéticos y concentración constante, el segundo se trata de observar el comportamiento de las PDD cuando se tiene un espectro de neutrones y se realiza variación de concentración con la configuración representada en la figura 7.4.

### **8.1. Curvas de PDD para haces monoenergéticos**

Con ayuda de las curvas de PDD con haces monoenergéticos se escoge el espectro más adecuado (el que tenga un gran porcentaje de la dosis total depositada por medio de captura neutrónica), a fin de usarlo durante el desarrollo de este trabajo. Con ello se observa el comportamiento del depósito de dosis dada por la captura neutrónica con boro en diferentes

rangos de energía. Con el propósito de lograr lo anterior se decide realizar la siguiente configuración:

- Se deja el mismo maniquí de la validación de la simulación, mostrado en la figura 7.3.
- Se irradia con un haz monoenergético, realizando un barrido energético (1 meV, 1 eV, 1 keV y 1 MeV).
- La simulación se ejecuta con 20 millones de eventos (cantidad de neutrones provenientes del haz incidente).

## 8.2. Resultados

En la figura 8.1 se muestra el comportamiento de las curvas PDD para haces monoenergéticos, en ella se realiza una comparación de la dosis total depositada y la depositada únicamente por la captura neutrónica de  $^{10}\text{B}$ , usando cuatro (4) haces de 1 meV, 1 eV, 1 keV y 1 MeV. Es notable la fuerte dependencia de la dosis depositada con el tipo de neutrones, como se resume en la tabla 8.1.

<b>Energía</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Dosis máx. depositada [%]</b>
1 meV	Térmicos	97.76
1 eV	Epitérmicos	91.90
1 keV	Epitérmicos	90.85
1 MeV	Rápidos	10.81

Tabla 8.1: Clasificación de los Neutrones empleados en la simulación según su energía, adicionalmente, se muestra cual es el porcentaje de dosis máximo por captura neutrónica respecto a la dosis total de entrega.

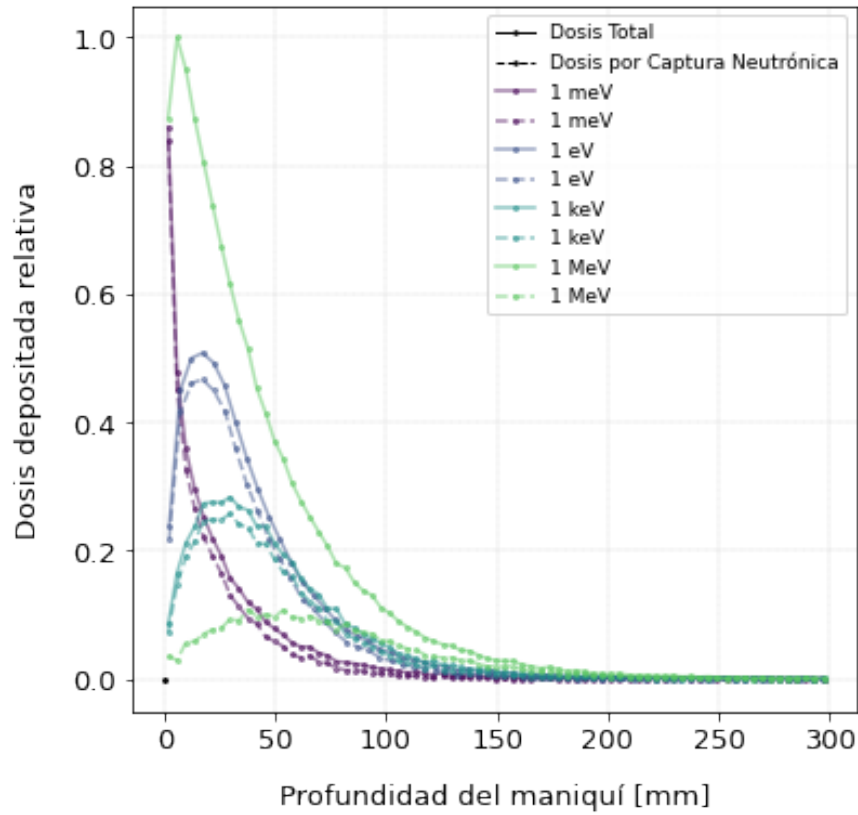


Figura 8.1: Curvas de dosis en profundidad por captura neutrónica (líneas de trazos) y la dosis total depositada por todas las interacciones (línea continua), para haces monoenergéticos. La línea punteada representa la deposición de dosis sólo por la reacción de captura neutrónica, en tanto la línea continua supone la dosis total depositada en términos de la fluencia de neutrones, incluyendo la interacción de neutrones con el agua. Se advierte que para todas las energías la mayor parte de la dosis depositada ( superior a 90 %) se debe a la captura neutrónica, excepto para 1 MeV, ya que este aporte se acerca al 10 %.

Los neutrones térmicos (línea morada) presentan una deposición de energía máxima en la superficie, donde la energía entregada por captura neutrónica en los primeros milímetros es básicamente la energía total depositada. Esta energía empieza con una entrega de dosis máxima desde el momento en que colisiona el blanco, después de cierta profundidad empieza a disminuir, sin embargo, sigue siendo significativa frente a la dosis total.

Por su parte, los neutrones epitérmicos (línea azul) tienen un comportamiento similar, empiezan con un valor hasta llegar a un máximo de dosis depositada. Ahora bien, la contribución en dosis de la captura neutrónica es bastante considerable, más de 90 % de la dosis total. No obstante, se puede ver que a energías bajas la captura neutrónica se presenta en mayor proporción, es por ello que la curva de 1 keV es inferior a la curva de 1 eV.

Finalmente, en los neutrones rápidos (curva verde claro) la energía depositada en la superficie es grande comparada con los otros tipos de neutrones. Sin embargo, al realizar un análisis se revela que la energía depositada por eventos de captura neutrónica es baja respecto al total. Por ello, se deposita dosis altas, pero no se cumple con el objetivo de la creación de partículas secundarias, núcleos de  ${}^7\text{Li}$  y partículas  $\alpha$  que dañen el ADN celular de los tumores, lo anterior es consecuencia de que la sección eficaz del  ${}^{10}\text{B}$  es baja para neutrones

de alta energía.

Por otro lado, si es necesario escoger entre neutrones térmicos y epitérmicos se debe evaluar la profundidad de la lesión a irradiar, pues es notable que para neutrones térmicos la eficiencia en superficie es mejor que los epitérmicos. No obstante, después de aproximadamente un centímetro la situación varía y son los neutrones epitérmicos los que depositan mayor energía por captura neutrónica. Es por ello, que en este trabajo se usó el espectro de neutrones térmicos y epitérmicos del reactor LVR-15, mostrado en el anterior capítulo.

De esta manera se descarta el espectro de neutrones de la Universidad de Washington, porque sus energías son del orden de los MeV, con la figura 8.1 se demuestra que la dosis absorbida tomada de forma experimental y mostrada en la figura 7.5 no es en su mayoría por captura neutrónica, debido a que a energías más altas la captura neutrónica tiende a disminuir.

### 8.3. Curvas de PDD con variación de concentración

Con ayuda de las curvas de PDD con variación de concentración y un haz proveniente del reactor LVR-15, en el rango de neutrones térmicos y epitérmicos, se observa el comportamiento de la deposición de dosis en el tumor al aumentar la concentración y la profundidad. Para ello se decide realizar la siguiente configuración:

- Se deja el maniquí de la validación de la simulación, mostrado en la figura 7.3.
- Se configura una variación de concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua, realizando un barrido por 0, 50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .
- Se irradia con un haz proveniente del espectro del reactor LVR-15 (fig. 7.2).
- La simulación se ejecuta con 35 millones de eventos (cantidad de neutrones provenientes del haz incidente).

### 8.4. Resultados

En la figura 8.2 se muestra el comportamiento de las curvas PDD con el aumento de la concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua. Se identifica una relación evidente de proporcionalidad entre la concentración de  $^{10}\text{B}$  y la dosis depositada. Estas curvas contienen información de la distribución de dosis en el eje central del maniquí dependiendo de la fluencia de neutrones.

En ese sentido se realiza una comparación de la dosis entregada total y la depositada únicamente por el proceso de captura neutrónica usando cuatro concentraciones (50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) de  $^{10}\text{B}$ . Se tiene como referencia la dosis suministrada en ausencia de  $^{10}\text{B}$  y con esto se logra obtener sólo la cedida por la reacción de captura neutrónica, de manera que se evidencia que gran porcentaje de la dosis total depositada está dada por esta reacción.

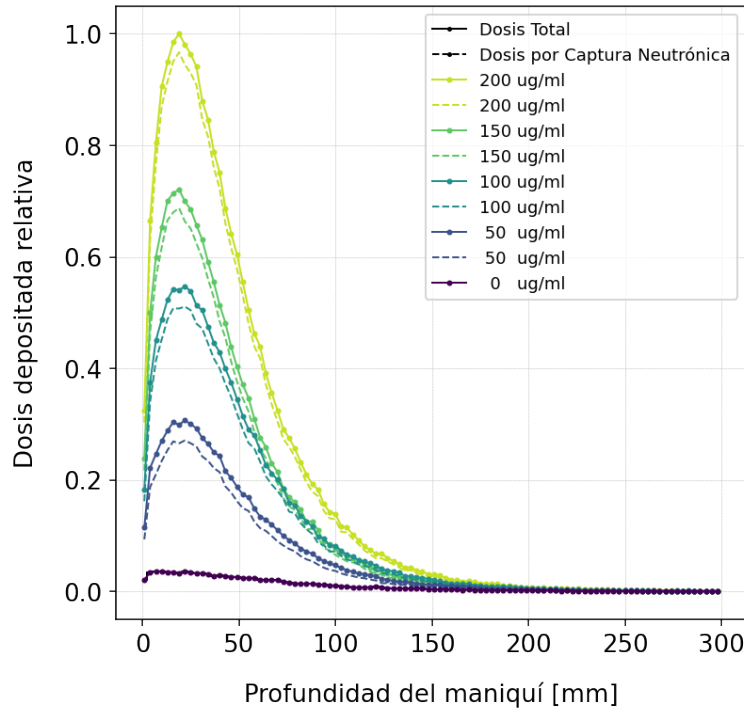


Figura 8.2: Curvas de dosis en profundidad por captura neutrónica (líneas de trazos) y la dosis total depositada por todas las interacciones (línea continua), para el haz del reactor LVR-15 (Fig. 7.2) y con diferentes concentraciones. La línea punteada representa la dosis entregada sólo por la reacción de captura neutrónica; y la línea continua figura la dosis total depositada en términos de la fluencia de neutrones, incluyendo la interacción de neutrones con el agua. Se advierte que para todas las concentraciones usadas la mayor parte de la dosis depositada ( superior a 90 %) es debido a la captura neutrónica.

El Factor de Incremento de Dosis (DEF) a profundidad de radiación que se produjo por la presencia de  $^{10}\text{B}$  es la relación de la dosis absorbida en el tejido enriquecido con  $^{10}\text{B}$  sobre la dosis absorbida en el tejido compuesto sólo por agua. La figura 8.3 muestra el DEF para diferentes concentraciones, éste empieza a aumentar proporcionalmente a la concentración y se nota un comportamiento no uniforme después  $\sim 60$  mm de profundidad debido a que las interacciones de los neutrones de bajas energías son mayores en superficie y empiezan a disminuir con el aumento de la profundidad. Este resultado sustenta el comportamiento obtenido en la figura 8.4 donde se encuentra que el aumento de la dosis depositada no es lineal con la concentración, sino que sigue la forma de la función potencia,  $D = n \cdot C^m$ , con  $n = 71.194$ ,  $m = 0.0585$  y  $C$  la concentración.

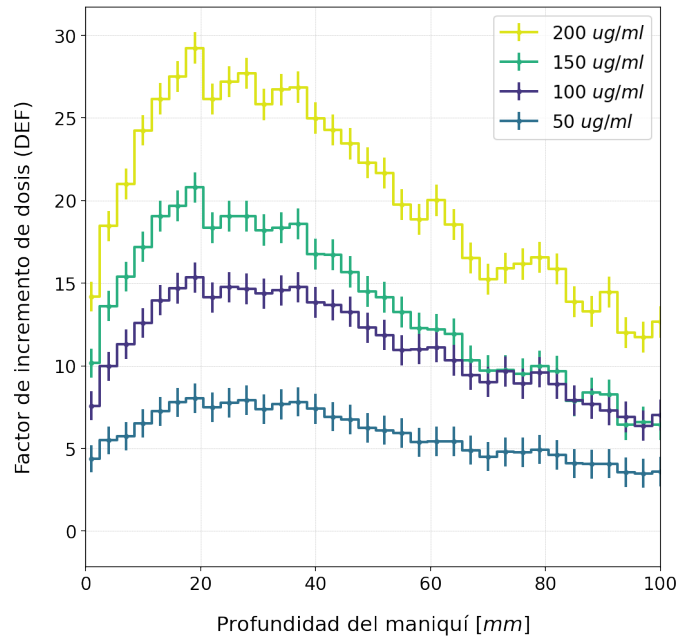


Figura 8.3: Factor de incremento de dosis (DEF) a profundidad para diferentes concentraciones de  $^{10}\text{B}$  en agua. Se ha utilizado el espectro de neutrones térmicos y epitérmicos del reactor LVR-15 (Fig. 7.2).

En la tabla 8.2 se muestra el incremento de dosis por la presencia de  $^{10}\text{B}$ , donde la dosis más baja que se obtuvo por la reacción de captura neutrónica fue la correspondiente a una concentración de  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ , a causa de la proporcionalidad existente entre la dosis y el aumento de la concentración, sin embargo, el DEF es 8.03 veces la dosis en tejido sano, al aumentar la concentración la dosis también lo hace, pero a una tasa diferente, convirtiéndose en un aumento no lineal como se demuestra en la gráfica 8.4. Ello en razón de que para el caso específico de la BNCT, se debe tener presente que a fin de que se produzca la reacción de captura neutrónica, se necesitan tanto neutrones térmicos como átomos de  $^{10}\text{B}$ . Si sólo se aumenta el número de átomos de  $^{10}\text{B}$ , en otras palabras, la concentración, es posible que no se traduzca en un aumento de la cantidad de reacciones de captura a menos que también se incremente la fluencia de neutrones térmicos.

Concentración [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]	DEF	Dosis máxima absorbida [%]
50	8.03	89.16
100	15.34	93.99
150	20.79	95.31
200	29.24	96.64

Tabla 8.2: Factor de incremento de dosis y dosis máxima relativa absorbida con el cambio de la concentración respecto a la ausencia total de  $^{10}\text{B}$ .

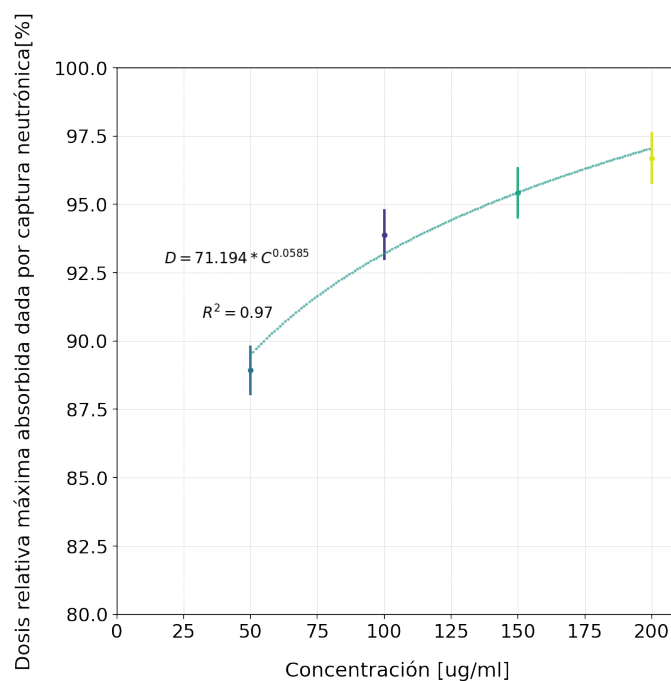


Figura 8.4: Dosis relativa máxima absorbida para cada concentración. Se observa un comportamiento no lineal, empero, existe proporcionalidad entre el aumento de la concentración y la dosis. El ajuste de los datos muestra una dependencia con una potencia  $m = 0.0585$ , con  $R^2 = 0,97$ .

## 9. Distribución de dosis en un maniquí

La evaluación de las distribuciones de dosis permite comprobar la viabilidad de un plan de radioterapia durante su elaboración, En ese sentido, los modelos de haz simple se utilizan como una forma rápida y eficaz de calcular las distribuciones de dosis en un medio irradiado. Por otro lado, como se observó en el apartado 8 se tiene el comportamiento del depósito de dosis en profundidad en una geometría cuyo material es homogéneo. Ahora, para el desarrollo de este capítulo pasamos a una geometría heterogénea donde hay una región sin boro y otra con una concentración variable de boro en agua, esto con el fin de ver cómo es la distribución de dosis en el volumen tumoral.

### 9.1. Descripción de la geometría del maniquí

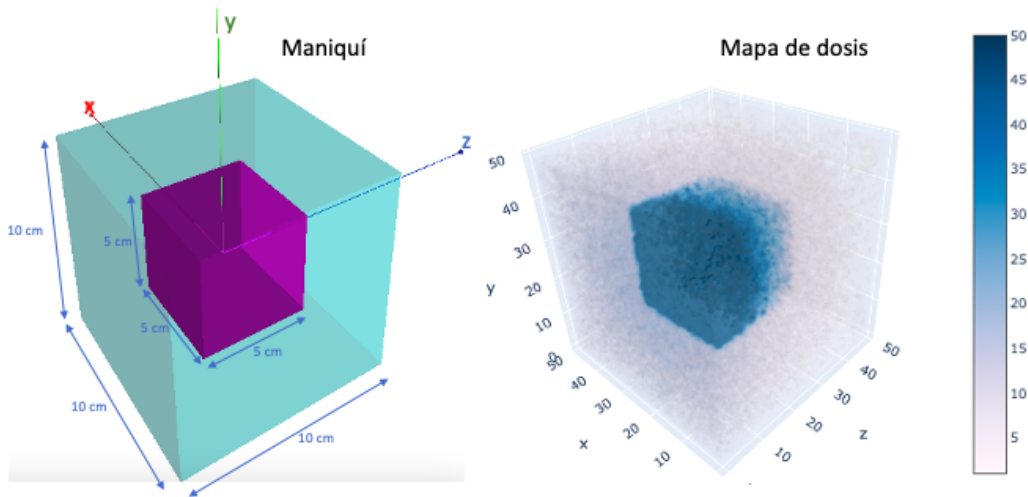


Figura 9.1: Geometría utilizada en la simulación (izquierda), consiste en un maniquí (A) de agua de  $10 \times 10 \times 10$  [ $\text{cm}^3$ ], en su interior contiene un segundo maniquí (maniquí A) (blanco) de  $5 \times 5 \times 5$  [ $\text{cm}^3$ ] de agua y  $^{10}\text{B}$  homogéneamente distribuido. Distribución de dosis en el maniquí (derecha), irradiado con un haz de neutrones térmicos y epitérmicos proveniente del reactor LVR-15 (Fig. 7.2) y con concentración de  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$  de  $^{10}\text{B}$  en agua.

Con el propósito de simular una lesión y de evaluar su distribución de dosis, se realiza un maniquí cúbico cuyo material es heterogéneo, está conformado por dos cubos: el externo y el interno; el primero es de agua, sus dimensiones son  $10 \times 10 \times 10$  [ $\text{cm}^3$ ], adicionalmente tiene 50 vóxeles en los ejes x, y, z ( $50 \times 50 \times 50$  vóxeles) y en cada uno se puede analizar la dosis absorbida; el segundo cubo está inscrito en el primero, sus medidas son  $5 \times 5 \times 5$  [ $\text{cm}^3$ ] (ver figura 9.1), éste es compuesto por una distribución homogénea de agua y una concentración

de  $^{10}\text{B}$ , que simula el tumor. Este maniquí es construido con el propósito de observar la contribución de dosis en cada vóxel y así determinar los perfiles de dosis asociados, en el eje z se encuentra la distribución de dosis en profundidad y en el eje x el perfil lateral.

De igual forma se modela un haz de sección transversal cuadrada, cuyo lado mide 10 cm; se trata de un campo abierto que logra cubrir la totalidad del maniquí (fig. 9.2), con una distancia de 25 cm entre la fuente y la superficie (SSD), donde la distribución es homogénea. Igualmente posee el espectro del haz de neutrones del reactor nuclear de investigación LVR-15 y se irradia el maniquí (ver figura 7.2) en dirección z.

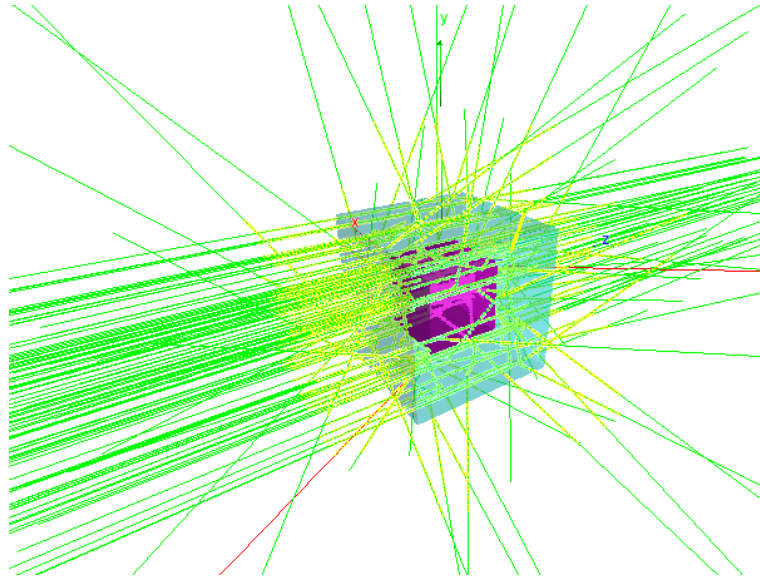


Figura 9.2: Configuración de la simulación: un espectro de neutrones (Fig.7.2) de sección transversal cuadrada de 10 cm de lado, SSD de 25 cm y la geometría del maniquí consta de un cubo de  $10 \times 10 \times 10$  [cm<sup>3</sup>] de agua, además de un blanco en su interior de  $5 \times 5 \times 5$  [cm<sup>3</sup>] de agua y  $^{10}\text{B}$  homogéneamente distribuido.

## 9.2. Cálculo de la dosis absorbida en la simulación Neutron\_Capture2 (N2)

Con el objetivo de observar la dosis en un volumen de  $1000 \text{ cm}^3$ , descrito en la sección 9.1, se define un *Scoring Mesh* en la simulación; de este modo, en el código principal *NeutronCapture2.cc* se implementa la clase *G4ScoringManager*.

Además en el archivo .mac (run1.mac), con el que se ejecuta la simulación, se usan las siguientes líneas para guardar los datos de dosis absorbida [Gy] en el volumen:

```
/score/create/boxMesh Mesh1
/score/mesh/boxSize 5 5 5 cm
/score/mesh/translate/xyz 0 0 0 mm
/score/mesh/nBin 50 50 50 // x y z
/score/quantity/doseDeposit dose
/score/close
```

Lo anterior se puede visualizar gráficamente en la figura 9.3.

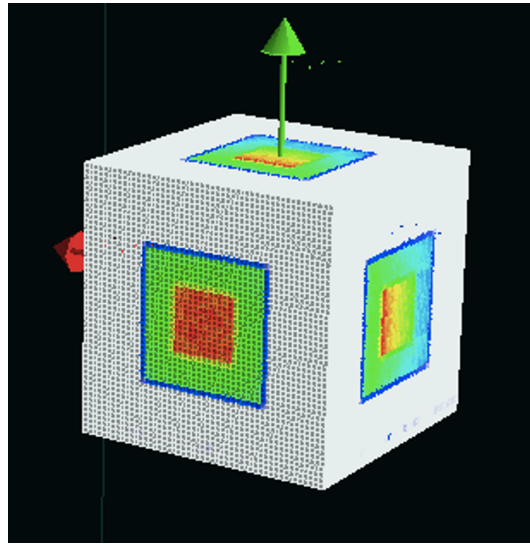


Figura 9.3: Depósito de dosis en el maniquí, visualizado a través de *Scoring Mesh*.

Estos datos fueron guardados en un archivo .txt con el comando,  
`/score/dumpQuantityToFile Mesh1 dose data/dose.txt`

Finalmente, los datos recolectados en los archivos txt son procesados en Python para observar los comportamientos de la dosis con respecto al cambio de la posición del blanco (maniquí compuesto de  $^{10}\text{B}$  y agua ).

### 9.3. Resultados

Con la intención de examinar los gradientes de dosis que se tiene en la técnica de BNCT, en primera instancia se realiza la irradiación del maniquí, conservando las posiciones con el centro de A y B en el origen del sistema coordenado. La distribución de dosis encontrada se muestra en la figura 9.4b, para obtener este resultado se usa un campo abierto, irradiando todo el tejido por igual; de esta manera se advierte que la dosis está muy concentrada en el tejido tumoral, pero con gradientes marcados de acuerdo al aumento de la distancia recorrida por el haz dentro del maniquí. En este proceso, se encuentra que existe una dependencia de la distribución de dosis en función de la profundidad del volumen que se desea irradiar, por eso una variable interesante es analizar cómo son las curvas de distribución de dosis en 3 diferentes profundidades de ese volumen tumoral.

Para obtener los resultados de lo mencionado anteriormente se realiza el siguiente procedimiento:

- Se toman datos en ausencia de  $^{10}\text{B}$ , después se varía la concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua, tomando los valores: 50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .
- Para cada una de las concentraciones se varia la posición del maniquí (blanco) dentro del volumen, tomando los valores: 0, 2.5 y 5 cm sobre el eje z, así como se muestra en la figura 9.4.

- Se irradia con un haz proveniente del espectro del reactor LVR-15, mostrado en la figura 7.2.
- La simulación se ejecuta con 30 millones de eventos (cantidad de neutrones provenientes del haz incidente).

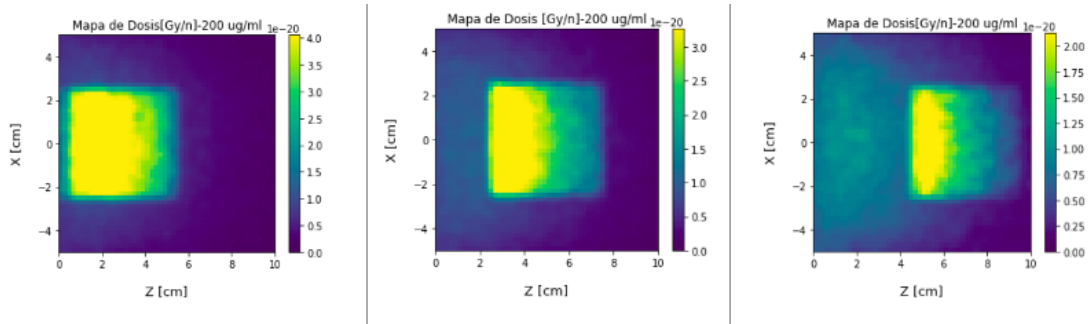


Figura 9.4: Mapa de distribución de dosis en el maniquí para un espectro de neutrones de energía en el rango térmico y epitérmico, al igual que una concentración de  $200\mu\text{g/ml}$  de  $^{10}\text{B}$ . Se muestra la variación de profundidad del maniquí blanco o volumen interno ( 0, 2.5 y 5 cm desde la superficie sobre el eje z) realizada en la simulación.

En la figura 9.4 se muestra la distribución de dosis al variar sobre el eje z la posición del maniquí **B** previamente irradiado con un haz de neutrones, los cuales se ubican en el rango de térmicos y epitérmicos. Estos mapas de dosis son obtenidos en una rebanada sobre el plano x-z, ubicada en la mitad del maniquí **A** y del eje y ( $y = 5\text{ cm}$ ). Se asume una lesión cuya concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua es de  $200\mu\text{g/ml}$ , está situada a 0, 2.5 y 5 cm de profundidad desde el punto de incidencia del haz. Se observa la disminución de la dosis conforme aumenta la profundidad del blanco en dirección z; puntos calientes (amarillo), donde es mayor la concentración de dosis; y puntos fríos (morado), donde no hay interacción neutrónica sino deposición de dosis por otras interacciones.

Para cada una de las profundidades se realiza un barrido en concentraciones, además de que se determina la posición del perfil lateral y de profundidad de la dosis promedio depositada por neutrón incidente (Gy/n), esto con el objetivo de mostrar la dosis independiente de la cantidad de neutrones incidentes, pero con la posibilidad de realizar una aproximación de la dosis según el flujo neutrónico.

En la figura 9.5 se presenta el comportamiento de dichos perfiles, allí se manifiesta que al variar el volumen sensible las curvas de depósito de dosis también lo hacen. Eso a causa de que los neutrones interactúan principalmente con los vóxeles enriquecidos con  $^{10}\text{B}$ , cabe decir que es donde la captura neutrónica se presenta, así como las partículas secundarias ( $^7\text{Li}$  y  $\alpha$ ) realizan una gran contribución de energía depositada.

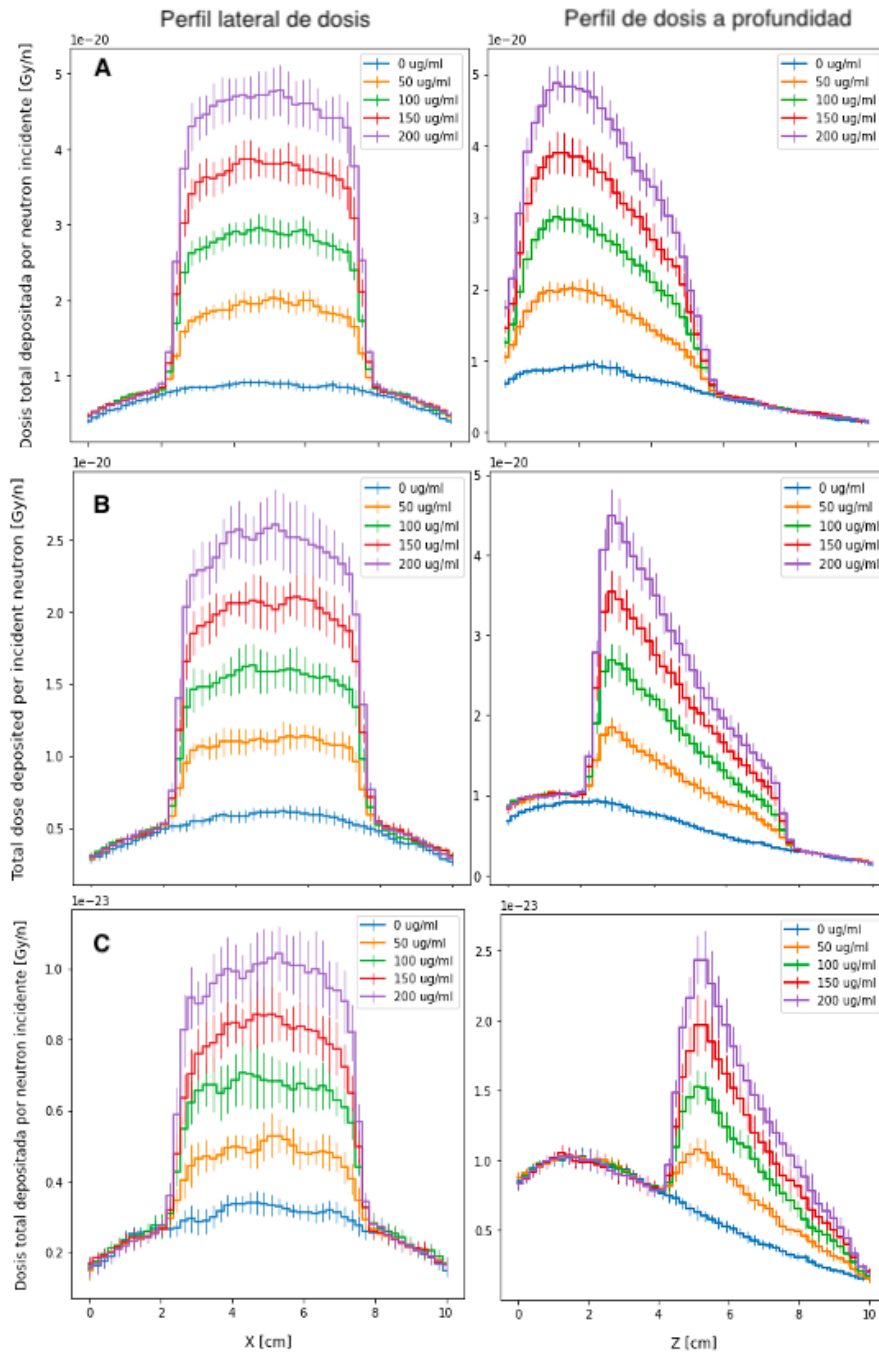


Figura 9.5: Perfil de dosis a profundidad y lateral para el maniquí situado en: A- superficie ( $z = 0$  cm), B- centro ( $z = 2.5$  cm), C-  $z = 5$  cm. El perfil de dosis lateral para las tres ubicaciones evidencia un aumento de dosis por neutrón incidente, proporcional al incremento de la concentración. El perfil de dosis por neutrón incidente a profundidad revela el aumento de dosis de acuerdo con la ubicación del maniquí interno (maniquí con presencia de  $^{10}\text{B}$ ) y su distribución en el mismo. Además, muestra que cuando los neutrones inciden depositan una dosis aunque el material sea sólo agua, así mismo existe una dosis presente que crece con la profundidad.

En general, los perfiles laterales expresan un aumento proporcional a la concentración. Mientras que, en los perfiles de distribución de dosis en profundidad, dependiendo de la

posición de la lesión, marcan el inicio del depósito de energía hasta llegar a un máximo y posteriormente empieza a decaer al mínimo valor. De forma adicional se puede concluir que a pequeñas profundidades el depósito de dosis en tejido sano es cercano a cero.

En ese sentido, en la figura 9.5A se hace notar que desde la profundidad cero hay un depósito de dosis hasta llegar a un límite, a partir del cual empieza a decaer. Por su parte, la figura 9.5B representa los perfiles de dosis dados a una profundidad de 2.5 cm, justamente la mitad del maniquí, es por ello que las curvas para esta configuración se ven centradas. Por último, la figura 9.5C representa una lesión a 5 cm desde la entrada del haz, efectivamente muestra el aumento de dosis justo en la mitad del maniquí, que es donde inicia la lesión. En cada profundidad se pueden notar que los picos de mayor dosis siempre se encuentran en el tejido enriquecido con  $^{10}\text{B}$ .

También se puede observar el comportamiento de la dosis en el tejido constituido sólo por agua (tejido sano), donde existe una dosis depositada por neutrón incidente, que dependiendo de la ubicación de la lesión es significativa o no; de esta manera cuando  $z = 0$  (Fig. 9.5A) la dosis es baja en comparación con las depositadas en presencia de  $^{10}\text{B}$ . Sin embargo, cuando el phantom interno se encuentra en  $z = 2.5$  (Fig.9.5B) y en  $z = 5$  (Fig.9.5C) esta dosis crece al aumentar la profundidad en  $z$ .

De modo que esta dosis es más significativa en la Fig.9.5C, donde los neutrones interactúan primero con el tejido sano, así como la dosis por neutrón incidente que absorbe este tejido es aproximadamente la dosis que se entrega en presencia de  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  de  $^{10}\text{B}$ . Por ende, se concluye que a pesar de que en el tejido tumoral se entregan dosis altas, hay una dosis por neutrón incidente que afecta a órganos o tejidos vecinos.

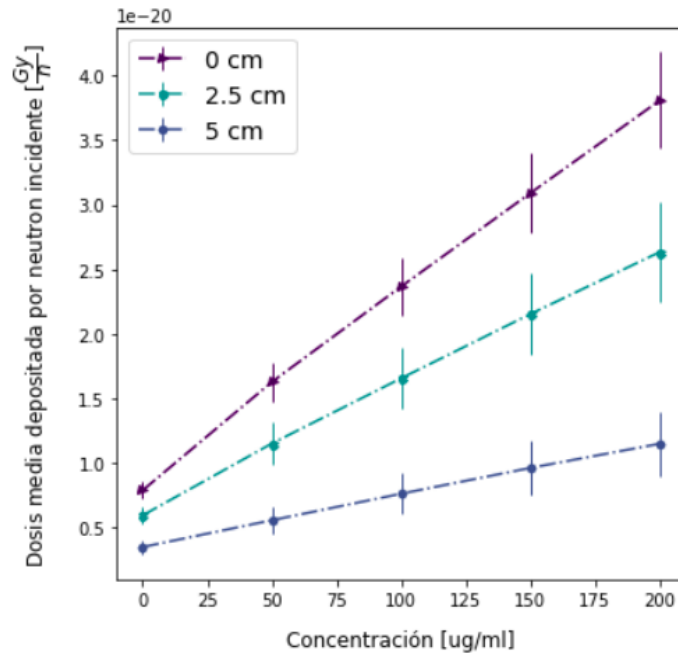


Figura 9.6: Dosis total depositada con variación de la profundidad de la lesión a concentraciones de 0, 50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g/ml}$ , para profundidades de 0, 2.5 y 5 cm. Se observa un comportamiento lineal en el aumento de la dosis entregada por neutrón incidente con la variación de concentración, además de una relación inversamente proporcional entre la profundidad y la dosis.

En lo esencial, el error representado tanto en la figura 9.6 como en la 9.5 indica la variación en la dosis distribuida a través del maniquí, es decir, la incertidumbre de los valores obtenidos en la simulación de Geant4.

El comportamiento de la dosis promedio depositada entre los tejidos, por neutrón incidente en función de la concentración, está dado en la figura 9.6. Ahí se observa un comportamiento lineal en el aumento de la dosis entregada por neutrón incidente para las tres (3) profundidades al incrementar la concentración; también la presencia de una relación inversamente proporcional entre la profundidad y la dosis, como se repara en los perfiles y mapas de dosis. Adicionalmente, esta gráfica debe complementarse con la figura 9.7 debido a que, por ejemplo, no podemos suponer que con sólo aumentar la cantidad de neutrones incidentes en el blanco se puede equiparar la dosis entregada a una profundidad  $x$  con una concentración de 0  $\mu\text{g/ml}$  con la dosis absorbida en la misma profundidad pero ahora con concentración de 100  $\mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, esta mala interpretación se puede dar en virtud de que la gráfica representa la dosis depositada en el maniquí por neutrón incidente; así, lo anterior nos hace llegar a la conclusión de que lo realmente importante es la razón de dosis entregada en tejido tumoral entre el tejido sano, es decir:

$$R_{t/s} = \frac{Dosis_{tumor}}{Dosis_{sano}}$$

Por lo tanto lo esencial e importante es la razón de dosis, pues si bien se podría incrementar la cantidad de partículas incidentes a un blanco carente de Boro e igualar la dosis como si el tumor estuviera enriquecido con boro, la dosis en tejido sano también aumentaría; entonces, lo realmente importante es que la concentración es mejor en el sentido que permita

entregar menores dosis en tejido sano y que la gran mayoría de dosis se localice dentro del tumor.

En la figura 9.7A, se presenta la razón de dosis entre el tejido tumoral y el tejido sano, en otras palabras, el cociente entre la dosis en el volumen blanco con  $^{10}\text{B}$  y la dosis depositada sin  $^{10}\text{B}$ , sólo agua. Al incrementar la profundidad de la lesión el alza de dosis por captura neutrónica con  $^{10}\text{B}$  es menor debido a que los neutrones van perdiendo su energía en el recorrido, es decir, con el aumento de la distancia disminuyen los neutrones que incidieron.

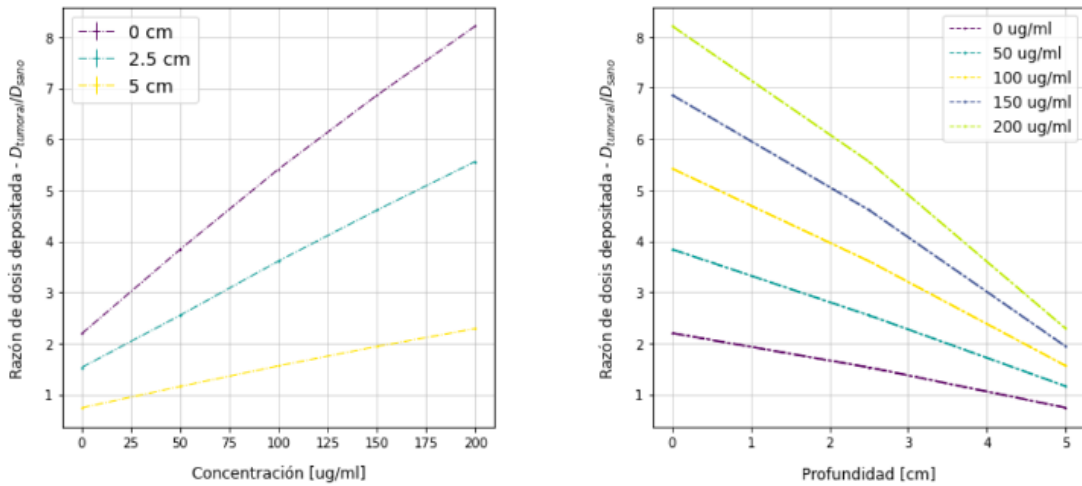


Figura 9.7: A- razón de la dosis depositada entre el tejido tumoral y el tejido sano con variación en concentración para profundidades de 0, 2.5 y 5 cm. B- razón de dosis depositada entre el tejido tumoral y el tejido sano con variación de la profundidad para concentraciones de 0, 50, 100, 150 y 200  $\mu\text{g/ml}$ .

Los valores de la razón de dosis depositada se presentan en la tabla 9.1 y se representan gráficamente en la figura 9.7, en la cual es evidente que el incremento de la dosis en presencia de  $^{10}\text{B}$  varía de acuerdo a la profundidad de la lesión. Dicho de otra manera, entre más profundo sea el tumor menor será la razón respecto a la ausencia de  $^{10}\text{B}$  y, por ende, la energía absorbida.

Profundidad [cm]	0	2.5	5
Concentración [ $\mu\text{g/ml}$ ]	Razón de Dosis Depositada ( $D_{tumor}/D_{sano}$ )		
0	2.20	1.53	0.74
50	3.84	2.55	1.16
100	5.42	3.61	1.56
150	6.86	4.61	1.94
200	8.21	5.56	2.29

Tabla 9.1: Razón de dosis entre el tejido tumoral y el tejido sano, con variación de la profundidad y de la concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua.

En conclusión, para garantizar que el gran porcentaje de dosis absorbida se encuentre dentro del tumor, la razón de dosis debe ser lo más alta posible. Por añadidura, se muestra que la técnica captura neutrónica logra una mejor distribución de dosis en volúmenes localizados en superficie.

## ***10. Simulación de una aplicación de tratamiento con flujo de neutrones del reactor del servicio geológico - IAN-R1***

Los reactores nucleares de investigación son la principal herramienta para el avance de la BNCT, son adaptados y modificados para la aplicación clínica, específicamente los tubos de haces de neutrones que con filtros y moderadores consiguen tener un flujo aceptado para el empleo de la técnica.

En el Servicio Geológico Colombiano, se encuentra el reactor nuclear IAN-R1, cuya potencia nominal de operación es de 30 KW y dos tubos de haces con flujo neutrónico de  $4.8 \times 10^{10} \frac{n}{m^2s}$  [101], actualmente es usado en la investigación de problemas agrícolas, de medicina y geología. En el presente capítulo se desea mostrar el comportamiento de una simulación de BNCT escalando el haz de neutrones con el flujo neutrónico de neutrones térmicos medido experimentalmente en un punto del reactor IAN-R1.

### **10.1. Medición del flujo neutrónico**

La configuración del núcleo del reactor IAN-R1 consta de una placa de rejilla rectangular que tiene una combinación de grupos de 4 y 3 varillas (ver imagen 10.2). Los grupos de 3 barras proporcionan un cuarto espacio que puede ser utilizado para barras de control, y otros grupos de 3 barras tienen un cuarto espacio de clúster que se utiliza para la irradiación en el núcleo.

La dependencia espacial del flujo de neutrones térmicos se midió axialmente en los grupos de 3 varillas C4, D3, E5 y en el elemento de grafito F4. La distribución espacial de los neutrones térmicos se determinó utilizando un detector autoamplificado y el valor absoluto del flujo de neutrones térmicos se determinó mediante un detector de activación de oro [102]. El flujo de neutrones térmicos encontrado en la posición de irradiación E5 se representa en la gráfica 10.2, y es el usado en el desarrollo de esta parte del trabajo, el valor máximo del flujo es  $3.6^{11} \frac{\text{neutrones}}{\text{cm}^2s}$  a una distancia aproximada de 25 cm a lo largo de la varilla de medición.

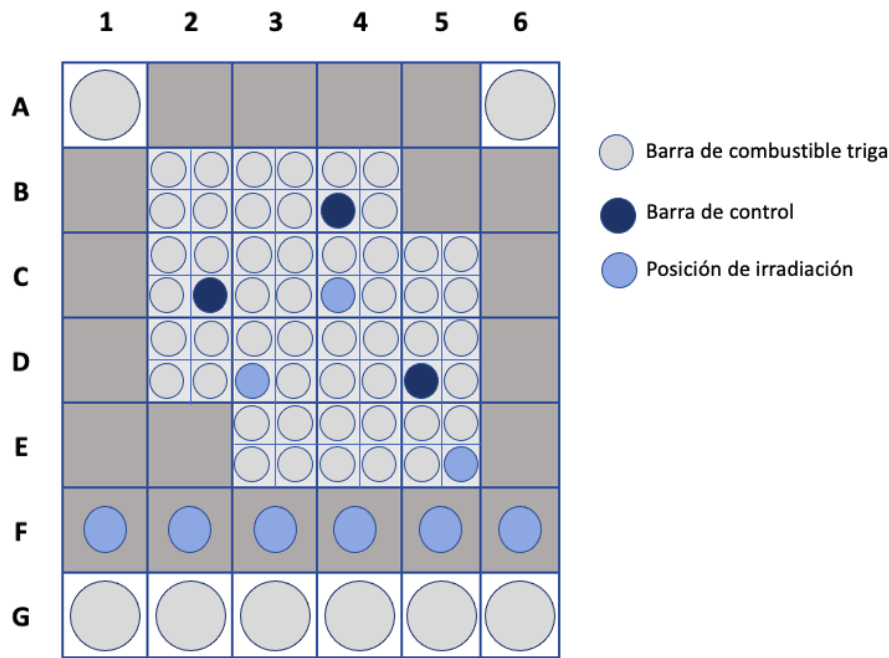


Figura 10.1: Vista superior del núcleo del reactor IAN-R1. Se resaltan las posiciones de medición C4, D3 y E5

Gráfica tomada de [102]

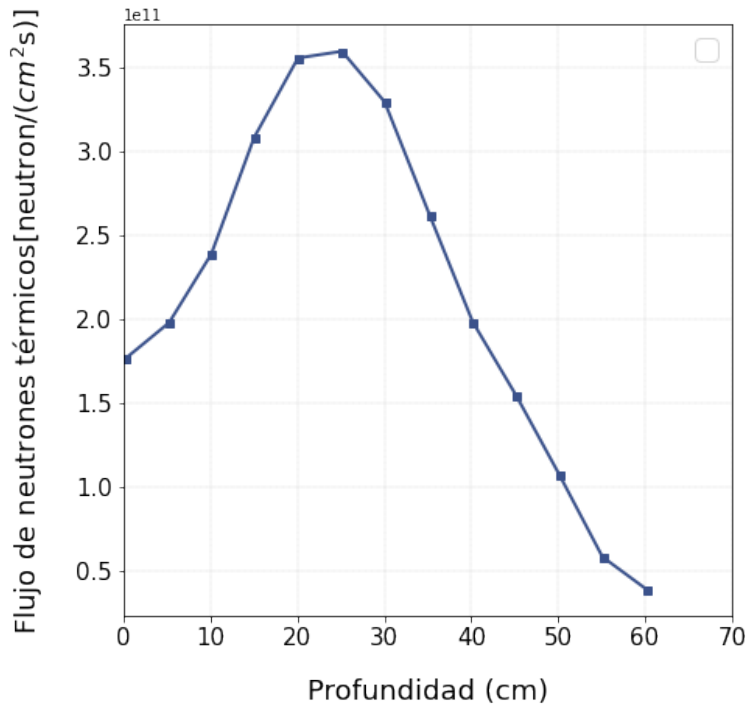


Figura 10.2: Flujo de neutrones térmicos medido de forma axial en el punto de medida E5 del núcleo del reactor IAN-R1 del Servicio Geológico Colombiano.

Gráfica tomada de [102]

## 10.2. Descripción de la geometría

Se usa un maniquí antropomórfico de cabeza en el cual se describen los órganos principales: cerebro, cristalinos, médula espinal, glándulas salivales, mandíbula y mucosa oral, tomado de la librería de Geant4, versión 10.07. El maniquí tiene como característica principal que es voxelizado en los ejes x-y como se ilustra en la figura 10.3, porcionado a lo largo del eje z, y basado en una tomografía de un hombre de 176 cm y aproximadamente 70 kg. Cada órgano está constituido de un material característico. sus principales propiedades se muestran en la tabla 10.1.

Se realizó una modificación al tejido cerebral para crear un tumor simulando un glioblastoma ilustrado en color verde en la figura 10.3, cuyo centro está ubicado en 1.39, 6.52, 5.2 cm (x, y, z), compuesto por el mismo material definido para el cerebro y una concentración de 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de  $^{10}\text{B}$ .

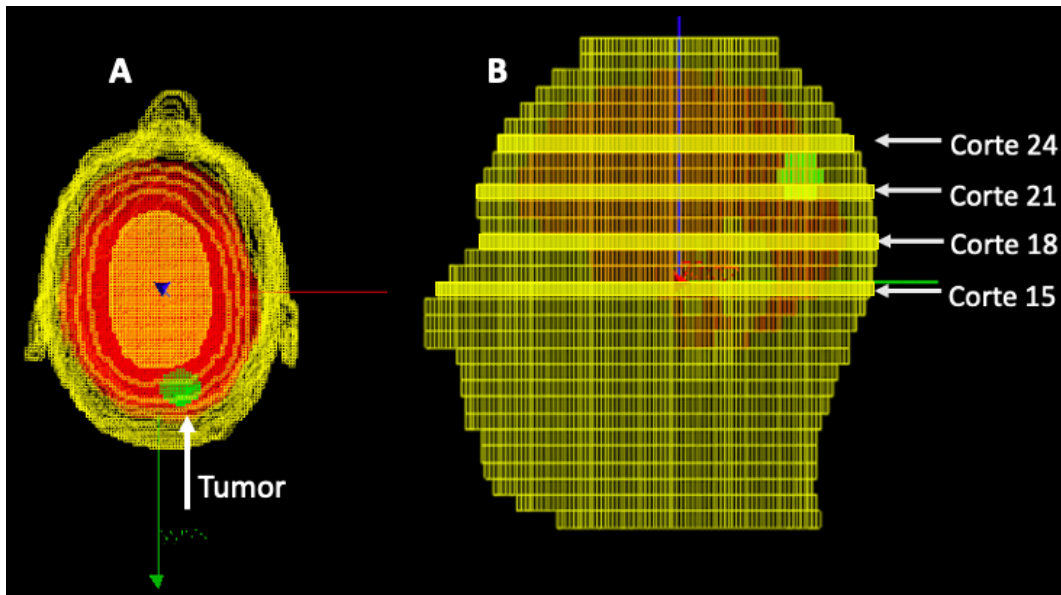


Figura 10.3: Maniquí antropomórfico voxelizado. A - Desde una vista superior se muestra la masa cerebral en rojo, se resalta la simulación del glioblastoma en verde con ubicación en 1.39, 6.52, 5.2 cm (x,y,z). B - Vista lateral del maniquí, se resaltan los cortes donde se analiza la distribución de dosis (Fig. 10.6). La cabeza contiene 30 divisiones en z y el volumen de cada vóxel es de  $2.137 \times 2.137 \times 8 \text{ mm}^3$ .

Propiedad	valor
Estatura [m]	1.76
Masa [kg]	73
Espesor de las divisiones [mm]	8
Vóxeles en x (columnas)	254
Vóxeles en y (filas)	127
Numero de divisiones (eje z)	222

Tabla 10.1: Características del maniquí antropomórfico, masculino, voxelizado que se usó en la simulación.

### 10.3. Configuración del haz

Para realizar una sesión de radioterapia se debe realizar el plan de tratamiento, cuyo objetivo es conformar campos de radiación para concentrar el mayor porcentaje de dosis en el tumor y proteger órganos vecinos. En este caso, se efectuó la irradiación del maniquí con 4 campos de radiación centrados en el tumor, dos laterales ( $0^\circ$  y  $180^\circ$ ) y dos oblicuos ( $60^\circ$  y  $120^\circ$ ), cada uno conformado por 500.000 neutrones, como se ilustra en la figura 10.4, sin embargo no son campos conformados, son abiertos. Los haces son monoenergéticos de neutrones térmicos, con energía de 0.1 eV, y sección transversal circular de 5 cm de diámetro.

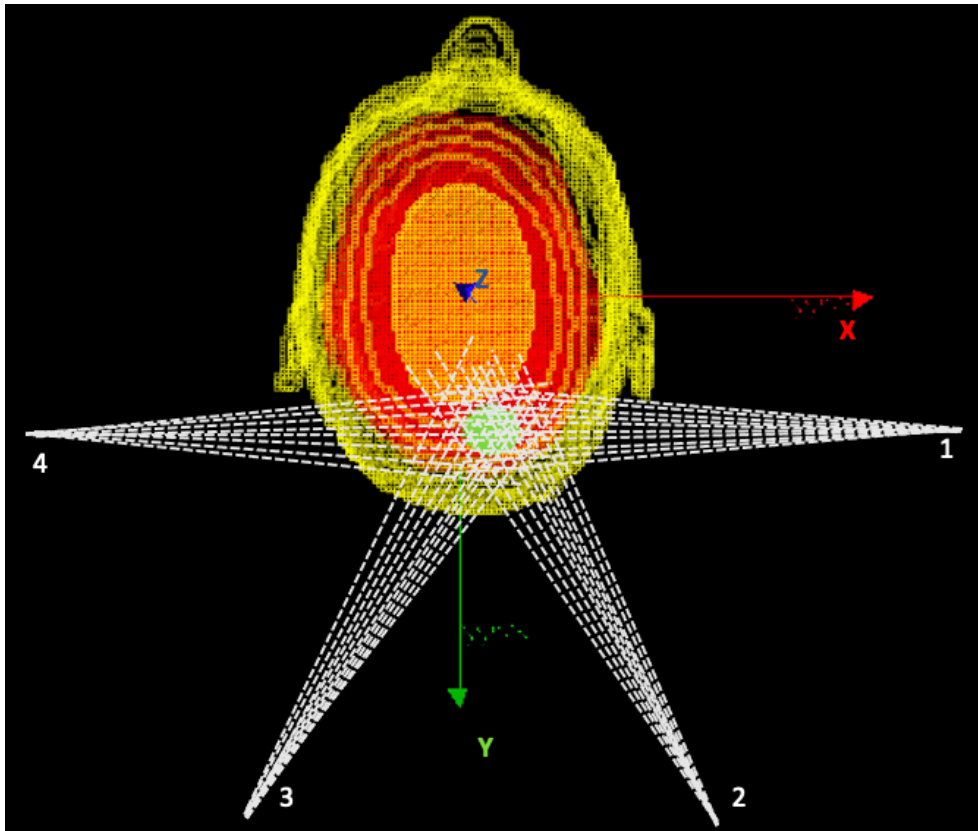


Figura 10.4: Distribución de cuatro (4) campos de irradiación para el tratamiento de tumor cerebral con BNCT. Se irradia el tumor (en verde) con el haz desde 4 posiciones distintas, a fin de minimizar la irradiación de órganos a riesgo y mejorar la conformación del volumen irradiado a la geometría del tumor.

### 10.4. Cálculo de dosis absorbida en la simulación Neutron\_Capture (N3)

En esta simulación el maniquí es definido en un ejemplo avanzado de la última versión de Geant4 ( versión 10.07) llamado *ICRP110\_HumanPhantoms* y detallado en la sección 10.2. De forma similar a como se adquiere la dosis en la simulación N2, en la N3 se calcula la dosis en vóxeles individuales y en órganos enteros. En un *Scoring Mesh* se registra la deposición de dosis dentro de cada vóxel del maniquí. En ese sentido, las dimensiones del *Scoring Mesh* se definen como la mitad de las dimensiones en x, y, z, lo que significa que una dimensión x definida de 100 mm construirá una malla de puntuación que se extiende de -100 mm a + 100

mm en el volumen en el que se encuentra el maniquí.

Después de completar una ejecución de simulación, el *Scoring Mesh* registra la dosis depositada en cada vóxel del maniquí y guarda los datos que resultaron en un archivo de texto llamado *PhantomMesh\_Dose.txt*. Este archivo de texto enumera en el maniquí el número posicional x, y, z del vóxel, así como la dosis registrada dentro de ese vóxel (en Gy).

El modelo descrito permite realizar el análisis de las imágenes y del depósito de dosis en 3D, pues lo podemos reconstruir como una imagen de CT en Python.

## 10.5. Resultados

Los resultados de la simulación Geant4 fueron analizados en *Python*, allí se escalaron con el flujo neutrónico del reactor de la siguiente manera:

Teniendo en cuenta los datos experimentales del flujo neutrónico, que representa el número de neutrones por unidad de área y por unidad de tiempo, se halla la tasa de dosis  $\frac{dD^*}{dt}$  escalada al flujo neutrónico ( $\Phi$ ) del reactor así,

$$\frac{dD^*}{dt} = D * A * \Phi \quad (1)$$

donde A es el área de la sección transversal del haz usado, D es la dosis absorbida en cada voxel dada por el haz inicial y  $\Phi$  es el valor máximo del flujo neutrónico en el punto de irradiación E5 que es  $3.6^{11}$ [neutrones/(cm<sup>2</sup>s)].

Adicionalmente y debido a que cada tipo de radiación genera un impacto biológico diferente se escala las dosis absorbidas (Fig. 10.7) con el Factor de Efectividad Biológica (RBE), que en el caso de los neutrones de bajas energías para tejido tumoral (gliosarcoma) es 3.8 y para tejido cerebral 3.3, estos valores son tomados de datos realizados in vivo encontrados por J.A.Coderre et al [103] y citados en [104].

Por lo anterior la tasa de dosis hallada con la ecuación 1 se escala de la siguiente manera:

- Por medio de *Python* y las herramientas de análisis de imagen que este software ofrece, se realizan los mapas de dosis independientes, uno para el tejido tumoral (ptv\_dosemap) y otro para los órganos y tejidos restantes (body\_dosemap).
- Cada uno se multiplica por su RBE correspondiente; body\_dosemap se multiplica por 3.3 y ptv\_dosemap por 3.8.
- Se realiza un mapa de dosis con la suma de los mapas resultantes del item anterior, figura 10.5.

*En conclusión, la dosis hallada tras la irradiación de los cuatro (4) campos abiertos se relaciona con el flujo neutrónico del reactor IAN-R1, con el área de la sección transversal del haz y con el RBE del tejido tumoral y el tejido sano, para dar como resultado la tasa de dosis.*

En la figura 10.5 se observa la distribución de dosis en el corte  $z = 21$  y sobre el plano x-y. Se muestra el incremento de dosis en el tejido tumoral comprobando que la presencia de  $^{10}\text{B}$  sí provoca una alta dosis en el tumor y poca dosis a su alrededor. En la figura 10.6 se identifican varios cortes en donde se demuestra que en otros puntos del cerebro y órganos vecinos hay poca o ninguna dosis depositada.

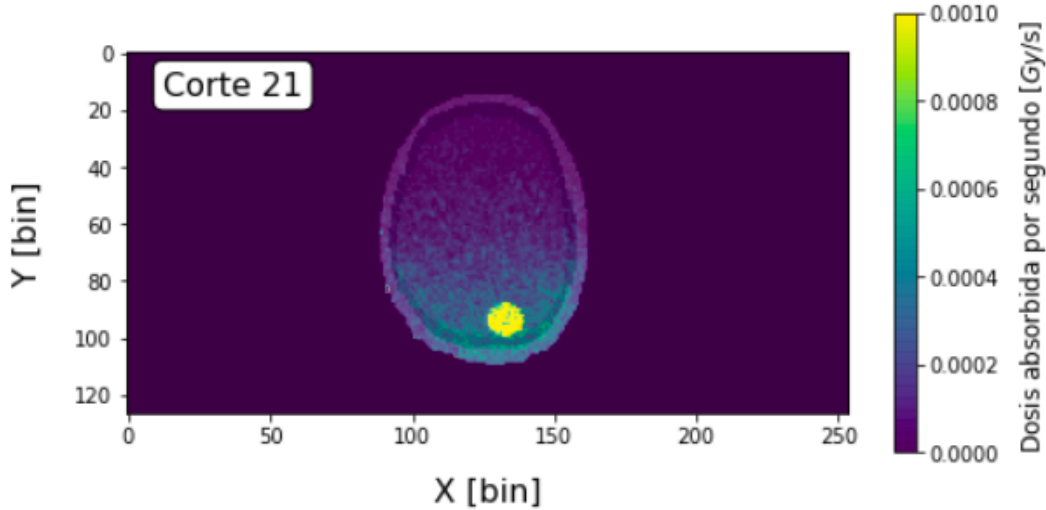


Figura 10.5: Distribución de dosis en la zona tumoral con cuatro (4) campos de irradiación. La concentración de boro en el tejido es de  $200 \mu\text{g/g}$ . Se observa que la dosis depositada se concentra en la zona del tumor, también se percibe algo de dosis en la zona del cerebro.

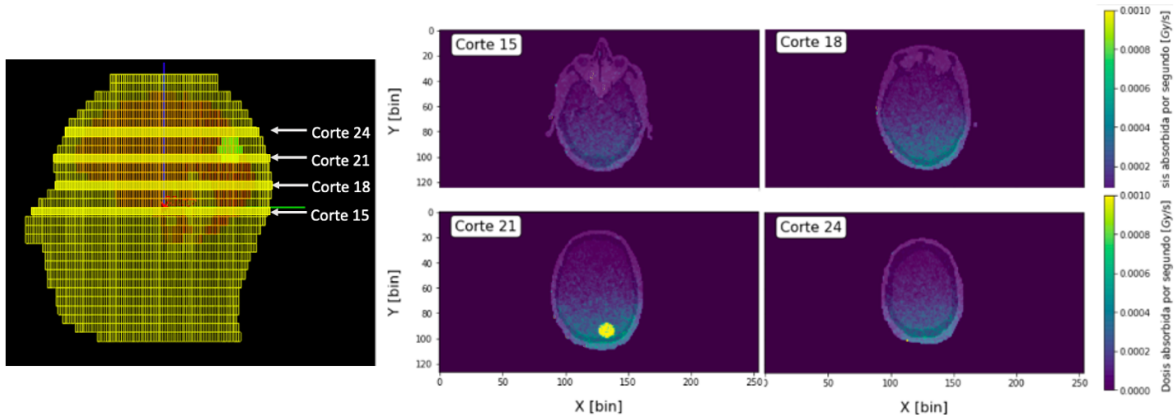


Figura 10.6: Distribución de dosis en los cortes 15, 18, 21 y 24 a lo largo del eje z, evidenciando que el pico de dosis se encuentra en el tumor. La concentración de boro en el tejido es de  $200 \mu\text{g/g}$ .

En la Figura 10.7 se presenta la dosis absorbida por neutrón incidente en diferentes órganos, usando cuatro (4) campos de irradiación. El comportamiento es el esperado, pues la razón entre el glioblastoma (tumor) y el tejido cerebral sano es de  $\sim 8.3:1$ , es decir, en el tumor la dosis es ocho (8.3) veces mayor que en el cerebro, órgano que es el segundo en recibir mayor dosis.

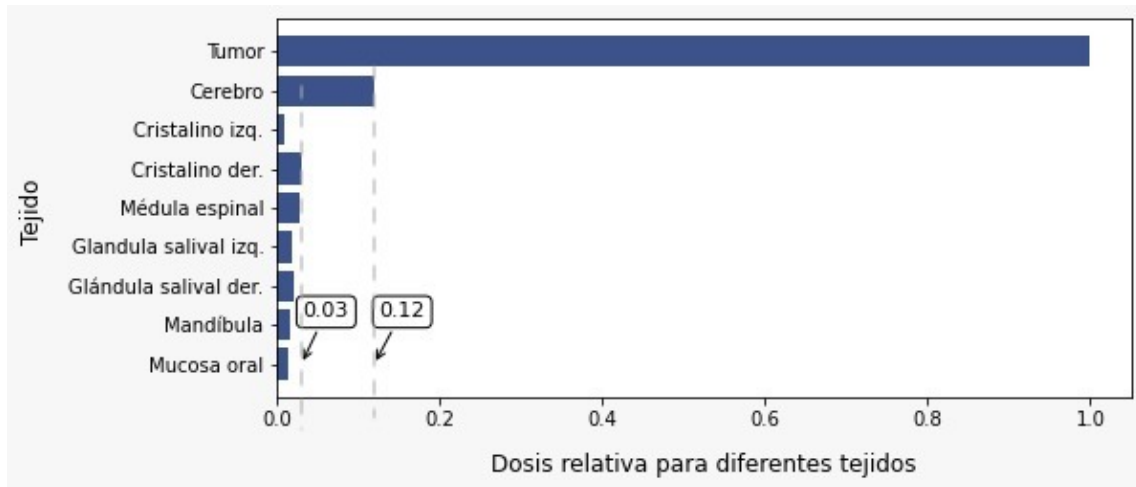


Figura 10.7: Dosis absorbida relativa en diferentes órganos y tejidos dada por cuatro (4) campos incidentes de neutrones. Se observa que el tumor tiene la mayor dosis absorbida. El segundo órgano en recibir mayor dosis es el cerebro (12% de la dosis absorbida por el tumor), la razón de dosis entre el tumor y el cerebro es de 8.3:1. Los demás órganos reciben dosis relativas  $\leq 3\%$ .

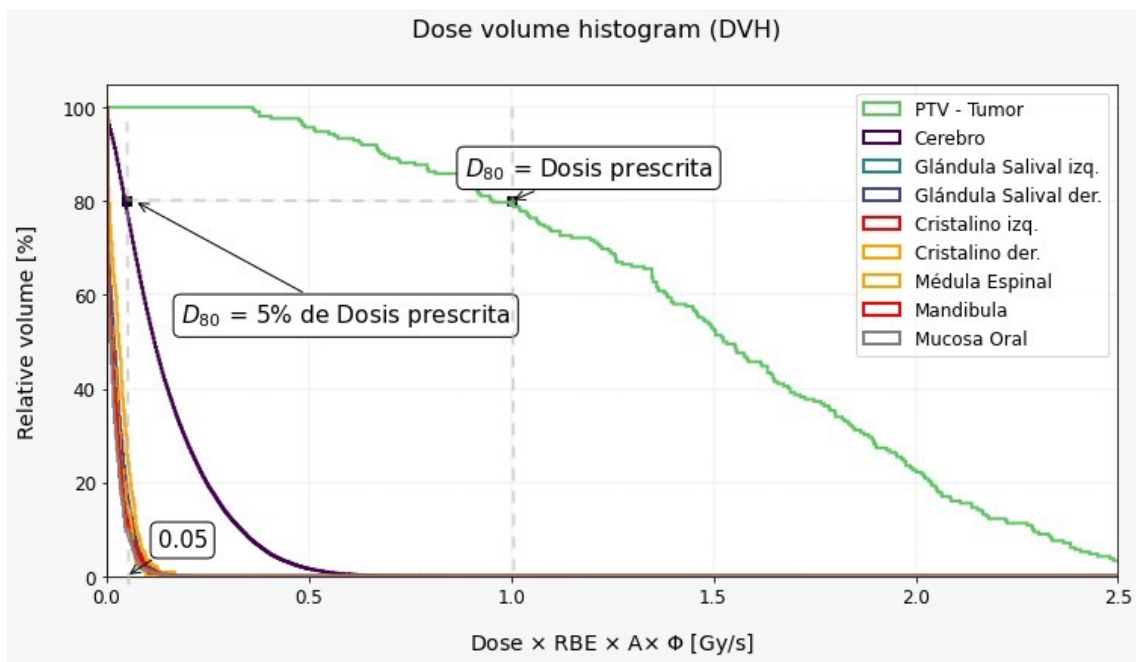


Figura 10.8: Histograma dosis volumen para el tratamiento de glioblastoma simulado. Se muestra la curva para Tumor(PTV), así como otros órganos y tejidos. La dosis prescrita (1 Gy) se encuentra en el 80% del volumen tumoral, en tanto que en los otros tejidos en el 80% del volumen las dosis son inferiores a 0.05 Gy.

En la figura 10.8 se muestra el histograma dosis volumen (DVH) para el plan de tratamiento simulado. Durante el análisis fue necesario tener un valor de dosis de normalización, por lo cual se decide usar una dosis de prescripción de 1 Gy para el tumor (PTV), el DVH revela que el 80% del volumen tumoral recibe el 100% de la dosis prescrita, mientras que el 80% del cerebro recibe el 5% de la dosis prescrita (0.05 Gy). Se evidencia la diferencia de dosis absorbida entre el tumor(PTV) y los demás tejidos, cumpliendo con el objetivo de la

BNCT, proteger los órganos a riesgo y aumentar la dosis en el PTV.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que la medida del flujo neutrónico usado es dentro del núcleo del reactor, en el caso que un día se realice la BNCT de manera experimental en el reactor del Servicio Geológico Colombiano se requerirá un sistema de filtrado y selección de neutrones térmicos en los tubos de haces, para obtener un flujo de neutrones térmicos. Esta simulación es mas bien un ejercicio casi hipotético de lo que se podría hacer, ya que en la actualidad el reactor IAN-R1 no está adecuado para estos propósitos.

## 11. Conclusiones

- Se logró validar satisfactoriamente la simulación, por comparación con dos conjuntos de datos experimentales, asegurando la calidad de la simulación.

Existe una buena concordancia entre los PDD medidos experimentalmente y simulados, tanto para el espectro de neutrones térmicos como para los rápidos, con porcentajes de error por debajo del 4%. Al aumentar la profundidad dentro del maniquí, la incertidumbre de la distribución de la dosis calculada en la dirección lateral disminuye. En conjunto, computacionalmente los resultados son satisfactorios para profundidades hasta de 300 mm.

- Al realizar la variación de energías para medir el porcentaje de dosis a profundidad, se concluye que el haz óptimo para este tipo de terapia es en el rango de neutrones térmicos y epitérmicos.

Para la energía de 1 MeV pese a que el porcentaje de dosis total depositada por neutrón incidente es el más alto frente a las otras energías, sólo el 10 % de la dosis total es producida por el  $^{10}\text{B}$ . Mientras que, para neutrones de bajas energías, térmicos y epitérmicos, las dosis entregadas por captura neutrónica superan el 90 % de la dosis total por neutrón incidente.

- Al realizar la variación de concentración de  $^{10}\text{B}$  en agua e irradiar el maniquí con un haz proveniente del reactor nuclear LVR-15, se observa un aumento proporcional entre la concentración y la entrega de dosis por neutrón incidente.

Después de 50 mm de profundidad la dosis entregada, en presencia de una concentración de 100 y 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$  son muy similares, debido a que los neutrones ya han interactuado o no alcanzan a llegar a estos puntos.

La dosis máxima depositada debido a la captura neutrónica por fluencia de neutrones se presenta a una concentración de 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , concentración máxima estudiada en este trabajo, con un factor de incremento de dosis (DEF) de 29.24 y con una dosis relativa máxima absorbida de 96.64%.

- Se encontró que la dosis máxima relativa por captura neutrónica aumenta con la concentración de  $^{10}\text{B}(\text{C})$ , de acuerdo a la relación:  $D = 71.194\text{C}^{0,0585}$ .
- La dosis media depositada por neutrón incidente no sólo depende de la concentración sino de la profundidad a la que se encuentra el tumor, pues a mayor profundidad la razón crece en menor proporción, comparado con una lesión en superficie. Se encuentra

que, por ejemplo, para una concentración de  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  y profundidades de 0, 2.5 y 5 cm la razón de dosis depositada es 5.4:1, 3.6:1 y 1.6:1, respectivamente. Por esta razón la técnica BNCT es más adecuada para tratar tumores cercanos a la superficie.

- El escalamiento de la dosis depositada por un haz monoenergético (0.1 eV) de neutrones con el flujo del reactor IAN-R1, del Servicio Geológico Colombiano, en la simulación de aplicación clínica de BNCT dio resultados satisfactorios, obteniéndose una razón de dosis absorbida entre el tumor y el tejido sano de 8.3:1. El comportamiento del depósito de dosis en órganos vecinos mostrado en la simulación, revela que en la práctica puede llegar a obtener bajas toxicidades en el paciente. Por lo que, se concluye que el reactor IAN-R1 tiene muy buen potencial para considerarse como una instalación piloto para la investigación de BNCT. Este resultado es muy positivo, porque hace viable la posibilidad de realizar experimentos de BNCT en un futuro cercano, lo cual se quería explorar con este estudio.
- En la simulación de BNCT se halla que el depósito de dosis en las células tumorales, enriquecidas previamente con  $^{10}\text{B}$ , es alto en comparación con órganos vecinos, lo cual la hace una terapia prometedora.
- Realizar la validación de forma experimental del código de simulación Sería interesante realizar un trabajo experimental en el área, que consista en obtener curvas de supervivencia celular tras irradiar líneas celulares con el espectro del reactor nuclear IAN-R1.

*Bibliografía*

- [1] R. F. Barth, A. H. Soloway, and R. M. Brugger, “Boron neutron capture therapy of brain tumors: Past history, current status, and future potential,” *Cancer Investigation*, vol. 14, no. 6, pp. 534–550, 1996.
- [2] Minisiterio de Salud y Protección Social, “Observatorio Nacional de Cáncer guía metodológica,” *ONC Colombia*, pp. 1–59, 2018.
- [3] N. Hawkes, “A comprehensive history of cancer treatment,” *Healthcare*, 2015.
- [4] J. F. Brailsford, “Roentgen’s Discovery of Rays Their Application to Medicine and Surgery,” *Br J Radiol.*, vol. 227, pp. 453–461, 1946.
- [5] P. Allisy-Roberts and J. Williams, “Gamma imaging,” *Farr’s Physics for Medical Imaging*, pp. 121–145, 2008.
- [6] R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente, and T. E. Blue, “Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects,” pp. 3987–4002, jun 2005.
- [7] J. A. Coderre and G. M. Morris, “The radiation biology of boron neutron capture therapy,” *Radiation Research*, vol. 151, no. 1, pp. 1–18, 1999.
- [8] Taiwan Society of Neutron Capture Therapy (TSNCT), “What is boron neutron capture therapy(bnct),” [https://tsnct.org.tw/eng/about\\_bnct/](https://tsnct.org.tw/eng/about_bnct/), (Accessed on 03/13/2022).
- [9] IAEA, “Current status of neutron capture therapy,” *Iaea*, 2001 (8), no. May, pp. 75–77, 2001.
- [10] T. Ohno, M. Kirihata, J. Hatazawa, and A. Maruhashi, “Pioneered by Japanese Brainpower: New horizons in cancer treatment BNCT,” *BNCT Promotion and Research Society*, 2009.
- [11] A. Kaiser, J. G. Eley, N. E. Onyeuku, and E. al, “Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies,” *Journal of visualized experiments : JoVE*, no. 144, feb 2019.
- [12] P. Radvanyi and J. Villain, “La découverte de la radioactivité,” *Comptes Rendus Physique*, vol. 18, 2017.
- [13] A. Munoz Paez, “Marie Sklodowska-Curie y la radioactividad,” *Educacion quimica*, vol. 24, no. 2, pp. 224–228, 2013.
- [14] M. Lederman, “The early history of radiotherapy: 1895-1939,” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 7, no. 5, pp. 639–648, 1981.

- 
- [15] J. D. Cockcroft and E. T. S. Walton, “Experiments with high velocity positive ions. [U+2015] (I) Further developments in the method of obtaining high velocity positive ions,” *The Royal Society of London.*, vol. 136, no. 830, pp. 619–630, 1932.
- [16] H. Svensson, “Neutron Therapy- The historical background,” *Acta Oncologica*, vol. 33, no. 3, pp. 227–231, 1994.
- [17] D. W. Miller, “A review of proton beam radiation therapy,” Loma Linda University Medical Center, California, Tech. Rep. 11, 1995.
- [18] A. Brown and R. Stuewer, “The Neutron and the Bomb: A Biography of Sir James Chadwick,” *Physics Today*, vol. 50, no. 12, pp. 65–66, 1997.
- [19] M. C. Henderson, M. S. Livingston, and E. O. Lawrence, “Artificial radioactivity produced by Neutron bombardment,” *Physical Review*, vol. 45, no. 6, pp. 428–429, 1934.
- [20] B. Reed, *The Physics of the Manhattan Project*, 2011.
- [21] R. W. M. Frederick Hawthorne, Kenneth Shelly, *Frontiers in neutron capture therapy*, 2001.
- [22] C. L. Lee, “The design of an intense accelerator-based epithermal neutron beam prototype for BNCT using near-threshold reactions,” 1998.
- [23] J. S. of Neutron Capture, “What is bnct? — japanese society of neutron capture therapy,” [http://www.jsnct.jp/e/about\\_nct/](http://www.jsnct.jp/e/about_nct/), (Accessed on 03/13/2022).
- [24] H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, and et al., “Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 267, no. 11, pp. 1970–1977, 2009.
- [25] D. Kim, “overview of the A-BNCT System in Korea,” pp. 1–24, feb 2018. [Online]. Available: <https://indico.ibs.re.kr/event/191/material/slides/52.pdf>
- [26] Sangmin Lee, Hyegang Chang, and Junyoung Lee, “Mixed field dosimetry,” [https://rplab.snu.ac.kr/bbs/board.php?bo\\_table=sub3\\_3](https://rplab.snu.ac.kr/bbs/board.php?bo_table=sub3_3), (Accessed on 07/15/2021).
- [27] H. Yang, D.-K. Yoon, and T. S. Suh, “Sensing changes in tumor during boron neutron capture therapy using PET with a collimator: Simulation study,” *Nuclear Engineering and Technology*, vol. 52, 2020.
- [28] D. Haritz, D. Gabel, and R. Huiskamp, “Clinical phase-I study of NA2B12H11SH (BSH) in patients with malignant glioma as precondition for boron neutron capture therapy (BNCT),” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, vol. 28, no. 5, pp. 1175–1181, 1994.
- [29] R. Moss, P. Watkins, C. Vroegindeweyj, and et al., *The BNCT facility at the HFR Petten: Quality assurance for reactor facilities in clinical trials*, 2001, pp. 268–274.
- [30] S. Savolainen, M. Kortensniemi, M. Timonen, V. Reijonen, and et al., “Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences,” *Physica Medica*, vol. 29, no. 3, pp. 233–248, 2013.
-

- 
- [31] J. Capala, B. H. Stenstam, K. Sköld, P. M. Rosenschöld, V. Giusti, Persson, and et al., “Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Clinical studies in Sweden,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 62, no. 1, pp. 135–144, 2003.
- [32] J. B. Kriz, M. Marek, J. Rataj, K. Prokes, F. Novy, F. Tovarys, V. D. Tomandl, and J. Honzatko, “The BNCT project in the Czech Republic before the start of clinical treatment,” pp. 419–424, 2001.
- [33] J. Burian, M. Marek, J. Rataj, S. Flibor, J. Rejchrt, L. Viererbl, Sus, and et al., “Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at the LVR-15 reactor,” *International Congress Series*, vol. 1259, no. C, pp. 27–32, 2004.
- [34] C. Achilli, S. Grandi, A. Ciana, G. F. Guidetti, A. Malara, V. Abbonante, Cansolino, and et al., “Biocompatibility of functionalized boron phosphate (BPO<sub>4</sub>) nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT) application,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, vol. 10, no. 3, 2014.
- [35] Pavia, “Bnct,” <https://www.bnct.it>, (Accessed on 07/15/2021).
- [36] E. L. Kreimann, “Estudios de terapia por captura neutrónica en boro (BNCT) en un modelo experimental de cáncer oral,” Ph.D. dissertation, Universidad de Buenos Aires, 2002.
- [37] CNEA, “Protocolo de estudio fase ii para el tratamiento de melanoma con bnct — argentina.gob.ar,” <https://www.argentina.gob.ar/cnea/terapia-por-captura-neutronica-en-boro/protocolo-de-estudio-fase-ii>, (Accessed on 03/10/2022).
- [38] A. J. Molinari, S. I. Thorp, A. M. Portu, G. S. Martin, Pozzi, and et al., “Assessing advantages of sequential boron neutron capture therapy (BNCT) in an oral cancer model with normalized blood vessels,” *Acta Oncologica*, vol. 54, no. 1, pp. 99–106, 2015.
- [39] M. A. Pisarev, M. A. Dagrosa, L. Thomasz, and G. Juvenal, “Tratamiento del cancer por captura neutronica de boro su aplicacion al carcinoma indiferenciado de tiroides,” *Medicina*, vol. 66, no. 6, pp. 569–573, 2006.
- [40] E. N. Latinoamericana, “Argentina: Avances en la terapia por captura neutrónica en boro — enula.org – energía nuclear latinoamericana,” <http://enula.org/2018/04/argentina-avances-en-la-terapia-por-captura-neutronica-en-boro/>, Abril 2018, (Accessed on 03/14/2022).
- [41] A. J. Kreiner, J. Bergueiro, D. Cartelli, and et al., “Present status of Accelerator-Based BNCT,” *Reports of Practical Oncology Radiotherapy*, vol. 21, no. 2, pp. 95–101, 2016.
- [42] “Mapamundi político para imprimir,” <https://mapamundiparaimprimir.com/politico/>, (Accessed on 04/21/2021).
- [43] O. K. Harling, K. J. Riley, T. H. Newton, B. A. Wilson, and et al., “The new fission converter based epithermal neutron irradiation facility for neutron capture therapy,” *Neutron News*, vol. 12, no. 1, pp. 24–26, 2001.
-

- 
- [44] E. Bisceglie, P. Colangelo, N. Colonna, and et al., “On the optimal energy of epithermal neutron beams for BNCT,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, no. 1, pp. 49–58, 2000.
- [45] R. Zamenhof, B. Murray, G. Brownell, G. Wellum, and E. Tolpin, “Boron neutron capture therapy for the treatment of cerebral gliomas. I: Theoretical evaluation of the efficacy of various neutron beams,” *Medical physics*, vol. 2, pp. 47–60, 1975.
- [46] M. García, “El Boro en las Ciencias Médicas,” Ph.D. dissertation, Universidad Complutense de Madrid, 2018.
- [47] S. Y. Taskaev, “Accelerator based epithermal neutron source,” *Physics of Particles and Nuclei*, vol. 46, no. 6, pp. 956–990, 2015.
- [48] R. W. Hamm, “Multipurpose neutron generators based on the radio frequency quadrupole linear accelerator,” *Penetrating Radiation Systems and Applications II*, vol. 4142, pp. 39–47, 2000.
- [49] F. Naito, “Introduction to accelerators for boron neutron capture therapy,” *Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 2, p. 54, nov 2018.
- [50] M. Suzuki, “Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era,” *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 1, pp. 43–50, 2019.
- [51] “Sah and neutron therapeutics inc. enter into agreement to develop boron neutron capture therapy - sah global,” <https://www.sahglobal.com/sah-and-neutron-therapeutics-inc-enter-into-agreement-to-develop-boron-neutron-capture-therapy/>, 2019, (Accessed on 03/13/2022).
- [52] J.-K. Kim and K.-O. Kim, “Current research on accelerator-based boron neutron capture therapy in Korea,” *Nuclear Engineering and Technology*, vol. 41, 2009.
- [53] L. Y. Sierra, “Evaluación Preliminar de la Moderación de Neutrones en un Generador D-D compacto de Alto Flujo,” Master’s thesis, Pontificia Universidad Javeriana, 2019.
- [54] L. Deng, C. Chen, T. Ye, and G. Li, “The Dosimetry Calculation for Boron Neutron Capture Therapy,” *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors*, 2011.
- [55] I. Ota and T. Kitahara, “Boron neutron capture therapy (BNCT),” *Practica Oto-Rhino-Laryngologica*, vol. 107, no. 12, pp. 937–946, 2014.
- [56] J. Floberg, “The physics of boron neutron capture therapy: an emerging and innovative treatment for glioblastoma and melanoma,” Carleton College, Tech. Rep., 2005.
- [57] R. F. Barth, A. H. Soloway, and R. G. Fairchild, “Boron neutron capture therapy for cancer,” *Scientific American*, vol. 263, no. 4, pp. 100–106, 1990.
- [58] W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, and Y. Nakagawa, *Neutron Capture Therapy. Principles and Applications.*, 2012.
- [59] H. Koivunoro, “Dosimetry and dose planning in boron neutron capture therapy : Monte Carlo studies,” University of Helsinki, Tech. Rep., 2012.
-

- 
- [60] R. F. Barth, M. G. Vicente, and E. al., “Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer,” *Radiation Oncology*, vol. 7, no. 1, pp. 1–21, 2012.
- [61] S. I. Miyatake, S. Kawabata, and et al., “Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 91, no. 2, pp. 199–206, 2009.
- [62] M. Pedrosa, I. Porras, J. Praena, and et al., “Ppt - beams of the “lightest radionuclide useful for hadron therapy”: neutron beams for bnct powerpoint presentation - id:8820176,” <https://www.slideserve.com/jcreasey/beams-of-the-lightest-radionuclide-useful-for-hadron-therapy-neutron-beams-for-bnct-powerpoint-ppt-presentation>, 10 2019, (Accessed on 04/17/2021).
- [63] R. Seki, Y. Wakisaka, N. Morimoto, and et al., “Physics of epi-thermal boron neutron capture therapy (epi-thermal BNCT),” *Radiological Physics and Technology*, vol. 10, no. 4, pp. 387–408, dec 2017.
- [64] R. S. Medina, D. A. Téllez, E. Munévar, and J. A. Leyva, “Caracterización de la reacción nuclear de la terapia de captura neutrónica por Boro (BNCT) por medio de Geant4,” *Revista Investigaciones y Aplicaciones Nucleares*, no. 2, pp. 43–54, dec 2018.
- [65] Y. M. Cruz Guerra, J. A. Sarta Fuentes, and J. A. Leyva Rojas, “Cálculo preliminar de dosis en la terapia por captura neutrónica del boro empleando teoría de difusión y remoción,” Master’s thesis, Pontificia Universidad Javeriana, jul 2019.
- [66] J. A. Cifuentes Parada, J. A. Sarta Fuentes, and J. A. Leyva Rojas, “Evaluación Preliminar de la Aceleración de Deuterio en un Generador de Neutrones Deuterio-Deuterio Compacto de Alto Flujo Contenido,” Master’s thesis, Pontificia Universidad Javeriana, 2019.
- [67] E. B. Podgorsak, *Biological and Medical Physics Biomedical Engineering, Physics for Medical Physicist*, 2010.
- [68] W. R. Leo and D. G. Haase, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, 1990, vol. 58, no. 12.
- [69] S. M. Malkapur and M. C. Narasimhan, “10 - Virgin and waste polymer incorporated concrete mixes for enhanced neutron radiation shielding characteristics,” in *Use of Recycled Plastics in Eco-efficient Concrete*, ser. Woodhead Publishing Series in Civil and Structural Engineering, F. Pacheco-Torgal, J. Khatib, F. Colangelo, and R. Tuladhar, Eds. Woodhead Publishing, 2019, pp. 215–247.
- [70] S. F. Mughabghab, *Atlas of neutron resonances. Resonance parameters and thermal cross sections*, 2006.
- [71] J. Kopecky, “Atlas of Neutron Capture Cross Sections,” International Atomic Energy Agency, Tech. Rep., 1997.
- [72] N. Bohr, “Neutron capture and nuclear constitution [1],” *Niels Bohr Collected Works*, vol. 9, no. C, pp. 151–156, 1986.
-

- 
- [73] A. Karaoglu, P. Arce, D. Obradors, J. I. Lagares, and P. Unak, “Calculation by GAMOS/Geant4 simulation of cellular energy distributions from alpha and lithium-7 particles created by BNCT,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 132, no. November, pp. 206–211, 2018.
- [74] J.-L. Basdevant, J. Rich, and M. Spiro, *Fundamentals In Nuclear Physics*, Springer, Ed., 2005.
- [75] International Atomic Energy Agency, “Radiation Biology: A handbook for teachers and students,” Vienna, Tech. Rep., 2010.
- [76] J. A. Coderre, J. C. Turcotte, K. J. Riley, P. J. Binns, O. K. Harling, and W. S. Kiger, “Boron Neutron Capture Therapy: Cellular Targeting of High Linear Energy Transfer Radiation,” *Technology in Cancer Research and Treatment*, vol. 2, no. 5, pp. 355–375, 2003.
- [77] G. Daquino, “Treatment Planning Systems for BNCT,” CERN, Tech. Rep., 2003.
- [78] “acidoacetico.com,” <https://www.acidoacetico.com/boro/>, (Accessed on 04/15/2021).
- [79] Richard Beatty, *The Element - Boron*. New York: Marshall Cavendish Benchmark.
- [80] Gerencia de Seguridad Industrial y Responsabilidad Integral / Monómeros Colombianos S.A., “Hoja de datos de seguridad del material,” Monómeros, Barranquilla, Tech. Rep. Ntc 4435, 2003.
- [81] Los Alamos National laboratory, “Periodic table of elements: Los alamos national laboratory,” <https://periodic.lanl.gov/5.shtml>, 2019, (Accessed on 01/15/2021).
- [82] E. J. Hall and S. Willson, *Radiobiology for the Radiologist*, 7th ed., Wolters Kluwer, Ed., 2019.
- [83] J. B. Storer, P. S. Harris, J. E. Furchner, and W. H. Langham, “The Relative Biological Effectiveness of Various Ionizing Radiations in Mammalian Systems,” *Radiation Research*, vol. 6, no. 2, p. 188, 1957.
- [84] J. H. Hendry, “Cellular Radiation Biology,” in *Comprehensive Biomedical Physics*, A. Brahme, Ed. Oxford: Elsevier, 2014, pp. 63–74.
- [85] J. M. Thoday and J. Read, “Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays,” p. 608, 1947.
- [86] G. W. Barendsen, “Review RBE and LET for Different The Relationships between Types of Lethal Cells : Biophysical and Molecular Mechanisms Damage in Mammalian,” Laboratory for Radiobiology, Amsterdam, Tech. Rep. 3, 2013.
- [87] B. Braunn, J. Colin, C. Courtois, D. Cussol, J. M. Fontbonne, and M. Labalme, “Nuclear physics and Hadron therapy,” Université de Caen Basse-Normandie, Tech. Rep., 2011.
- [88] Radiology Key, “Linear energy transfer and relative biologic effectiveness — radiology key,” <https://radiologykey.com/linear-energy-transfer-and-relative-biologic-effectiveness/>, 2016, (Accessed on 04/04/2021).
-

- 
- [89] K. Wirtz and K.-H. Beckurts, “Neutron Physics,” *Physics Today*, vol. 14, no. 5, p. 84, 1961.
- [90] M. L’Annunziata, “Radiation physics and radionuclide decay,” *Handbook of Radioactivity Analysis*, pp. 1–162, 01 2013.
- [91] F. Parreño, R. Páucar, and C. Picón, “Introducción a la simulación con el código de Monte Carlo MCNP y sus aplicaciones en la Física Médica,” Instituto Peruano de Energía Nuclear, Lima, Tech. Rep.
- [92] J. Schuemann, “Monte carlo calculations in nuclear medicine, second edition: Applications in diagnostic imaging,” *Medical Physics*, vol. 41, p. 047302, 04 2014.
- [93] S. Agostinelli and E. al, “GEANT4 - A simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, 2003.
- [94] Geant4 Collaboration, *Book For Application Developers*, 2019.
- [95] N. Ratcliffe, “Potential of a Compact Low Energy Proton Accelerator for Medical Applications,” Ph.D. dissertation, University of Huddersfield, 2005.
- [96] L. Moghaddasi and E. Bezak, “Geant4 beam model for boron neutron capture therapy: investigation of neutron dose components,” *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, vol. 41, no. 1, pp. 129–141, 2018.
- [97] D. W. Nigg, C. A. Wemple, R. Risler, and et al., “Modification of the University of Washington neutron radiotherapy facility for optimization of neutron capture enhanced fast-neutron therapy,” *Medical Physics*, vol. 27, no. 2, pp. 359–367, 2000.
- [98] M. Marek, M. Vins, Z. Lahodova, L. Viererbl, and M. Koleska, “Extended set of activation monitors for NCT beam characterization and spectral conditions of the beam after reactor fuel conversion,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 88, pp. 157–161, 2014.
- [99] N. Zahra, T. Frisson, L. Grevillot, and et al., “Influence of Geant4 parameters on dose distribution and computation time for carbon ion therapy simulation,” *Physica Medica*, vol. 26, no. 4, pp. 202–208, 2010.
- [100] Y. H. Liu, S. Nievaart, P. E. Tsai, and et al., “Neutron spectra measurement and comparison of the HFR and THOR BNCT beams,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, no. 7-8 SUPPL., pp. 137–140, 2009.
- [101] J. J. Ahumada and A. Spin, “Modificación del Reactor IAN-R1,” Instituto de Asuntos Nucleares, Bogotá, Tech. Rep.
- [102] J. A. Sarta Fuentes and L. A. Castiblanco Bohorquez, “Neutron flux measurement and thermal power calibration of the ian-r1 triga reactor,” Oct 2008.
- [103] J. A. Coderre, M. S. Makar, P. L. Micca, and et al., “Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9l rat gliosarcoma in vitro and in vivo,” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 27, no. 5, pp. 1121–1129, 1993.
-

- [104] J. A. Coderre, E. H. Elowitz, M. Chadha, and et al, "Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results," *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 33, no. 1-2, pp. 141–152, 1997.