

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN

INSTITUTO DAN BENINSON



**ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA Y
APLICACIONES**

Trabajo Final de Especialización

**Aspectos dosimétricos en la implementación de dispositivos de
Rodio, Plata e Indio como herramienta complementaria en la
Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) para el
tratamiento del cáncer**

Gloria Maribel Luna Aguilera

Director: Ing. Juan M. Longhino

Co-Directora: Ph.D. María Alejandra Dagrosa

Buenos Aires, Argentina, Diciembre 2017

TITULO: Aspectos dosimétricos en la implementación de dispositivos de Rodio, Plata e Indio como herramienta complementaria en la Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) para el tratamiento del cáncer

AUTORA: Ing. Gloria Maribel Luna Aguilera

DIRECTOR: Ing. Juan M. Longhino

Co-DIRECTORA: Dra. María Alejandra Dagrosa

LUGAR DE REALIZACION: Instituto de Tecnología Nuclear Dan Beninson, CAE

AÑO DE PRESENTACION: 2017

FIRMA DEL ESPECIALIZANDO: _____

FIRMA DEL DIRECTOR: _____

FIRMA DE LA Co-DIRECTORA: _____

AGRADECIMIENTOS

Al Director de este trabajo de fin de Especialización, el Ing. Juan Longhino por su invaluable ayuda y conocimientos impartidos durante la realización de este trabajo, gracias por su paciencia, excelente predisposición y el valioso tiempo que me brindado para enseñarme y guiarme durante la realización de este trabajo.

A la Co-Directora Dra. Alejandra Dagrosa por la oportunidad que generosamente me dio, al permitirme colaborar con su grupo de trabajo y hacerme partícipe de varias experiencias profesionales nuevas en el campo de la biología y de BNCT.

A mis compañeras durante la cursada de la Especialización en Radioquímica y Aplicaciones en este año, por su amistad y el ambiente tan acogedor que le dieron a las clases, lo que hizo que no me sintiera como extranjera sino como una más ellas.

Quiero agradecer de forma especial a Susana Nieves, por considerarme no solo una compañera sino como una amiga y enseñarme cómo trabajar con células y ratones, y por acompañarme en varias vivencias durante este año de cursada.

A Gustavo Santacruz por permitirme invadir su oficina, gracias por su don de gentes y amable trato.

A mis profesores de la Especialización en Radioquímica y Aplicaciones por darme las herramientas para poder encarar este trabajo final.

A los organizadores de la Especialización y al personal de apoyo del Dan Beninson en Ezeiza, por su atención y gestión para los estudiantes durante toda la cursada.

A mi esposo Miguel y a mi hijo Francisco, por darme su apoyo incondicional en esta difícil tarea emprendida en este año, la cual he logrado finalizar con éxito gracias a la fortaleza que ellos motivan en mí, les que dedico totalmente a ellos este triunfo.

Y finalmente a Dios por el plan que Él ha tenido y tiene preparado para mí, gracias por haber hecho esto posible.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1.	INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN DE FOTONES CON LA MATERIA.....	6
	FOTOELÉCTRICO:.....	6
	COMPTON:	7
	PRODUCCIÓN DE PARES:	7
1.2.	INTERACCIÓN DE LAS PARTÍCULAS CARGADAS CON LA MATERIA.....	8
1.3.	MAGNITUDES DE INTERACCIÓN DE LAS RADIACIONES	8
	KERMA DE FOTONES:	8
	ENERGÍA IMPARTIDA Y DOSIS:	10
	LET Y STOPPING POWERS:	10
	EFFECTIVIDAD BIOLÓGICA RELATIVA:.....	10
	RANGO DE PARTICULAS CARGADAS:.....	11
1.4.	INTERACCIÓN DE LOS NEUTRONES CON LA MATERIA	11
1.5.	CAMPOS MIXTOS DE NEUTRONES Y GAMMA	12
1.6.	TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO	13
1.7.	USO DE BETA ENHANCER CON BNCT	15
1.8.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ELEMENTOS USADOS COMO BE.....	16
	RODIO:.....	16
	PLATA:.....	17
	INDIO:.....	18
2.	OBJETIVOS.....	20
2.1.	OBJETIVO GENERAL	20
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3.	METODOLOGÍA.....	21
3.1.	IRRADIACIÓN DE LOS RATONES EN EL REACTOR RA-6.....	21
3.2.	BETA ENHANCER UTILIZADOS	23
3.3.	MODELO DE RATÓN, TUMOR Y PIEL	24
3.4.	SIMULACIÓN DEL MODELO DISEÑADO EN MCNP5	27
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
	DOSIS EN TUMOR - RESULTADOS EXPERIMENTALES	29
	DOSIS EN TUMOR - RESULTADOS NORMALIZADOS DE CÁLCULO.....	30
	DOSIS EN PIEL – EXTRAPOLACIÓN DE RESULTADOS EXPERIMENTALES	33
	DOSIS EN PIEL – RESULTADOS DE CÁLCULO.....	34
4.1.	ANÁLISIS DE RESULTADOS DE CÁLCULO	35
	DESEMPEÑO INDIVIDUAL DE LOS BE: RODIO	40
	DESEMPEÑO INDIVIDUAL DE LOS BE: INDIO	41
	DESEMPEÑO INDIVIDUAL DE LOS BE: PLATA.....	43
	ANÁLISIS DE LOS RATONES DEL GRUPO CONTROL NO IRRADIADOS	44

4.2. ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL EN LOS DÍAS POSTERIORES A LAS IRRADIACIONES CON TRATAMIENTO BNCT+BE.....	45
5. CONCLUSIONES.....	47
6. BIBLIOGRAFÍA.....	49

1. INTRODUCCIÓN

Para iniciar el relato de este trabajo final de Especialización se requiere recordar algunos conceptos que se resumen en esta introducción. Éstos han sido obtenidos a partir de una revisión bibliográfica pertinente que permitirá ubicar a los lectores en el contexto apropiado para a continuación, ponerlos al tanto del desarrollo práctico realizado en este estudio.

1.1. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN DE FOTONES CON LA MATERIA

Se destacan cinco tipos de interacción entre los fotones gamma y la materia, a saber, efecto fotoeléctrico, efecto Compton, Creación de Pares, Dispersión de Rayleigh e Interacciones fotonucleares. Los tres primeros son considerados como los más importantes y se expresan a través de fuerzas coulombianas generadas por la energía impartida por los fotones a los electrones de la materia con la cual interactúan. La dispersión de Rayleigh se da por choque elásticos donde el fotón se desvía un pequeño ángulo sin casi perder energía al chocar con la materia. Mientras que las interacciones fotonucleares tienen importancia solamente con fotones muy energéticos de algunos MeV, que podrían producir neutrones por reacciones (γ, n) y causar complicaciones por activación de materiales (Attix, 1986).

FOTOELÉCTRICO:

El efecto fotoeléctrico es proporcional a la quinta potencia del número atómico (Z) del material con el que chocan los fotones, y de la inversa de la energía del fotón a la tercera potencia. Este tipo de interacción se da mayoritariamente con fotones de baja energía, con valores de hasta 0,5 MeV como se observa en la Figura 1. En esta interacción los fotones desaparecen completamente al transferir toda su energía a un electrón que generalmente pertenece a capas internas del átomo. A éste se lo conoce como fotoelectrón y podrá ser emitido siempre que el fotón incidente tenga una energía mayor a la energía de unión del electrón en su capa electrónica (Knoll, 2000). Posterior reacondicionamiento de la estructura atómica permitirá la expulsión posterior de los llamados electrones Auger.

COMPTON:

El efecto Compton será predominante con fotones de energías aproximadamente superiores a 0,5 MeV y hasta 5 MeV para materiales de alto Z (Figura 1). La interacción también depende del Z del material. En este caso el fotón no desaparece sino que entrega solo una porción de su energía a un electrón, el resto es conservada por el fotón que debido al choque cambia su dirección de movimiento, a éste se lo conoce como fotón secundario. Cuando el electrón obtenga la mínima energía cedida, el fotón se quedará con la máxima energía y viceversa, la máxima energía adquirida por el electrón ocurrirá cuando el fotón secundario se quede con la mínima energía posible, que siempre será mayor a cero. En el efecto Compton es imposible que toda la energía del fotón incidente sea cedida al electrón (Tsoufanidis, 1995).

PRODUCCIÓN DE PARES:

La producción de pares es un proceso de absorción en el que un fotón desaparece y se crean un electrón y un positrón, es decir este efecto requiere que el fotón tenga un mínimo de energía igual a dos veces la masa en reposo del electrón por la velocidad de la luz al cuadrado (1.022 MeV) y generalmente no ocurre en las inmediaciones de campos de fuerzas coulombianas, sino en el campo nuclear (Attix, 1986).

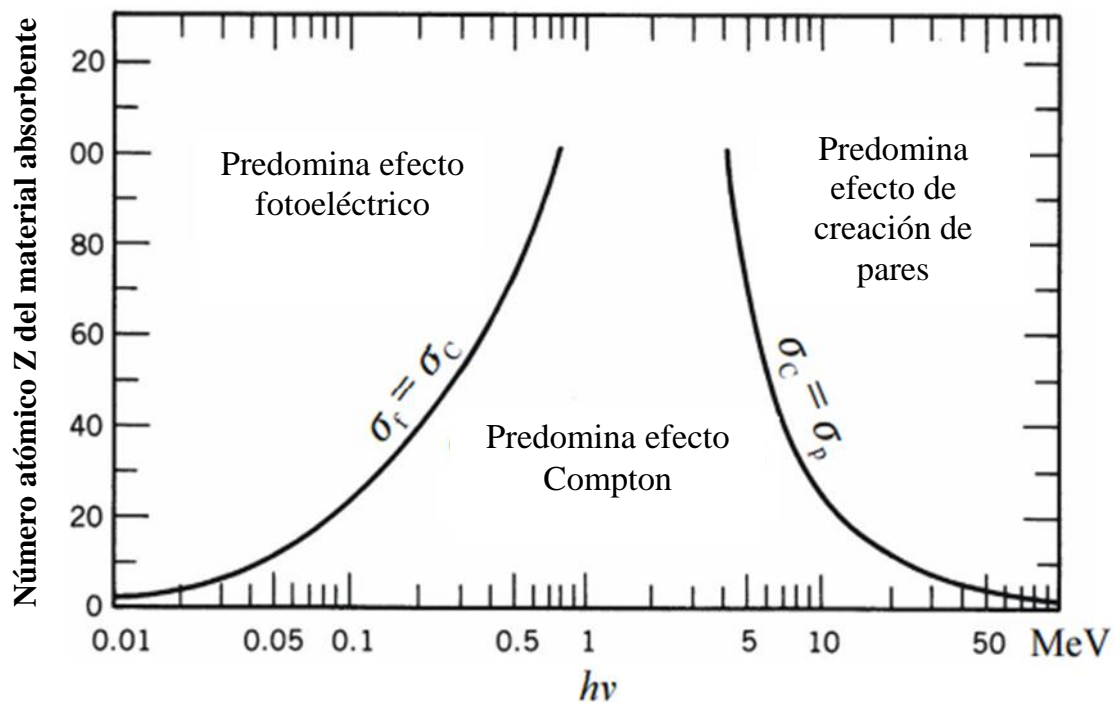


Figura 1. Esquema de la predominancia de los efectos Fotoeléctrico, Compton y Creación de pares según la energía de los fotones γ y el Z del material (Evans, 1955)

1.2. INTERACCIÓN DE LAS PARTÍCULAS CARGADAS CON LA MATERIA

Las partículas cargadas al atravesar la materia van perdiendo su energía hasta que se detienen y neutralizan eléctricamente, esto si el espesor del material es suficiente. Las interacciones que ocurren son electromagnéticas entre la partícula cargada ingresante y los electrones del medio, éstas son a través de choques elásticos o inelásticos. En los elásticos se transfiere la energía cinética de la partícula como energía cinética a los átomos. En los inelásticos la energía transferida es absorbida por el átomo, provocando su excitación o su ionización (Ortega & Jorba, 1994).

Las interacciones con partículas cargadas son esencialmente coulombianas y ocurren generalmente con los electrones orbitales de la materia, esto es función de la distancia entre ellas, pues el alcance del campo eléctrico de la partícula cargada entrante se considera infinito y la intensidad de la interacción dependerá de su distancia al electrón, que se considera idealmente como estacionario.

1.3. MAGNITUDES DE INTERACCIÓN DE LAS RADIACIONES

KERMA DE FOTONES:

El kerma (K) es una magnitud definida solo para radiaciones indirectamente ionizantes como los fotones y neutrones y generalmente se la conoce como, la energía cinética inicial total de las partículas cargadas liberadas debido a radiación indirectamente ionizante por unidad de masa del material (Turner, 2007).

Como se dijo anteriormente los principales efectos de la interacción entre fotones y la materia son efecto fotoeléctrico, efecto Compton y Creación de pares, y estos efectos son mutuamente excluyentes, por lo tanto se puede describir a la probabilidad de interacción de los fotones por unidad de recorrido como la suma de los coeficientes de atenuación lineal de un material para cada uno de estos tres efectos. De tablas se pueden obtener los distintos valores para los coeficientes de atenuación según el material con el que interactúen los fotones, un ejemplo es la Figura 2, que muestra los coeficientes másicos para el aluminio.

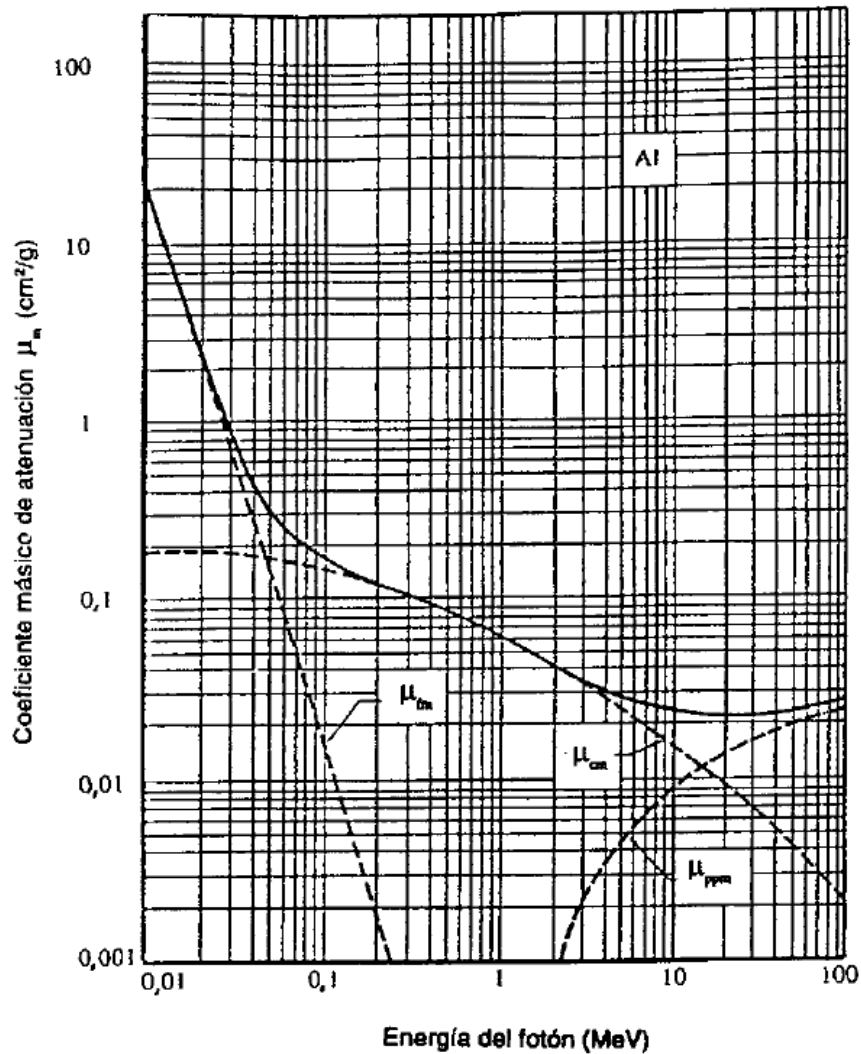


Figura 2. Coeficientes de atenuación mássicos para el aluminio (Ortega & Jorba, 1994)

Dado que la atenuación es lineal, los coeficientes de atenuación dependerán de la energía del fotón y del número atómico del material con el que interaccionan los fotones y también dependen de las secciones eficaces para cada efecto (Ortega & Jorba, 1994).

El coeficiente de atenuación más utilizado es el que se divide para la densidad del material y se conoce como coeficiente de atenuación mássico. El coeficiente de atenuación solamente expresa la probabilidad que los fotones de una energía particular interactúen con la materia, pero no toma en cuenta el hecho de que como resultado de esa interacción se emita un fotón de diferente energía. Por tanto, el coeficiente total de absorción de energía es el que debe tomar en cuenta todas estas interacciones. (Gillmore, 2008)

ENERGÍA IMPARTIDA Y DOSIS:

Si se considera un haz de partículas directa o indirectamente ionizantes, que penetran un determinado volumen de materia, e interactúan dentro de ese volumen emitiendo partículas o radiaciones, si se realiza la sumatoria de las energías cinéticas de las partículas que ingresaron en el volumen, menos la sumatoria de todas las energía cinéticas que abandonaron dicho volumen (exceptuando las energía en reposo) entonces se conocerá la energía que ha sido absorbida por ese volumen de materia. Pero si además producto de esas interacciones de las partículas o radiaciones dentro del volumen, ocurrieran reacciones nucleares que producen y gastan energía, esta últimas sumatoria de energías, también puede ser adicionada a la suma inicial, para obtener la lo que se denomina como Energía impartida. Y si se define un valor medio de energía impartida por unidad de masa de aquel volumen, aparece otro concepto importante, la Dosis Absorbida (Ortega & Jorba, 1994).

A la dosis también se la puede interpretar como la cantidad de energía impartida a otros electrones del medio sin considerar pérdidas radiativas, pues siempre se relaciona con la cantidad de electrones excitados sin importar el tipo de radiación que los genere.

LET y STOPPING POWERS:

El promedio de la tasa lineal de energía cinética perdida por las partículas cargadas en un material, expresado en $\text{MeV}\cdot\text{cm}^{-1}$, es fundamental en dosimetría y física de radiaciones, esta cantidad se llama Poder de frenado de la partícula cargada en un medio o material determinado. Este concepto está relacionado también con la transferencia lineal de energía (LET) de una partícula, expresado en $\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$. El Poder de frenado y la LET están muy relacionados tanto con la dosis entregada por las partículas cargadas (RADIACION DIRECTAMENTE IONIZANTE), como con la efectividad biológica relativa de los distintos tipos de radiación (Turner, 2007).

EFFECTIVIDAD BIOLÓGICA RELATIVA:

La respuesta biológica a la radiación ionizante depende del tipo de radiación y está caracterizada por la efectividad biológica relativa (RBE) que es la relación entre el daño biológico producido en tejido por rayos X producidos en aceleradores de entre 100kV a 25 MV, y la dosis de cualquier otro tipo de radiación ionizante que cause un efecto

similar. La radiación de alto LET suele causar generalmente mayor daño en tejido por unidad de dosis que los rayos X, provocando valores de RBE elevados, por lo tanto, son requeridas dosis bajas de este tipo de radiación para tener efectos equivalentes (IAEA, 2001).

RANGO DE PARTICULAS CARGADAS:

El alcance o penetración de las partículas cargadas en la materia se conoce como rango (R). Según las características de la partícula cargada su rango y su trayectoria recorrida no siempre es similar. Las partículas cargadas pesadas tendrán un rango similar a su trayectoria lineal, como es el caso de las partículas α , en cambio las partículas livianas, presentan una trayectoria distinta a su rango, este es el caso de los electrones que tienen trayectorias tortuosas y extensas al interactuar con la materia, pero su penetración en ella es menor a la distancia total recorrida hasta alcanzar el reposo. Esto está relacionado con que las partículas alfa son cuatro órdenes de magnitud mayores en masa que los electrones (masa de partícula $\alpha= 6,64 \times 10^{-27}$ kg, masa del electrón= $9,109 \times 10^{-31}$ kg) lo que hace que una similar energía, los electrones puedan ser dispersados de su trayectoria original con más facilidad que en el caso de los protones.

1.4. INTERACCIÓN DE LOS NEUTRONES CON LA MATERIA

De forma similar a los fotones γ , los neutrones no poseen carga y por ello no interactúan con la materia por fuerzas coulombianas como lo hacen las partículas cargadas. Además pueden viajar varios centímetros en la materia sin interactuar con ella por eso a los detectores comunes tienen poca sensibilidad a ellos. Cuando un neutrón interactúa con la materia puede desaparecer, ser reemplazado por una o más radiaciones secundarias o puede disminuir su energía significativamente por colisión elástica. Las radiaciones secundarias producto de la interacción de los neutrones con la materia, a diferencia de lo que ocurre en la interacción de los fotones γ , suelen ser partículas cargadas pesadas producto de una reacción nuclear inducida por neutrones, o incluso pueden ser núcleos de átomos que han ganado energía después de haber sido impactados por un neutrón.

La interacción dependerá de la energía que tengan los neutrones, que en general se los puede clasificar en neutrones de baja energía o neutrones lentos y los neutrones de alta

energía o neutrones rápidos. La radiación secundaria que producen los neutrones rápidos más notable son los núcleos de retroceso, en particular los protones de retroceso cuando la colisión se produce con un átomo de hidrogeno. Estas colisiones hacen que los neutrones disminuyan su energía, a este proceso se lo conoce como moderación de neutrones. El átomo de hidrógeno es un moderador eficiente de neutrones porque al chocar un neutrón con su núcleo, podría llegar a perder casi toda su energía en un solo impacto (Knoll, 2000). Adicionalmente, el protón de retroceso es una partícula cargada, con una energía cinética igual a la perdida por el neutrón moderándose.

Entonces, resultado de la moderación de neutrones rápidos, que disminuyen (o “moderan”) su energía hasta llevarlo a equilibrio térmico (aproximadamente 0,025 eV, con esta energía se los conoce como neutrones térmicos), se obtiene la presencia de Neutrones Lentos. Esta condición incrementa notablemente su probabilidad de absorción e inducción de reacciones nucleares de captura radiativa (n,γ) principalmente. También pueden generarse reacciones tipo (n,α), (n, p) y (n , fisión) la cuales producen partículas cargadas secundarias, por lo tanto, son más fácilmente detectables a diferencia de las reacciones de captura radiativa.

Para este trabajo se hará hincapié en las interacciones entre neutrones y los elementos presentes en el tejido humano, estos elementos mayoritariamente son Hidrógeno, Oxígeno, Carbono y Nitrógeno. Si se considera que no se generan rayos X por Bremsstrahlung en el caso de neutrones, y que las dimensiones de los órganos suelen ser mucho mayores que los rangos de las partícula cargadas secundarias de las radiaciones nucleares típicas en tejido, entonces la dosis absorbida en tejido se puede aproximar al kerma colisional (tanto de neutrones como de fotones) en cualquier punto de un campo neutrónico de hasta una energía aproximada de 20 MeV (Attix, 1986).

1.5. CAMPOS MIXTOS DE NEUTRONES Y GAMMA

Los neutrones y la radiación gamma se atenúan de forma exponencial al atravesar la materia. Producto de la moderación de los neutrones rápidos, se puede generar una población de neutrones térmicos a partir de los neutrones rápidos originales, sumando a la posible irradiación externa de neutrones térmicos (lo cuales también se atenúan

exponencialmente en profundidad). Los neutrones térmicos son capaces de generar radiación secundaria por reacciones (n,γ) y (γ,n) respectivamente. Las reacciones de fotonucleares (γ,n) se producen por fotones de alta energía de 10 MeV o mayor, mientras que las reacciones de captura (n,γ) se podrían producir por neutrones de cualquier energía, pero son predominantes en captura de neutrones térmicos, por ejemplo en la reacción $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, muy común al irradiar tejido, lo que conlleva a que siempre que se tenga un campo de neutrones, éste se encuentre contaminado por rayos gamma secundarios, generados en las inmediaciones, o directamente en el medio de interés.

Como los neutrones tienen superior efectividad biológica que los rayos gamma por unidad de dosis absorbida, en especial a tasas de dosis bajas, es deseable emplear detectores que den lecturas por separado de la dosis debida a gamma y a neutrones, lo que no es fácil y complica los procesos de medición. Por esta razón se han desarrollado dosímetros para detección de neutrones que son casi insensibles a gamma, otros que detectan gamma y casi no neutrones, y hay otro grupo de medidores que son sensibles a ambos (Attix, 1986).

1.6. TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

La terapia por captura neutrónica en boro (BNCT) es una opción para el tratamiento de ciertos tipos cáncer, para esto se concentra boro en células tumorales que luego son irradiadas con un flujo neutrónico térmico o epitérmico, que permite que ocurra la reacción nuclear $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, donde el isótopo ^{10}B captura un neutrón para convertirse en ^{11}B , que es un núcleo compuesto que rápidamente se fracciona y produce una partícula α (un núcleo de Helio) y un núcleo de ^7Li , esto se traduce en una dosis letal para las células cancerígenas porque son irradiadas con dos partículas de alto LET, que tienen un rango menor a 10 μm , es decir el efecto está en el orden del diámetro celular. La efectividad de la terapia en un paciente por la reacción de captura del ^{10}B depende de distribución del compuesto de boro en el organismo, el tiempo que transcurre después de la administración del mismo y la fisiología del paciente. Los compuestos más comunes para lograr la biodistribución de boro en pacientes, en ensayos in vivo o in

vitro son el BPA (Borofenilalanina) y el BSH (Borocaptato de sodio) (Nedunchezian, 2016) (Kiger, Palmer, Riley, & Busse, 2001).

La radiación producida en la terapia de captura neutrónica es compleja pues conlleva una mezcla de campos de radiación de alto y bajo LET que dependen de factores espaciales, espectrales, angulares del haz de neutrones y también de la geometría y composición del blanco que se irradiará. Desde el punto de vista dosimétrico, en forma general se pueden considerar los siguientes componentes del campo de radiación: los neutrones térmicos, los neutrones rápidos, los fotones, los protones y la dosis por ^{10}B :

- Los neutrones térmicos producen Protones por la reacción de captura $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ que sucede principalmente con neutrones de menos de 0,5 eV.
- Los neutrones rápidos generan Protones de retroceso por los choques elásticos con Hidrógeno $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ y también con otras reacciones con ^{12}C , ^{16}O y ^{32}P , que suelen producir neutrones de entre 40 eV y 5 MeV aproximadamente.
- La dosis gamma primordialmente se producen por reacción de captura neutrónica en el hidrógeno del tejido $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, y también por gammas secundarios del haz neutrónico (Goorley, Kiger, & Zamenhof, 2002).
- Y por último, la dosis de ^{10}B producida por la reacción de captura $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ con neutrones térmicos (Hopewell, Morris, Schwint, & Coderre, 2011).

Hay dos tipos de haces de neutrones utilizados en BNCT, uno térmico utilizado para tratar tumores poco profundos y el otro epitérmico, que permite tratar tumores ubicados hasta aproximadamente 6 cm (IAEA, 2001). Con un haz de neutrones epitérmicos se puede obtener un alto flujo de neutrones y baja dosis debido a neutrones rápidos y rayos gamma, en tejido normal (Matsumoto, Liu, & Brugger, 1995).

Ambos tipos de haces conllevan una contribución de dosis por neutrones rápidos, epitérmicos y térmicos, así como por rayos gamma. A ello se suman los componentes de dosis por los productos de desintegración del boro, los protones de la reacción de captura del nitrógeno y los rayos gamma de la captura del hidrógeno, por tanto para cada punto de ubicación dentro del tejido, la Dosis Física Total estará compuesta por dosis de boro, dosis de neutrones rápidos, dosis de protones por captura de nitrógeno y

la suma de dosis gamma (IAEA, 2001). En la Figura 3 a modo de ejemplo, se observa la tasa de dosis de cada componente de un haz de neutrones epitérmicos por centímetro de profundidad en agua.

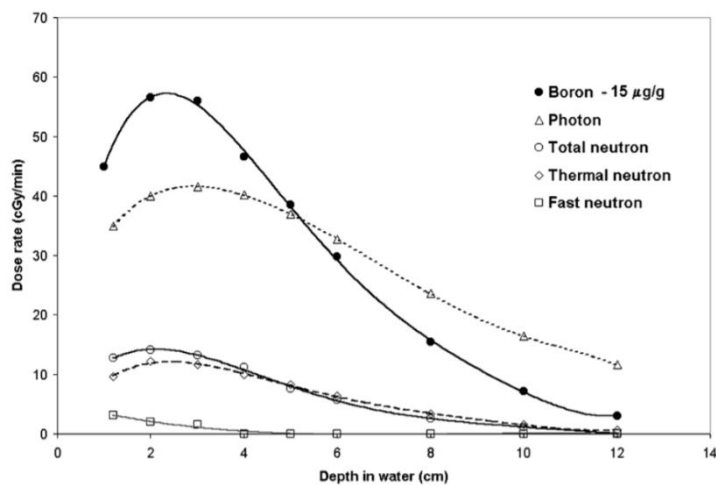


Figura 3. Tasa de Dosis alcanzada en agua para cada componente que aporta a la dosis de un haz epitérmico en BNCT (Coderre, y otros, 2003)

1.7. USO DE BETA ENHANCER CON BNCT

La facilidad para tratamiento clínico con BNCT en Argentina se encuentra ubicada en el reactor nuclear experimental RA-6, en el Centro Atómico Bariloche. El reactor RA-6 es un reactor MTR de piscina abierta de 1MW de potencia térmica, el haz neutrónico diseñado para el tratamiento de tumores superficiales (como melanoma) con BNCT, denominado haz hipertérmico, fue diseñado para obtener un espectro de neutrones epitérmicos que incluye una etapa parcial de termalización, esto permite obtener un máximo flujo de neutrones lentos a aproximadamente 1 cm de profundidad (Boggio, Provenzano, Gonzalez, & Longhino, 2014).

Por lo tanto la dosis superficial recibida en los primeros milímetros de piel era baja con respecto al sitio de máxima dosis, esto llevó a introducir unos dispositivos que permitieran aumentar la dosis de irradiación en la superficie, pero sin interferir en el tratamiento con BNCT. A estos dispositivos se los denominó Beta Enhancers (BE) y consisten en pequeñas hojuelas circulares, que se ubican sobre la superficie del tumor previo a la irradiación en el reactor (Boggio E. , y otros, 2015).

Los materiales que tienen interés como BE son aquellos que cumplan con características como tener alta probabilidad de captura neutrónica, tener decaimiento de rayos β^- de gran energía cinética, con un periodo de decaimiento corto de segundos, o no más de un minuto, para poder brindar el efecto deseado durante el período de irradiación. La radiación β^- tendrá un rango que le permitirá una penetración en función de su energía cinética máxima. Para rayos β^- de energía superior a 1MeV, se estima una penetración en tejido de aproximadamente 5 mm o mayor, por ello se propone que los dispositivos BE sean colocados sobre el tumor para aumentar el gradiente superficial de dosis absorbida obtenido en el tratamiento BNCT gracias al decaimiento beta de las hojuelas activadas durante la irradiación con el haz de neutrones (Boggio E. , Longhino, Provenzano, Farías, & González, 2014).

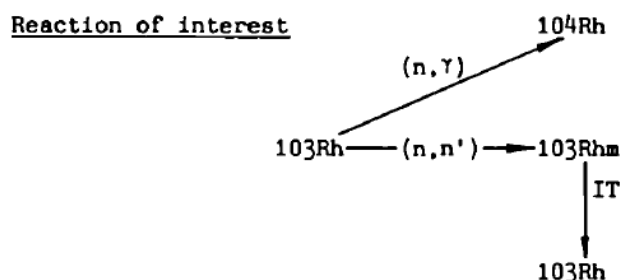
1.8. CARACTERÍSTICAS DE LOS ELEMENTOS USADOS COMO BE

Los tres elementos utilizados en este estudio como Beta Enhancers son Rodio, Plata e Indio. A continuación se dan algunas características de cada uno de los isótopos estables y los respectivos radioisótopos obtenidos por captura de neutrones térmicos.

RODIO:

El Rodio (Rh) es un metal de transición de número atómico 45 y masa atómica 102,905 uma, su isótopo natural es ^{103}Rh con sección eficaz de captura neutrónica total de 143,5 barn. Al capturar un neutrón se puede convertir en $^{104\text{m}}\text{Rh}$ (con 6.9% de probabilidad) cuyo periodo de semidesintegración es de 4,4 min y que por transición isomérica con 99,87% de probabilidad pasa a ^{104}Rh y con 0,13% decae por β^- a ^{104}Pd estable.

Por otro lado, tanto el ^{104}Rh obtenido de decaimiento del metastable, como el directamente producido por captura en 103 (93.1% de las capturas) tiene un periodo de 42 s y decae con 99,55% de probabilidad a ^{104}Pd estable al emitir β^- de 2,5 MeV de energía máxima y 995 keV de energía más probable, resultando ésta la partícula secundaria cargada de interés en el BE de Rodio.



Activities induced in rhodium

reaction	half-life, $T_{1/2}$	ref.	cross-section, σ or I	ref.
$^{103}\text{Rh} (n, n') ^{103}\text{Rh}_m$	56.114 (6) min	Mar85	$\langle \sigma \rangle = 724$ (43) mb	Sa74
$^{103}\text{Rh} (n, \gamma) ^{104}\text{Rh}_m$	4.34 (5) min	Br86	$\sigma_{\text{O}\gamma} = 10$ (1) b	Mu81
$^{103}\text{Rh} (n, \gamma) ^{104}\text{Rh}$	42.3 (4) s	Br86	$I_{\gamma} = 75$ (5) b	Mu81
$^{103}\text{Rh} (n, \gamma) ^{104}\text{Rh}_m + g$			$\sigma_{\text{O}\gamma} = 145$ (2) b	Mu81
			$I_{\gamma} = 1100$ (50) b	Mu81

Figura 4. Esquema de las reacciones de interés inducidas en ^{103}Rh por captura neutrónica (Baard, Zijp, & Nolthenius, 1996)

PLATA:

La Plata (Ag) es un metal de transición con número atómico 47 y masa atómica 107,868 uma, tiene dos isótopos estables ^{107}Ag y ^{109}Ag con abundancia de 51,83% y 48,16% respectivamente.

La sección eficaz de captura neutrónica de ^{107}Ag es 37,6 b, al capturar un neutrón la ^{107}Ag se transforma en ^{108m}Ag de periodo 127 años, por lo que se descarta su influencia durante la irradiación con haz de neutrones térmicos para BNCT (Baard, Zijp, & Nolthenius, 1996).

La sección eficaz de captura neutrónica de ^{109}Ag es 91 b. La ^{109}Ag por captura neutrónica se transforma en ^{110}Ag (94,8% de probabilidad) de periodo 24,6 s, decae a ^{110}Cd con un 99,7% de probabilidad por emisión de β^- de 2,9 MeV de energía máxima y 1,2 MeV de energía más probable (Magill, Pfennig, & Galy, 2006) (Baard, Zijp, & Nolthenius, 1996).

Activities induced in silver

reaction	half-life, $T_{1/2}$	ref.	cross-section, σ or I	ref.
$^{109}\text{Ag}(n,\gamma) ^{110}\text{Agm}$	249.8(1) d	Mar85	$\sigma_{\text{O}\gamma} = 4.7 (2) \text{ b}$	Mu81
$^{109}\text{Ag}(n,\gamma) ^{110}\text{Ag}$	24.6 (2) s	Mar85	$I_{\gamma} = 72.3 (40) \text{ b}$	Mu81
$^{109}\text{Ag}(n,\gamma) ^{110}\text{Agm}+\text{g}$			$\sigma_{\text{O}\gamma} = 86.3 (30) \text{ b}$	Mu81
			$\sigma_{\text{O}\gamma} = 91.0 (10) \text{ b}$	Mu81
			$I_{\text{c}\gamma} = 1400 (48) \text{ b}$	Mu81
$^{107}\text{Ag}(n,\gamma) ^{108}\text{Agm}$	127 (21) a	Mar85	$\sigma_{\text{O}\gamma} = 0.33(8) \text{ b}$	Mu81
			$I_{\gamma} = 1.2 (2) \text{ b}$	Mu81
$^{107}\text{Ag}(n,\gamma) ^{108}\text{Agm}+\text{g}$			$\sigma_{\text{O}\gamma} = 37.6 (12) \text{ b}$	Mu81
			$I_{\gamma} = 100 (5) \text{ b}$	Mu81
$^{110}\text{Agm}(n,\gamma) ^{111}\text{Ag}$	7.45 (1) d	Mar85	$\sigma_{\text{O}\gamma} = 82 (11) \text{ b}$	Mu81
$^{111}\text{Ag} (n,\gamma) ^{112}\text{Ag}$	3.14 (2) h	Br86	$\sigma_{\text{r}\gamma} = 3 (2) \text{ b}$	Mu81
			$I_{\gamma} = 105 (20) \text{ b}$	Mu81

Figura 5. Esquema de las reacciones de interés inducidas en ^{107}Ag y ^{109}Ag por captura neutrónica (Baard, Zijp, & Nolthenius, 1996)

INDIO:

El Indio (In) es un metal de número atómico 49, masa atómica 114,818 u, su isótopo estable es el ^{113}In con 4,3% de abundancia y el isótopo ^{115}In es cuasiestable con 95,71% de abundancia y periodo $4,4 \times 10^{14}$ años, las secciones eficaces de captura neutrónica son 12 b y 202 b respectivamente. El ^{113}In al capturar un neutrón pasa a ^{114}In que decae con un 99,5% de probabilidad a ^{114}Sn estable en 71,9 s de periodo, a través de emisión de radiación β^- de 2 MeV de energía máxima y 778 keV de energía más probable. El ^{115}In al capturar un neutrón se podría convertir en $^{116\text{m}1}\text{In}$, $^{116\text{m}2}\text{In}$ y/o ^{116}In . El $^{116\text{m}2}\text{In}$ decae con un 100% de probabilidad por transición isomérica a $^{116\text{m}1}\text{In}$ con periodo 2,2 s. El $^{116\text{m}1}\text{In}$ decae con un 100% de probabilidad, con un periodo de 54 min, a ^{116}Sn estable por emisión de radiación β^- de 1 MeV de energía máxima y 352 keV de energía más probable y también puede emitir rayos γ de 1,3 MeV y 1 MeV. El ^{116}In decae con un periodo de 14 s y con 99,97% de probabilidad a ^{116}Sn estable, al emitir radiación β^- de 3,3 MeV de energía máxima y 1,3 MeV de energía más probable, y además podría emitir rayos γ de 1,3 MeV. La probabilidad de captura directa al estado Ground o

fundamental del ^{116}In es de aproximadamente 20% del total de las capturas posibles (Magill, Pfennig, & Galy, 2006) (IAEA-Nuclear Data Section, 2017).

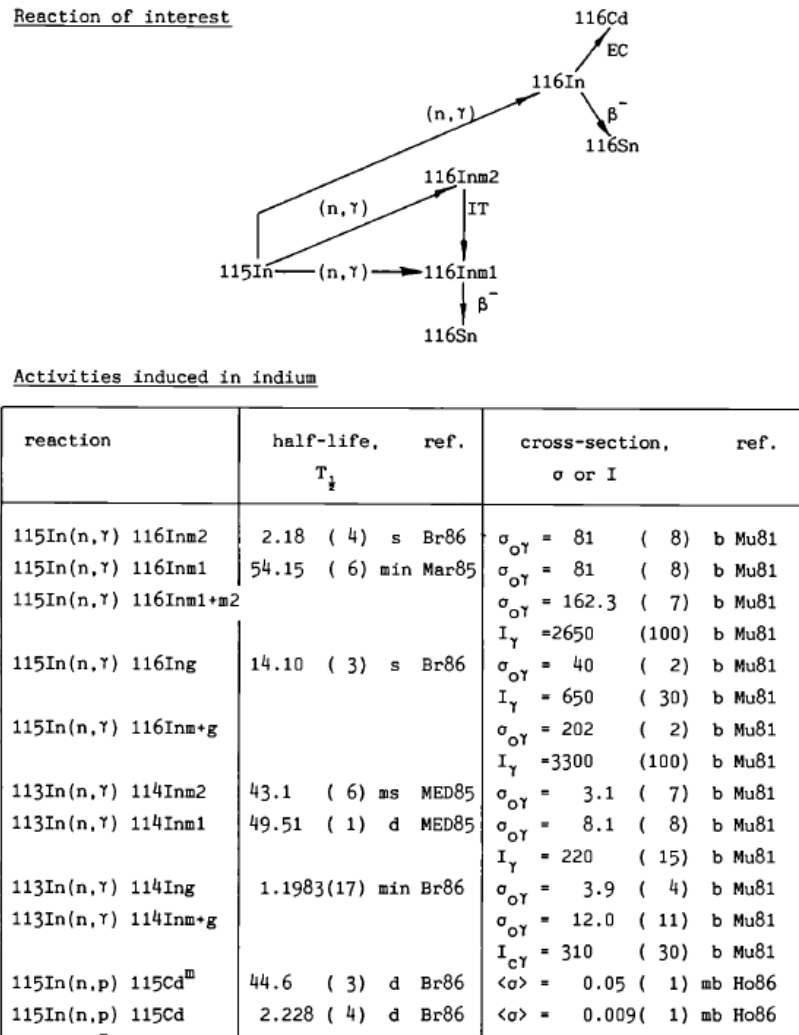


Figura 6. Esquema de las reacciones de interés inducidas en ^{113}In e ^{115}In por captura neutrónica (Baard, Zijp, & Nolthenius, 1996)

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este trabajo es estudiar los aspectos dosimétricos en la implementación de dispositivos de Rodio, Plata e Indio como herramienta complementaria en BNCT para el tratamiento del cáncer.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Simular la irradiación con el haz neutrónico para BNCT del reactor RA-6 de un modelo de ratón que tiene un tumor de volumen promedio y colocando sobre el tumor cada uno de los dispositivos BE, con el fin de obtener datos de tasas de dosis de cada componente del campo de radiación en BNCT+BE.
- b) Simular el mismo modelo de ratón anterior con un volumen mayor y otro menor al promedio, con el fin de caracterizar las componentes de tasa de dosis que se obtendrían en tumores más pequeños y más grandes.
- c) Analizar la correlación entre los datos simulados y los obtenidos experimentalmente durante la irradiación de ratones NIH nude con BNCT-BE, para obtener factores de corrección que permitan explicar el comportamiento experimental.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo se realizó en las instalaciones de la División Bioquímica Nuclear del Departamento de Radiobiología de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), y se desarrolló a la par con el estudio de la evaluación de los efectos biológicos del uso de dispositivos BE como herramienta complementaria para el tratamiento de cáncer. Para esto se utilizaron sesenta ratones *NIH nude* (esta especie se caracteriza por tener el sistema inmunológico genéticamente deprimido, permitiendo la implantación de células tumorales humanas) de 6 a 8 semanas de vida. En el flanco derecho posterior de estos ratones se implantaron aproximadamente $1,5 \times 10^6$ células de cáncer de colon humano de la línea celular HT-29 (Dagrosa, y otros, 2003), como se observa en la Figura 7. A los 14 días de la implantación cuando los tumores alcanzaron volúmenes mayores a 50 mm^3 con un volumen promedio de $174,5 \text{ mm}^3$, los ratones fueron individualizados con una marca en la oreja y trasladados al Centro Atómico de Bariloche (CAB) para su irradiación.



Figura 7. Implantación de células tumorales HT-29 en flanco derecho de ratones nude

3.1. IRRADIACIÓN DE LOS RATONES EN EL REACTOR RA-6

El edificio del reactor nuclear experimental RA-6 cuenta con la única facilidad en Argentina adecuada para el tratamiento de pacientes con BNCT. Esta habitación de irradiación tiene en una de sus paredes la boca del cono de salida del haz de neutrones para tratamiento con BNCT como se observa en la Figura 8.



Figura 8. Habitación para BNCT del reactor RA-6 donde se observa el cono de salida del haz (Boggio, Provenzano, Gonzalez, & Longhino, 2014)

Sobre la boca del cono se coloca un dispositivo capaz de posicionar correctamente el haz de BNCT. Este dispositivo consiste en una placa cuadrada de MDF de 5 mm de espesor, que tiene un orificio circular de 16 cm de diámetro calado en el centro. Sobre la placa se colocaron 8 ratones con sus cuerpos fuera del radio efectivo del haz, esto es a 6,5 cm desde el centro del haz y solo el tumor asomando sobre el radio efectivo del haz, es decir a 6 cm del haz, como se observa en la Figura 9. Los cuerpos de los ratones se sujetan muy bien a la placa porque hay que posicionar verticalmente la placa sobre el cono de salida del haz.



Figura 9. Fotografía de la ubicación de los ratones en la placa de MDF

Sobre los ratones se colocó un reflector de neutrones compuesto por tres discos de plásticos (de Teflon y Nylon) apilados uno sobre otro, el más cercano al cono de salida del haz es de 7 mm de espesor y 12 cm de diámetro, el segundo de 20 mm de espesor y 12 cm de diámetro y el tercero de 25 mm de espesor y diámetro de 18 cm. Este reflector sirve para uniformizar el flujo neutrónico.

Los ratones implantados con tumores fueron divididos en cuatro grupos, el primero fue el de Control que no se irradió ni se le suministró boro y los otros tres grupos fueron utilizados para realizar la irradiación con BNCT más el uso de cada uno de los Beta Enhancers de Rodio, Plata e Indio. En la Tabla 1 se detalla el nombre de cada grupo y el número de ratones en cada uno.

Tabla 1. Nombre y número de ratones de los cuatro grupos usados en este trabajo

Nº de grupo	Nombre del grupo	Nº de ratones por grupo
1	Control	12
2	BNCT + BE Rodio	21
3	BNCT + BE Plata	14
4	BNCT + BE Indio	14

La irradiación de ratones de los grupos 2, 3 y 4 se realizó con animales portadores de tumores de un tamaño aproximado de 180 mm³. Una hora antes de la irradiación con el haz de neutrones se les suministró a estos tres grupos de ratones 350 mg/kg de peso corporal de solución de borofenilalanina (¹⁰BPA) 0,14 M. Este tiempo fue elegido teniendo en cuenta estudios previos de biodistribución de BPA por Dagrosa y colab. (2002).

Los ratones fueron colocados en las placas de MDF en grupos de 8 e irradiados con un flujo neutrónico de $2,5 \times 10^8 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, durante 42,5 minutos en promedio.

3.2. BETA ENHANCER UTILIZADOS

Los Beta Enhancers utilizados consistieron en pequeñas hojuelas o chapas circulares de aproximadamente 13 mm de diámetro y espesores de 0,025 mm para la hojuela de Rodio y 0,127 mm para las hojuelas de Plata e Indio. Estas hojuelas fueron colocadas sobre la superficie de los tumores de los ratones y se fueron sujetados al cuerpo de los roedores con cinta adhesiva, como se muestra en la Figura 10.



Figura 10. Fotografía donde se observa sujetado al cuerpo del ratón una pequeña chapa de BE

Como los periodos de semidesintegración de los radioisótopos obtenidos por activación neutrónica de Rodio y Plata son menores o iguales al minuto, se asume que todos los decaimientos β^- se producen durante la irradiación, por lo tanto luego de la irradiación y después de que los ratones salen del recinto de irradiación, se pueden retirar las hojuelas del cuerpo de los ratones.

En el caso de la activación del Indio, se debe tener en cuenta que el primer estado metastable del Indio, tiene un periodo de 54 minutos, además los isótopos de activación del Indio también producen rayos γ de más de 1 MeV, por ello se debe esperar unos minutos adicionales para que decaigan estos radioisótopos y luego se pueden retirar las hojuelas de Indio del cuerpo de los ratones.

3.3. MODELO DE RATÓN, TUMOR Y PIEL

El modelo básico del ratón que se simulará en este trabajo difiere de la forma y tamaño que realmente tienen los ratones nude utilizados durante la irradiación, pues se trata de diseñar un modelo que no tenga demasiada complejidad en cuanto a la forma del roedor, pues se desea hacer hincapié en el tamaño del tumor que se alcanzó durante las mediciones experimentales y la dosis que éste recibiría. Así la forma que describe el cuerpo del ratón en estas simulaciones es un cilindro de 8,5 cm de largo y 3 cm de diámetro como se ve en la Figura 11, la composición interna es mayoritariamente de

Hidrógeno, Oxígeno, Carbono y Nitrógeno como los elementos presentes en tejido vivo y se consideró que no se generan rayos X por Bremsstrahlung.

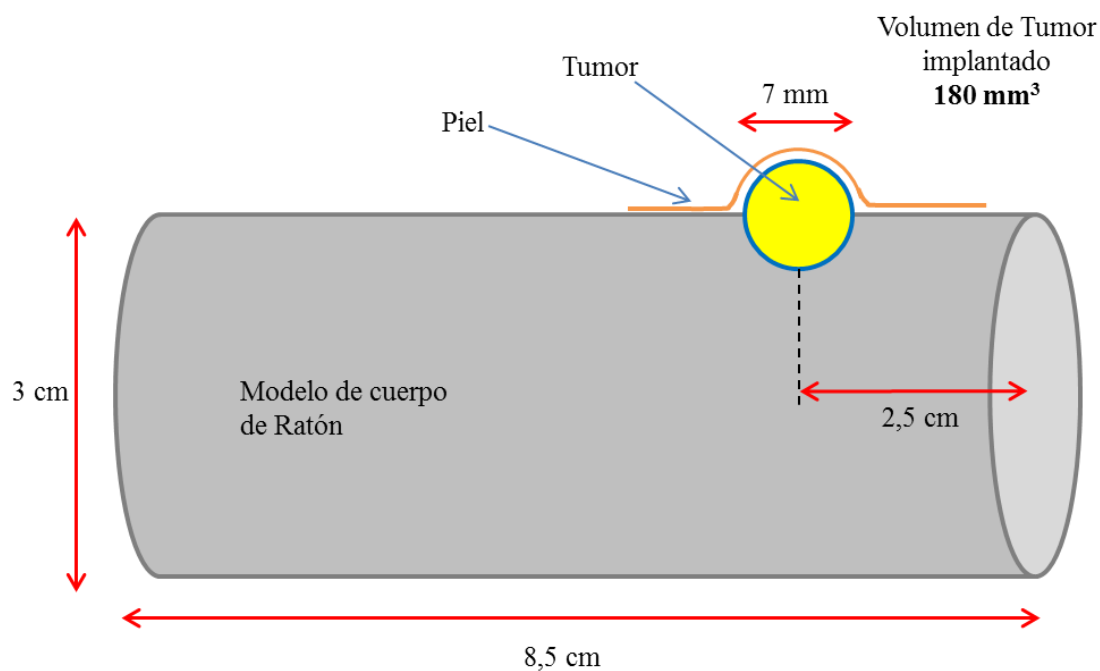


Figura 11. Esquema del modelo de ratón y tumor implantado utilizado para las simulaciones

Este modelo tendrá a 2,5 cm de uno de los extremos del cilindro una esfera de 180 mm³ de volumen, es decir un diámetro de 7 mm, que representará un tumor con el volumen promedio obtenido de las mediciones experimentales de los tumores realizadas sobre los cuatro grupos de ratones el día de la irradiación de los ratones, denominado día cero.

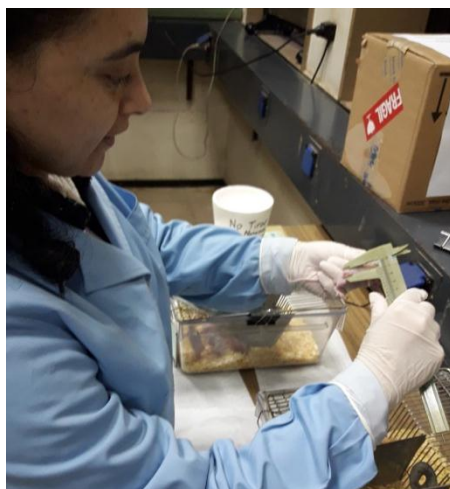


Figura 12. Imágen de cómo se realice la medición de los tumoren en los ratones de los cuatro grupos estudiados

En la Figura 12 se observa cómo se realizó la medición de los tumores y en la Tabla 2 se observan los valores promedio de los volúmenes de los tumores de los cuatro grupos de ratones.

Tabla 2. Volúmenes de los tumores de los ratones el día de la irradiación

N°	Volumen tumoral (mm ³)			
	Control	BNCT+BE Rh	BNCT+BE Ag	BNCT+BE In
1	262,13	188,42	81,65	119,07
2	120,21	50,85	204,16	535,55
3	181,48	40,57	137,68	91,04
4	191,56	43,71	132,10	70,23
5	151,69	239,45	94,94	70,23
6	396,94	104,98	178,96	563,11
7	237,92	337,89	174,90	154,42
8	120,93	93,31	206,52	82,47
9	141,40	79,33	161,17	187,91
10	246,05	186,52	No hay dato	123,01
11	119,07	219,28	209,20	171,11
12	93,64	326,34	211,72	221,78
13	-	176,75	150,70	68,93
14	-	522,72	68,93	87,08
15	-	186,52	-	-
16	-	239,45	-	-
17	-	202,90	-	-
18	-	186,52	-	-
19	-	113,49	-	-
20	-	57,43	-	-
21	-	50,85	-	-
Promedio por grupo	188,58	173,68	154,82	181,85
Promedio Total	174,48			

Además se consideró colocar piel sobre el tumor del modelo del ratón, con un espesor de 0,5 mm, se modeló la dosis recibida en la piel ubicada sobre el tumor debida a la radiación β^- originada por el decaimiento de los dispositivos BE.

A continuación debido a que los valores de los volúmenes tumorales son muy variados como se vio en la Tabla 2, se simuló el mismo modelo de ratón, con tumor y piel, pero con un volumen menor y otro mayor al modelado inicialmente, de tal manera que se pudiera obtener datos simulados de la dosis en tumores de menor y mayor tamaño al promedio. Los valores de los volúmenes fueron 100 mm³ para el de tamaño menor y 260 mm³ para el de tamaño mayor, es decir, los diámetros de estos tumores fueron 5,8 mm y 7,9 mm respectivamente.

3.4. SIMULACIÓN DEL MODELO DISEÑADO EN MCNP5

El programa Monte Carlo N Particle Transport Code (MCNP) versión 5 fue utilizado para realizar las simulaciones de este trabajo. El modelo de cálculo que se utilizó fue implementado por el Ing. Juan Longhino en las instalaciones del CAB. Las dimensiones del modelo del cuerpo del ratón, el tumor y la piel sobre el tumor fueron los datos que se colocaron en el código. Se modeló la totalidad de los tejidos como plástico Tejido Equivalente, TE A150.

Se realizaron dos simulaciones para cada volumen tumoral, en la primera (Modelo 1, cálculo de neutrones y fotones acoplados) donde se obtuvo la tasa de dosis recibida en ese volumen debida a las componentes: 1) Gamma; 2) neutrones rápidos (Fast); 3) neutrones térmicos (Th); y 4) Dosis por ^{10}B . En este caso no se simuló la dosis recibida en la piel sobre el tumor. Adicionalmente en este cálculo global se calculó la activación de hojuelas como las utilizadas realmente, a fin de poder posteriormente modelar la fuente de partículas beta de los decaimientos esperados.

En la segunda simulación (Modelo 2, cálculo de electrones únicamente) se obtuvo la tasa de dosis recibida por el tumor y por la piel que está sobre el tumor, debido solamente a los decaimientos β^- generados por la activación de las hojuelas Beta Enhancers. Para esto se incluyó como fuente de electrones en cada hojuela de Rodio, Plata e Indio, la actividad β^- de cada hojuela determinada anteriormente, mediante el ritmo y el número de átomos en cada hojuela. Para estas simulaciones se utilizó el Tally F4 que utiliza como factor de escala Stopping Power de electrones en plástico TE obtenidos del NIST (código ESTAR).

En la Figura 13 se muestra un esquema del corte axial del cilindro, esfera, piel y dispositivo Beta Enhancer que se utilizó en las simulaciones para obtener la tasa de dosis β^- , en el código MCNP.

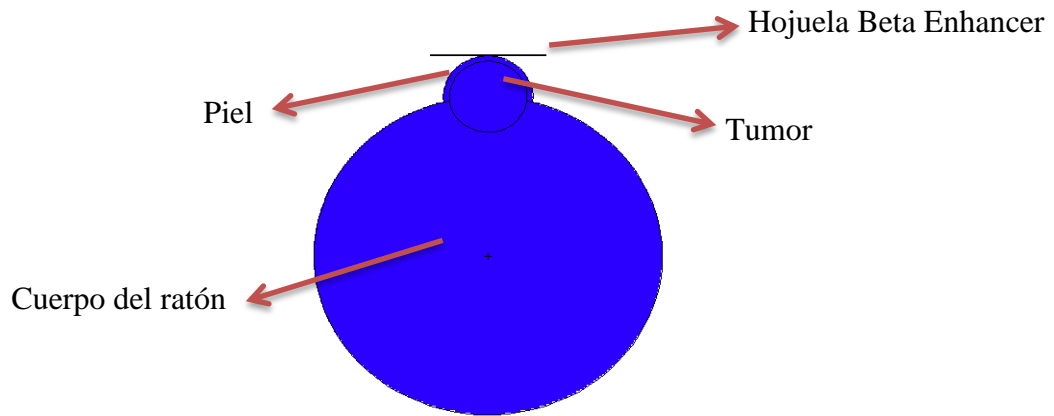


Figura 13. Esquema del corte axial del ratón, tumor, piel y BE utilizado por MCNP para la simulación

En la Figura 14 se muestra un esquema de un corte transversal de la placa con los ratones y cada uno con el tumor en el flanco derecho superior. Se observa también el cono de salida del haz y los reflectores que se colocaron durante las irradiaciones reales.

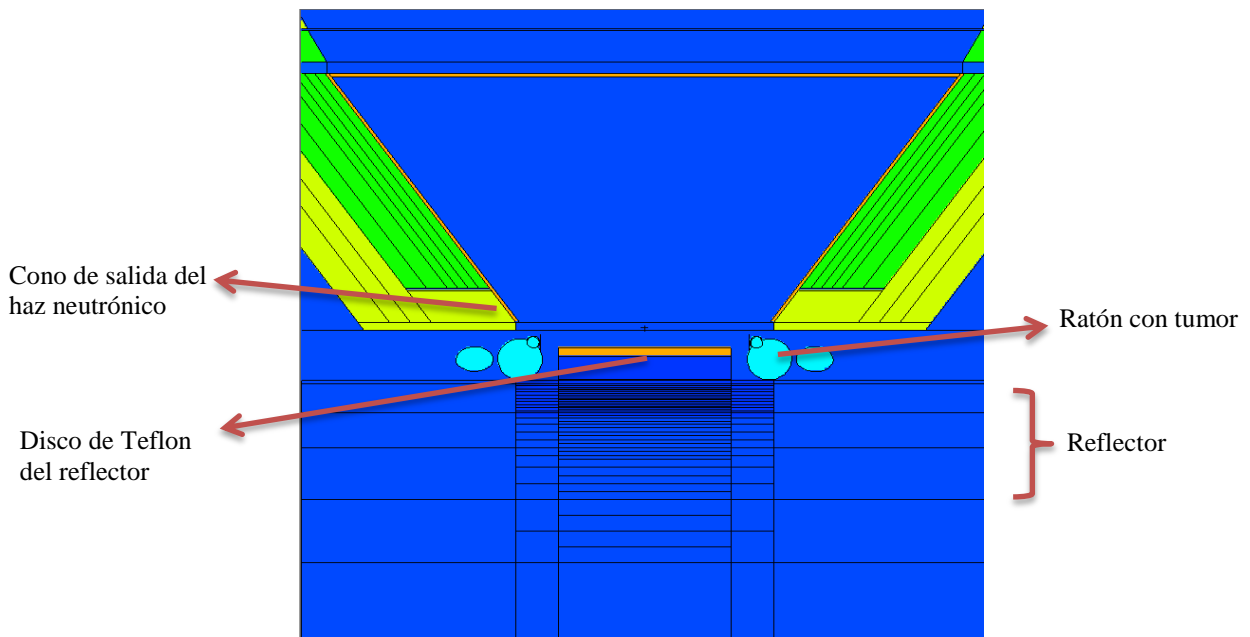


Figura 14. Corte axial de la placa con ratones colocada en la boca del haz neutrónico con los reflectores del esquema utilizado en MCNP

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las simulaciones computacionales se realizaron a partir del diseño de un modelo ideal consistente en un modelo cilíndrico (3cm de diámetro, 8cm de largo), aproximado al volumen de un ratón, y en el que se implantó un tumor de forma completamente esférica. El mismo se ubicó a 2,5 cm desde uno de los extremos en el flanco superior derecho. De entrada se sabe que estas consideraciones aportan incertezas que difieren de la realidad, por lo tanto, los resultados de las simulaciones aquí realizadas se deben considerar como valores relativos.

Por lo tanto se utilizó un factor de normalización que se aplicó a todos los resultados de las simulaciones. Este valor se obtuvo al relacionar el flujo neutrónico utilizado durante las irradiaciones de los ratones ($2,5 \times 10^8 \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$) con el flujo neutrónico promedio global de cálculo de las simulaciones ($6,17 \times 10^8 \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$). El valor de ese factor de escala fue de 0,405.

Se realizaron dos cálculos secuenciales, el primero de los cuales aporta la simulación del comportamiento de neutrones y fotones presentes durante la irradiación (obteniéndose dosis de neutrones térmicos y rápidos, dosis de fotones y flujo de neutrones térmicos, así como ritmo de activación en el material de la hojuela, debidamente incluida en el modelo), luego un modelo complementario de transporte de electrones, donde se incluye una fuente exclusivamente de electrones de decaimiento en el material del BE, y donde se calcula exclusivamente la componente de dosis por BE.

Dosis en Tumor - Resultados experimentales

En la Tabla 3 se presentan a modo de referencia, los resultados experimentales obtenidos el día de la irradiación de los 60 ratones, se observan las tasas de dosis obtenidas para las componentes Fast, Gamma, ^{14}N y ^{10}B , y la suma de todas ellas para obtener la tasa de dosis física.

Tabla 3. Tasas de dosis experimentales obtenidas durante el día de la irradiación de los ratones. Las dosis de nitrógeno y boro se obtienen indirectamente desde el flujo térmico. La dosis física se obtiene como la suma de las anteriores

	TUMOR
¹⁰ B (ppm)	21
Flujo neutrónico (ncm ⁻² s ⁻¹)	2,50E+08
Tasa de Dosis en cGy/min	
Dosis Fast	1,55
Dosis Gamma	2,90
Dosis ¹⁴ N	0,37
Dosis ¹⁰ B	3,08
Física	7,90

Resultados experimentales de la dosis de BE previos, realizados por Boggio E. y colab. (2015), medidos para modelos en Fantoma, y extrapolados a las condiciones de irradiaciones presentes de ratones al colocar las hojuelas de Rodio, Plata e Indio se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Tasa de dosis extrapoladas desde experimentos con hojuelas de Rh, In y Ag (colocadas sobre el tumor de los ratones)

	Tasa de Dosis por Beta Enhancer (cGy/min)		
Tamaño de tumor:	Aprox. 100 mm ³	Aprox. 180 mm ³	Aprox. 260 mm ³
Rodio	5,9	5,1	4,4
Indio	6,9	6,1	5,4
Plata	6,0	6,0	5,3

Dosis en Tumor - Resultados normalizados de cálculo

En la Tabla 5 se presentan las características de la fuente emisora beta que se utilizó para simular el decaimiento β^- debido a la activación de las tres hojuelas utilizadas, pues para ello se simuló el ritmo de activación de las hojuelas debido a los neutrones, luego el ritmo de saturación de betas (pues no todas las activaciones decaen como betas), y

este valor asociado al número de átomos que hay en la masa de cada hojuela permitió obtener la actividad por decaimiento β^- para cada dispositivo y cada volumen de tumor simulado. La tasa de dosis obtenida por β^- se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Características obtenidas de la simulación neutrones+fotones con las hojuelas de Rh, In y Ag

Hojuela	Característica	Valor	Error	Unidades
Rodio	Ritmo de activación por neutrones hacia el nivel "Ground":	8,15E-14	0,6%	1/s
	Ritmo de saturación de betas menos:	7,96E-14	0,5%	1/s
	Masa Hojuela:	0,031025		Gr
	Numero de átomos de Rodio-103 en la hojuela:	1,81557E+20		
	Actividad de β^- durante irradiación:	14444407	0,5%	Bq
Indio	Ritmo de activación por neutrones hacia el nivel "Ground":	2,71E-14	0,1%	1/s
	Ritmo de saturación de betas menos:	2,68E-14	0,1%	1/s
	Masa Hojuela:	0,092837		gr
	Numero de átomos de Indio-115 en la hojuela:	4,65968E+20		
	Actividad de β^- durante irradiación:	12480424	0,1%	Bq
Plata	Ritmo de activación por neutrones hacia el nivel "Ground":	3,51E-14	0,6%	1/s
	Ritmo de saturación de betas menos:	3,50E-14	0,6%	1/s
	Masa Hojuela:	0,133477		gr
	Numero de átomos de Plata-109 en la hojuela:	3,5888E+20		
	Actividad de β^- durante irradiación:	12543509	0,6%	Bq

Las tasas de dosis simuladas que consideran las componentes: Gamma, neutrones Fast, neutrones Th, ^{10}B , y la componente por decaimiento β^- , se presentan a continuación para cada uno de los Beta Enhancer utilizados y para los tumores de tamaño: promedio, pequeño y grande.

En la simulación se calculó la tasa de dosis debida a 1 ppm de ^{10}B , pero de los datos experimentales se conoce que la concentración de ^{10}B en los tumores fue de aproximadamente 21 ppm, por lo tanto, el valor de tasa de dosis por boro se multiplicó por esa concentración de ^{10}B para obtener el valor de tasa de dosis adecuado para esta componente y para cada Beta Enhancer como se ve en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de cálculo obtenidos de las simulaciones Neutron+Fotón realizadas con el modelo de ratón y tumores de tamaño promedio, pequeño y grande y utilizando tres Beta Enhancers

Beta Enhancer	Componente de la tasa de dosis	TUMOR		
		Tasa de Dosis en cGy/min		
		Promedio (180mm ³)	Pequeño (100mm ³)	Grande (260mm ³)
Rh	Dosis Gamma	3,435	3,450	3,427
	Dosis Fast	0,639	0,652	0,642
	Dosis Th	0,317	0,317	0,318
	Flujo (ncm ⁻² s ⁻¹)	2,49E+08	2,50E+08	2,49E+08
	Dosis BE	3,77	4,67	2,93
	Dosis 1ppm ¹⁰ B	0,10	0,10	0,10
	Dosis 21ppm ¹⁰ B	2,17	2,18	2,18
In	Dosis Gamma	2,952	2,993	2,931
	Dosis Fast	0,644	0,651	0,624
	Dosis Th	0,319	0,318	0,319
	Flujo (ncm ⁻² s ⁻¹)	2,50E+08	2,50E+08	2,50E+08
	Dosis BE	3,09	4,01	2,77
	Dosis 1ppm ¹⁰ B	0,10	0,10	0,10
	Dosis 21ppm ¹⁰ B	2,18	2,18	2,18
Ag	Dosis Gamma	3,276	3,301	3,269
	Dosis Fast	0,644	0,652	0,626
	Dosis Th	0,319	0,318	0,320
	Flujo (ncm ⁻² s ⁻¹)	2,51E+08	2,50E+08	2,51E+08
	Dosis BE	3,81	4,58	3,00
	Dosis 1ppm ¹⁰ B	0,10	0,10	0,10
	Dosis 21ppm ¹⁰ B	2,19	2,18	2,19

Las tasas de dosis térmica y de boro resultan menores en las simulaciones escaleadas que en los datos experimentales preliminares, sugiriendo una excesiva conservatividad en el factor de escala utilizado.

Dosis en Piel – Extrapolación de resultados experimentales

Se obtuvo una estimación de la tasa de dosis en piel que recibieron los ratones el día de la irradiación a partir de los resultados experimentales anteriores, asumiendo que no existe apantallamiento de los campos radiantes entre este caso y el original, y se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Componentes que aportan a la Tasa de dosis en piel durante la irradiación de los ratones. Las dosis de nitrógeno y boro se obtienen indirectamente desde el flujo térmico. La dosis física se obtiene como la suma de las anteriores

	PIEL
10B (ppm)	12,50
Tasa de Dosis en cGy/min	
Dosis Fast	1,55
Dosis Gamma	2,90
Dosis ¹⁴N	0,37
Dosis ¹⁰B	1,83
Física	6,65

La tasa de dosis física es menor en piel que en tumor debido a la menor captación de ¹⁰B en piel que es de 12,5 ppm respecto a tumor 21 ppm, las otras componentes fast, gamma y ¹⁴N de la tasa de dosis son las mismas que para el tumor. La tasa de dosis física total en piel más la componente debido al decaimiento β^- se obtuvo al sumar la tasa de dosis física de la Tabla 7 más las tasas de dosis para cada Beta Enhancer de la Tabla 6, esos resultados se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Tasa de dosis física total en piel obtenida durante la irradiación de los ratones con las hojuelas

Tamaño de tumor	Tasa de Dosis Física incluido Beta Enhancer (cGy/min)		
	Aprox. 100 mm ³	Aprox. 180 mm ³	Aprox. 260 mm ³
Rodio	12,55	11,71	11,06
Indio	13,54	12,73	12,07
Plata	12,66	12,66	11,92

Dosis en Piel – Resultados de cálculo

Ahora se presentan los resultados de la simulación de la tasa de dosis obtenida sobre la piel simulada sobre los tres tamaños de tumores debida al decaimiento β^- , a estos cálculos se los realizó con el Tally F4 de MCNP que suma la trayectoria de las partículas y toma los datos de stopping power de una tabla basada en datos del NIST, como se explicó en la metodología.

Tabla 9. Tasas de dosis por decaimiento β^- , simuladas para cada tamaño de tumor y cada Beta Enhancer

Tamaño de tumor	Tasa de Dosis simulada por decaimiento β^- (cGy/min)		
	100 mm ³	180 mm ³	260 mm ³
Rodio	14,34	14,38	14,41
Indio	9,09	8,90	8,92
Plata	12,65	12,69	12,74

En la Figura 15 se muestra un gráfico de la tasa de dosis debida al decaimiento β^- obtenido del código de simulación, en el que se observa que la mayor dosis por beta, se recibe en los primeros milímetros de tejido, en este caso se simuló piel de 0,5 mm como se puede apreciar en el gráfico, donde se nota que la mayor tasa dosis la recibe la piel.

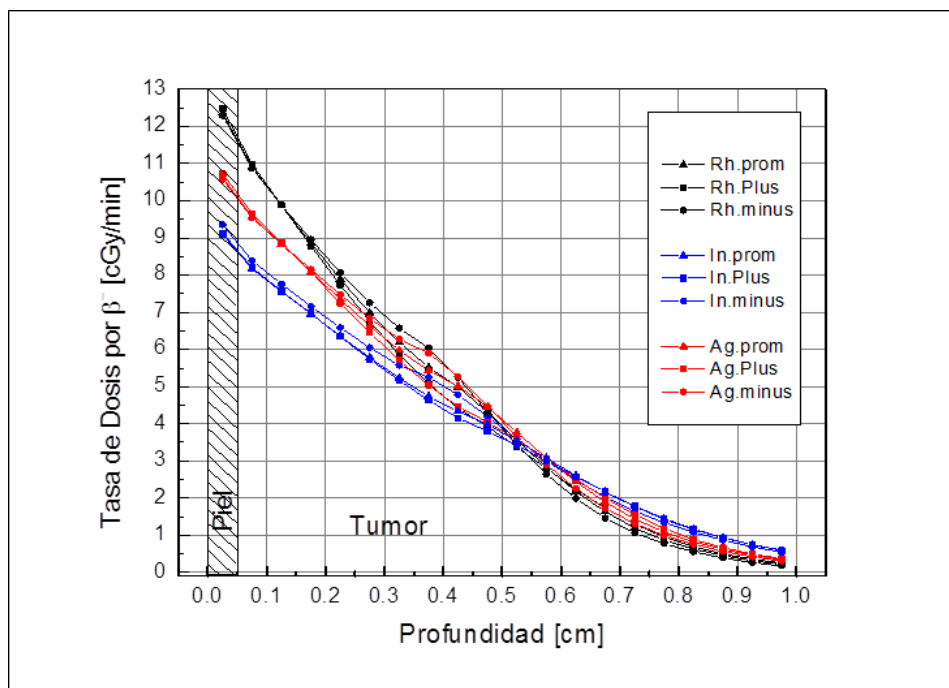


Figura 15. Curva de la simulación de Tasas de dosis por decaimiento β^- versus la profundidad alcanzada en tejido (se representa la piel sobre el tumor), debido a los Beta Enhancers, dada por el código MCNP

4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS DE CÁLCULO

En la simulación el Beta Enhancer que mayor dosis da en piel es Rodio, pero en las mediciones experimentales se pudo apreciar un ligero enrojecimiento de la piel sobre los tumores pero solo en los ratones en los que se colocaron las hojuelas de Indio, por tanto, como se dijo al principio de este capítulo los resultados de estas simulaciones son relativos, y se busca mejorar el modelo de cálculo para mejorar las estimaciones de las tasas de dosis simuladas respecto a los datos reales.

Se graficaron la tasas de dosis para cada tamaño de tumor, tanto para los datos experimentales como para los simulados. Para cada una de las hojuelas, se presentan a continuación estos gráficos en el siguiente orden: Rodio, Indio y Plata.

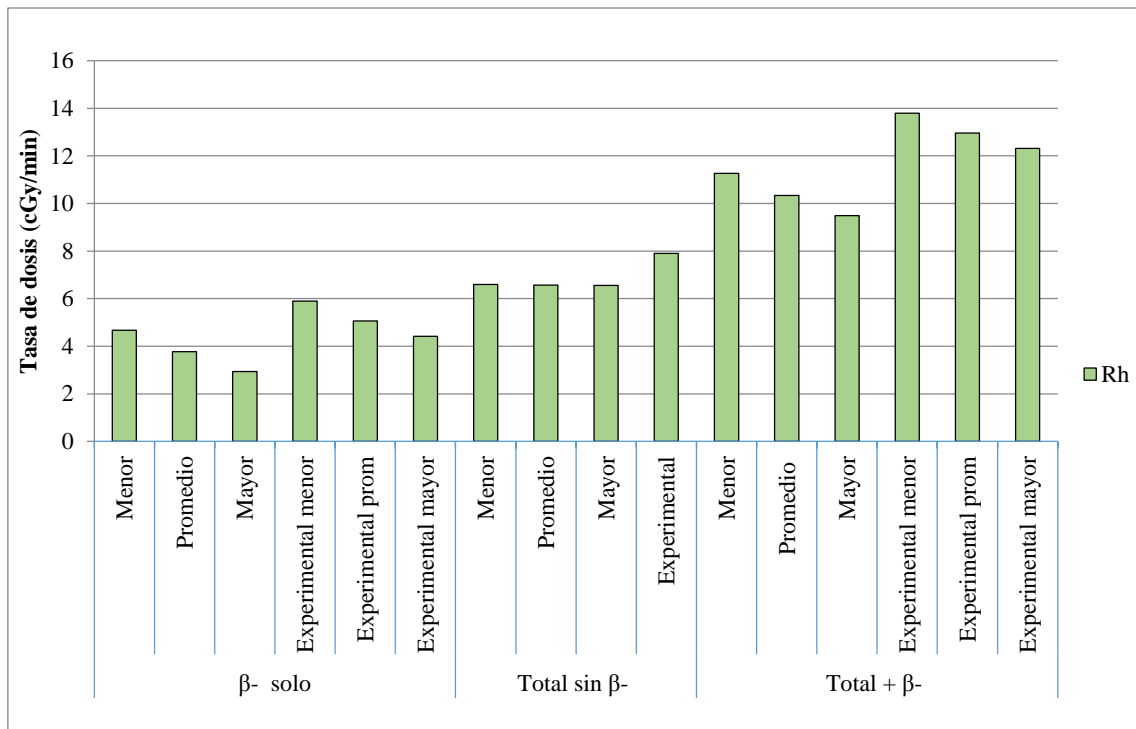


Figura 16. Gráfico de las tasas de dosis con y sin decaimiento β^- para el Beta Enhancer Rodio

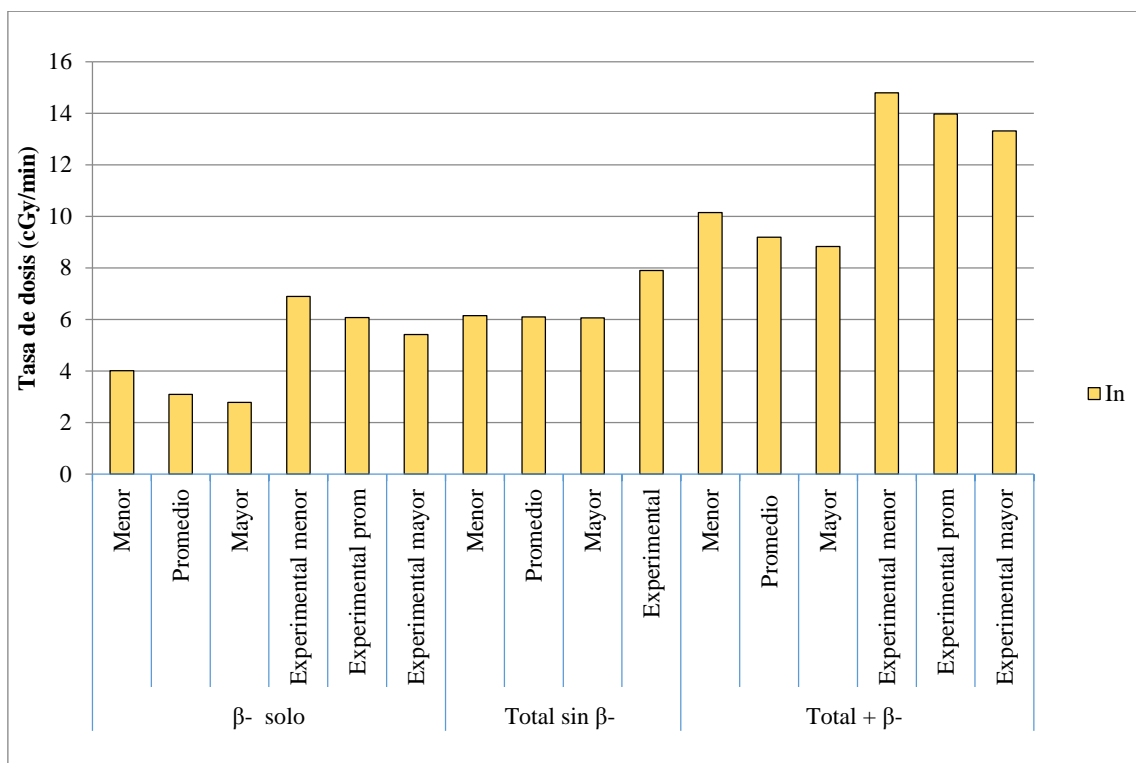


Figura 17. Gráfico de las tasas de dosis con y sin decaimiento β^- para el Beta Enhancer Indio

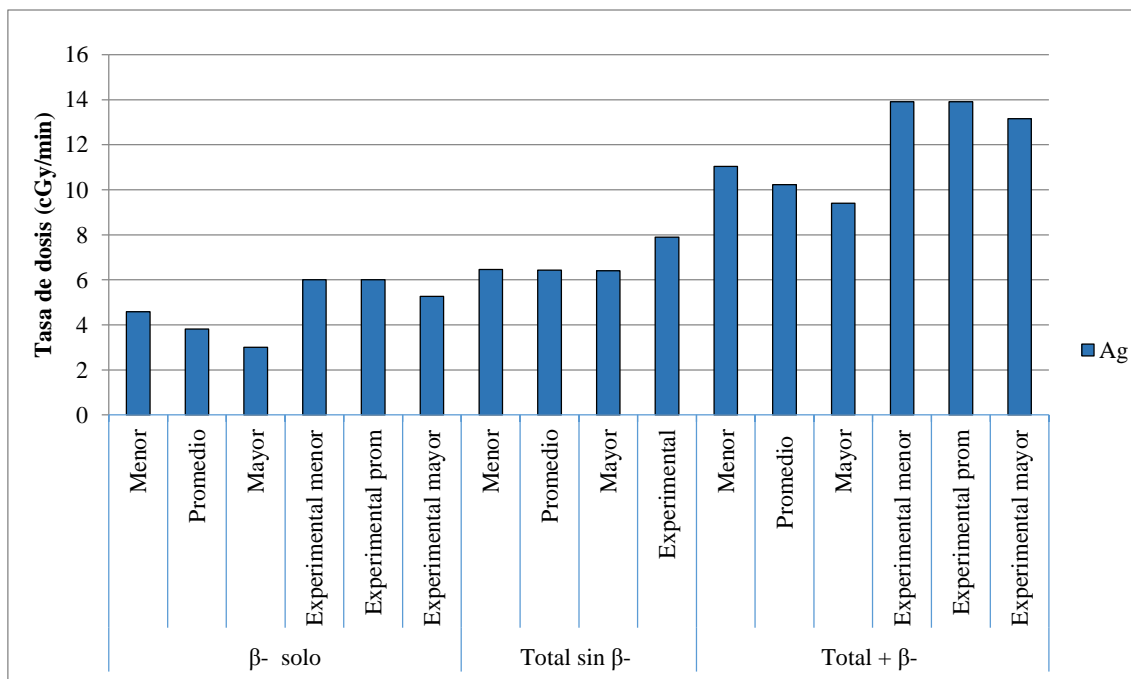


Figura 18. Gráfico de las tasas de dosis con y sin decaimiento β^- para el Beta Enhancer Plata

De estos gráficos se observa que las tasas de dosis simuladas son menores a las tasas de dosis obtenidas con los datos experimentales, para los tres Beta Enhancers utilizados. Esto se debe a que el modelo aquí estudiado es básico y no toma en cuenta todos los detalles de la forma de los ratones en primer lugar, luego la ubicación de los tumores en el cuerpo de los ratones en el modelo son siempre la misma, lo que no ocurre en la realidad pues los tumores no son implantados exactamente en el mismo lugar. Y por último, en la simulación todos los tumores son de forma esférica, situación que también difiere de la realidad pues los tumores crecen con distintas formas no siempre son esféricos.

Pero se puede observar que en los tres casos, para las tasas de dosis simuladas, como se aprecia en las Figuras 16, 17 y 18, el comportamiento de lo simulado y lo experimental es coincidente en el sentido de que, el modelo sí es capaz de predecir que la mayor tasa de dosis se obtiene en tumores de menor tamaño, pues la penetración de las partículas β^- se da en los primeros milímetros de tejido, por ello los tumores más grandes reciben menor aporte de dosis proveniente de la activación de los Beta Enhancer.

Lo que se reporta a continuación es el porcentaje en que los valores simulados representan a los experimentales para cada caso modelado, de esta manera se podrán correlacionar los valores simulados a los experimentales.

Tabla 10. Porcentaje de tasa de dosis que representan los valores modelados respecto a los valores experimentales

Beta Enhacer	Volumen de tumor	Porcentaje del experimental (%)
Rh	Menor	82
	Promedio	80
	Mayor	77
In	Menor	69
	Promedio	66
	Mayor	66
Ag	Menor	79
	Promedio	74
	Mayor	71

Se observa que las tasas de dosis simuladas para Rodio representan entre el 82 y 77 % de las tasas experimentales para esta hojuela, con un 80 % para el valor del volumen promedio, que es una aproximación bastante buena. Para Plata estos valores van de 79 a 71 % con 74% para el volumen promedio, estos valores de aproximación son un tanto más bajos. Y para el caso del Indio estos valores van de 69 a 66 %, con 66% para el volumen promedio, estos son los valores de aproximación más bajos obtenidos. De lo que se concluye que el modelo tal como está es más apropiado para predecir tasas de dosis física total, con el uso de Rodio como Beta Enhancer, con una aproximación del 80% a los datos experimentales. En la Figura 19 se aprecian las aproximaciones mencionadas.

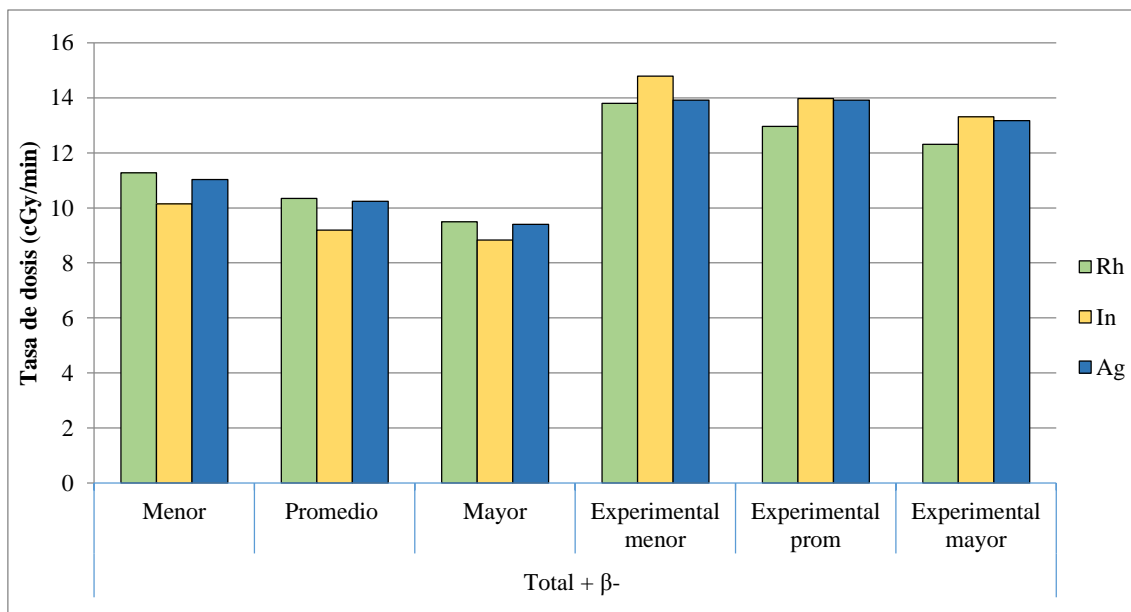


Figura 19. Comparación entre valores de tasas de dosis experimentales y simuladas con los tres Beta Enhancers

Otra punto importante es hacer notar que el modelo da resultados de tasas de dosis física algo menores para el uso del Indio como Beta Enhancer, como se observa en la Figura 19, siendo que en los resultados experimentales se obtuvo que las tasas de dosis mayores fueron cuando se utilizaron hojuelas de Indio como Beta Enhancer, inclusive en la piel sobre el tumor de los ratones en los que se utilizó hojuela de Indio, se notó un enrojecimiento temporal de la piel que desapareció en los primeros días de la primera semana posterior a la irradiación de los roedores. Esta diferencia puede deberse a que para la simulación de los decaimientos β^- solo se consideró la emisión de decaimiento beta por parte del isótopo fundamental o ground del Indio, el ^{116}In , que emite betas de 3,3 MeV, con periodo de 14s, pero no se utilizó el decaimiento del isótopo $^{116m2}\text{In}$ que decae por transición isomérica y puede emitir electrones Auger. Tampoco se consideró este modelo el decaimiento β^- del isótopo ^{114}In que emite β^- de 2 MeV o el decaimiento por transición isomérica del segundo isótopo metaestable del Indio, que quizá también emita electrones Auger. Por lo tanto, se podría sugerir que para próximas modelaciones con el Beta Enhancer de Indio, se incluyan también en el modelo algunos de estos decaimientos mencionados.

En las Figuras de la 20 a la 22 se presentan las dosis simuladas en la piel sobre los tumores para cada volumen de tumor y por cada hojuela por separado, con la finalidad de ver el comportamiento de las simulaciones respecto a los datos experimentales, pero

también se quiere mostrar cómo las dosis en piel son superiores a la dosis en tumor para para todos los Beta Enhancer, por eso se han presentado las dosis en tumor y en piel para cada caso simulado.

Desempeño individual de los BE: Rodio

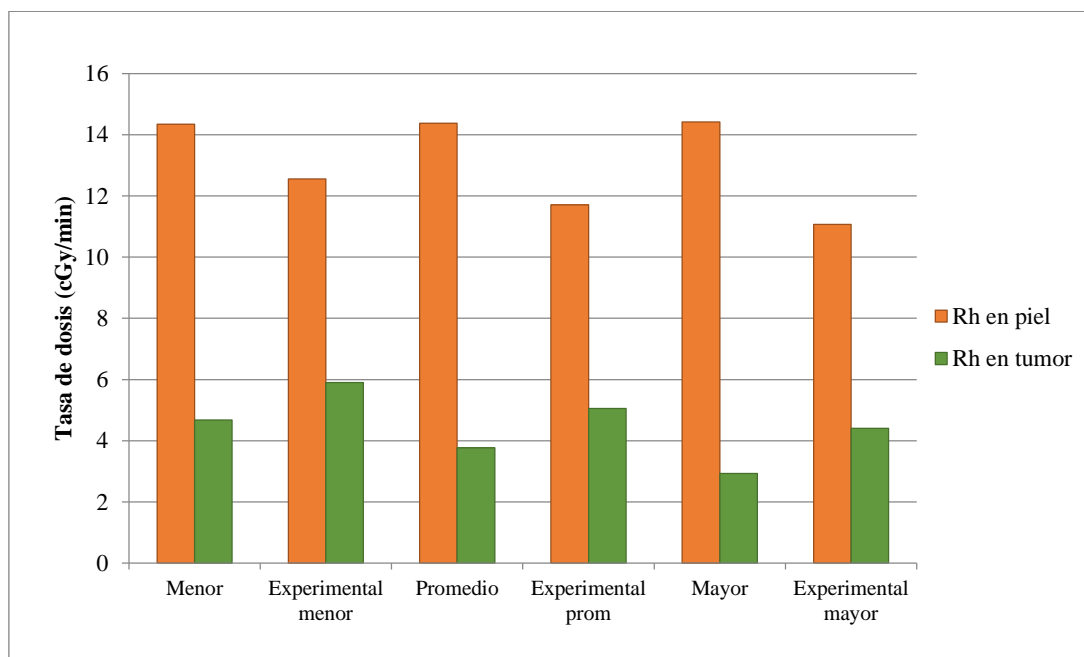


Figura 20. Tasas de dosis simuladas y experimentales en piel y en tumor para hojuela de Rodio

Se observa que las tasas de dosis simuladas en piel son mayores para el caso del Beta Enhancer de Rodio respecto a sus correspondientes valores experimentales, esto se contrapone con la tasa de dosis física total simulada en tumores en donde todos los valores simulados eran menores para los tres Beta Enhancers. Esto da pie para sugerir que se ponga especial atención al analizar las dosis recibidas en piel, pues para el caso de los datos simulados utilizando Rodio, las dosis en piel son en todos los casos más del doble de la dosis recibida en los tumores.

Por lo que resulta notable que no se encuentren mayores daños o complicaciones en la piel de los ratones inmediatamente después de la irradiación, pues se observó que de los 21 ratones del grupo 2 (BNCT+BE Rh) solo tres ratones presentaron ulceración en la piel sobre el tumor, uno presentó ulceración a los 8 días, otro a los 12 días y el tercero a los 26 días después de la irradiación, esto tal vez podría ser consecuencia de la alta dosis

recibida en la piel, pero no se lo puede afirmar porque como se verá más adelante, también los ratones del grupo Control, que no fueron irradiados, presentaron similares afectaciones en la piel sobre los tumores.

Por otro lado se ve en el gráfico 18 que las dosis simuladas en piel tienen valores similares entre los tres tamaños de tumor (aprox. 14,3 cGy/min), a diferencia de los datos experimentales donde se aprecia que, las tasas de dosis en piel para los tumores mayores (aprox. 11 cGy/min), son menores que las que hay en el tumor promedio (aprox. 12 cGy/min), y estas a su vez menores que las de tumores pequeños (aprox. 13 cGy/min). Es decir, a menor tamaño de tumor la piel sobre dicho tumor tiene una superficie menor que la piel que está sobre el tumor grande, a esto se debería a que el área de piel sobre el tumor pequeño reciba mayor dosis que la piel que está sobre un tumor pequeño.

Desempeño individual de los BE: **Indio**

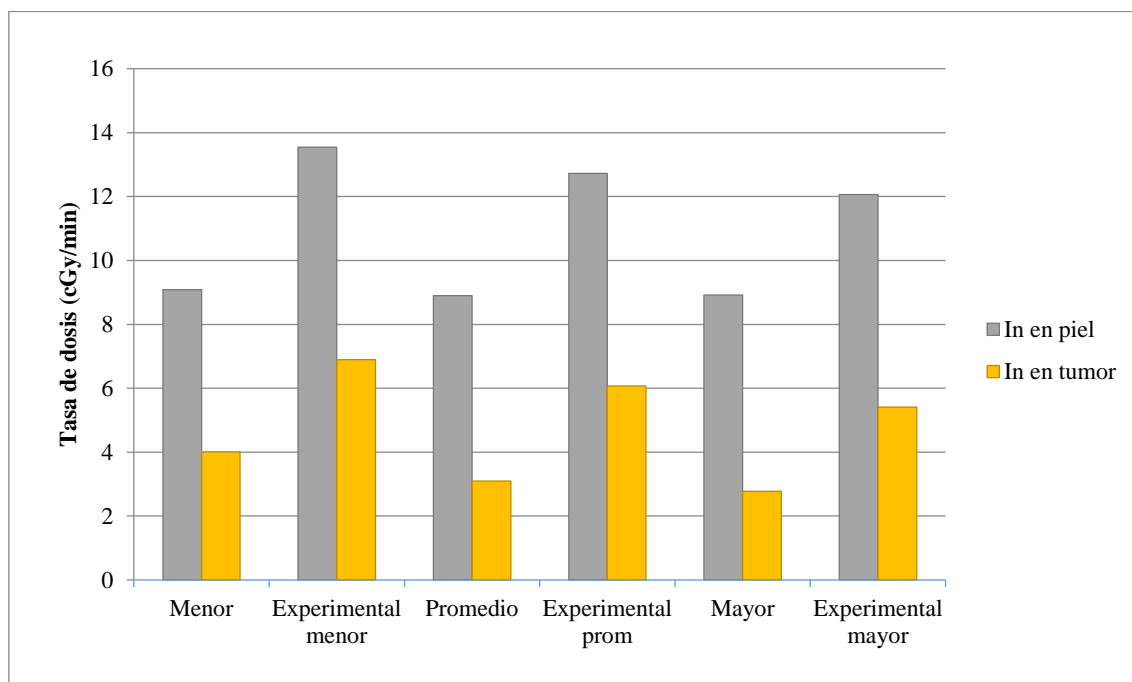


Figura 21. Tasas de dosis simuladas y experimentales en piel y en tumor para hojuela de Indio

Para el caso del uso del Indio como Beta Enhancer se ve que la dosis experimental en piel es mínimo el doble de la dosis recibida en tumor, lo que lleva a similar conclusión que en Rodio, esto es que la dosis en piel es bastante alta y para este caso en particular,

en el que se usó hojuelas de Indio, sí se pudo observar que luego de la irradiación los ratones del grupo 4 (BNCT+BE In) presentaron eritema, un enrojecimiento en la piel sobre el tumor debido a la irradiación, este síntoma desapareció en todos los ratones durante los siguientes 5 y hasta 7 días posteriores a la irradiación.

Además se vio que de los 14 ratones del grupo 4, seis exhibieron afectaciones en la piel sobre el tumor, de esos seis ratones tres presentaron pequeños puntos rojos sobre la piel del tumor (uno a los 13 días y los otros dos a los 15 días luego de la irradiación), estos puntitos rojos con el pasar de los días se volvieron ulceraciones en los tres casos. Mientras que los otros tres ratones presentaron directamente ulceración en la piel sobre el tumor, uno de ellos a los 8 días y los otros dos a los 26 días luego de la irradiación.

Respecto a la tendencia de los datos simulados se ve que para los tres tamaños de tumor, la tasa de dosis es menor a la experimental, por lo tanto, este comportamiento del modelo en piel se corresponde con los resultados mostrados anteriormente para las tasas de dosis en tumor. Por tanto, se debería ajustar mucho mejor el modelo por ejemplo al incluir los otros decaimientos de otros isótopos del Indio que es probable que también aparezcan por activación neutrónica, como ya se explicó anteriormente. Además con las afectaciones sobre la piel que solo se dieron con el Beta Enhancer de Indio, es necesario realizar un mejor ajuste en el modelo.

En la Figura 21 también se observa que los valores de tasa de dosis modelados con Indio son parecidos entre ellos para cada tamaño de tumor (aprox. 9 cGy/min), a diferencia de los datos experimentales que muestran que la dosis de la piel sobre del tumor más grande es menor (aprox. 12 cGy/min) mientras que la dosis en la piel del tumor pequeño es mayor (aprox. 13,5 cGy/min), esto de forma similar a lo que sucedió con el Rodio.

Desempeño individual de los BE: Plata

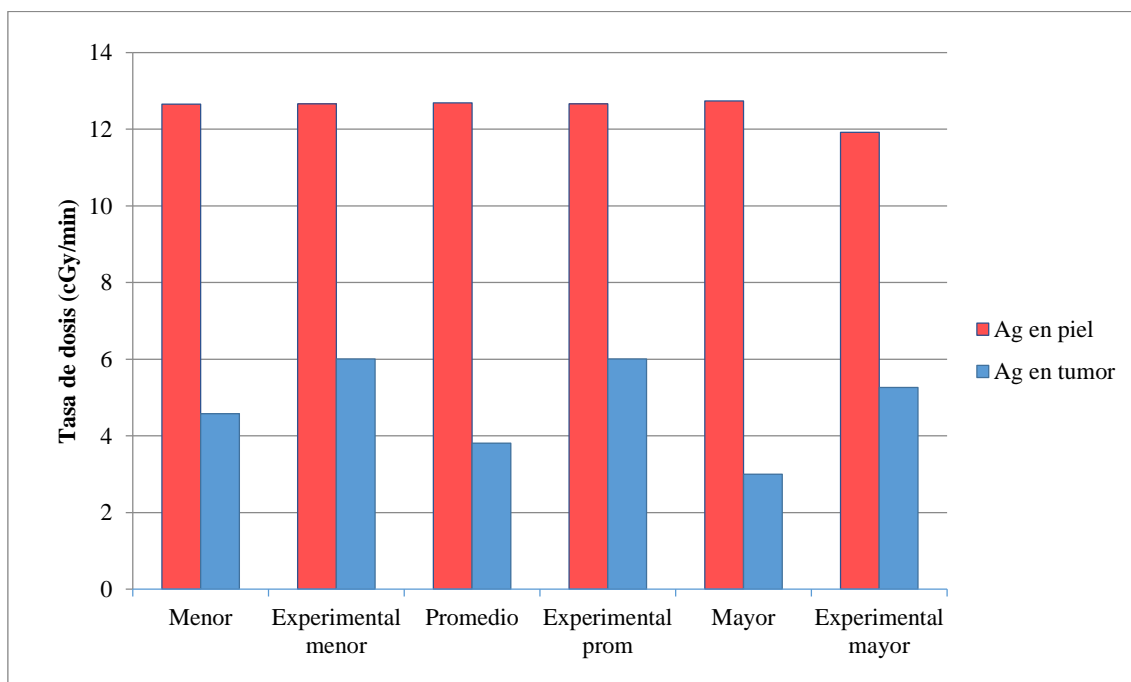


Figura 22. Tasas de dosis simuladas y experimentales en piel y en tumor para hojuela de Plata

Para el caso de las hojuelas de Plata los valores de tasas de dosis experimentales recibidas en piel también son un mayores al doble que la dosis recibida en tumor, de forma análoga a lo ocurrido en Rodio e Indio. En este caso de los 14 ratones que conformaron el grupo 3 (BNCT+BE Ag) dos mostraron afectaciones en la piel sobre el tumor irradiado, uno presentó enrojecimiento a los 13 días de la irradiación y el otro, ulceración a los 26 días después de la irradiación.

El comportamiento de los datos modelados con BE de Plata comparados con los experimentales, es muy similar (las tasas de dosis son aprox. 13 cGy/min para ambos), solo hay un dato simulado que difiere del experimental y es la tasa de dosis recibida en la piel del tumor de mayor volumen, pues el valor modelado es aproximadamente 1 cGy/min mayor al experimental. Por lo tanto, se ve que este modelo predice bastante bien el comportamiento de la tasa de dosis recibida en piel cuando se usa el beta enhancer de Plata.

Análisis de los ratones del Grupo Control no irradiados

Es pertinente analizar también cuántos ratones del grupo 1 (Control), que no fueron sometidos al tratamiento con BNCT+BE, es decir que no fueron irradiados, presentaron también afectaciones en la piel sobre los tumores, a continuación se describen las afectaciones que se observaron en los ratones de este grupo a partir del día en que los otros ratones de los grupos 2, 3 y 4, fueron sometidos a irradiación.

De los 12 ratones que conformaron el grupo Control seis de ellos presentaron afectaciones análogas a los ratones de los grupos 2, 3 y 4. Uno mostró enrojecimiento a los 15 días, otro presentó un punto rojo a los 26 días, los dos se volvieron ulceración en los días posteriores. Los otros cuatro ratones presentaron ulceración a los 8, 12, 20, 26 días respectivamente.

El síntoma de eritema que presentaron los ratones del grupo 4 que fueron sometidos a irradiación con el Beta Enhancer de Indio, fue el único síntoma que no presentaron ni los ratones del grupo Control, ni los ratones de los grupos 2 y 3. Por ello se podría concluir que este síntoma sí fue a causa de la irradiación debido a que los Beta Enhancer de Indio a diferencia de los otros dos, al activarse tienen un periodo de decaimiento más largo, pues fue necesario esperar unos minutos antes de poder retirar los dispositivos de Beta Enhancer de Indio del cuerpo de los ratones, una vez que se sacaba la placa con los ratones de la habitación de irradiación (cuando se retiraba los dispositivos de Plata y Rodio no fue necesario ese tiempo de espera). Pero también se constató que el eritema desapareció en menos de una semana en todos los ratones del grupo 4.

Por lo tanto, no se puede concluir que las ulceraciones en la piel sufridas por los ratones de los grupos 2, 3 y 4 se deban a la irradiación específicamente, de hecho si se analiza el porcentaje de ratones afectados en cada grupo, se nota que el grupo Control presentó el 50% de sus ratones con ulceraciones en la piel sobre el tumor, en comparación con los otros tres grupos que recibieron el tratamiento BNCT+BE. Este porcentaje para los grupo 2 (BNCT+BE Rh) y 3 (BNCT+BE Ag) fue de 14% para cada uno, y para el grupo 4 (BNCT+BE In) fue del 43%.

4.2. ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL EN LOS DÍAS POSTERIORES A LAS IRRADIACIONES CON TRATAMIENTO BNCT+BE

Por último es oportuno analizar el crecimiento tumoral que presentaron los ratones de los grupos 2, 3 y 4 en los que se aplicaron los tratamientos BNCT+BE, respecto al grupo Control que no fue irradiado.

La evolución del crecimiento tumoral se presenta en la Figura 23, donde se observa que los tres tratamientos con BNCT+BE controlaron el crecimiento tumoral con respecto al grupo Control que no tuvo tratamiento alguno, pero respecto a la efectividad de cada Beta Enhancer utilizado se observa que en los primeros cuatro días posteriores a la irradiación de los tumores, los ratones del grupo 4 (BNCT+BE In) fueron los que menor crecimiento tumoral tuvieron en comparación con los otros dos grupos, esto llevó a pensar que al parecer, la mayor tasa de dosis de irradiación se obtuvo con hojuelas de Indio. Pero luego hasta el día 15, no se observaron diferencias significativas en el crecimiento de los tumores con los tres tratamientos con BE de Rodio, Plata e Indio, y a partir del día 20 parece ser que el Beta Enhancer de Plata da mejores resultados.

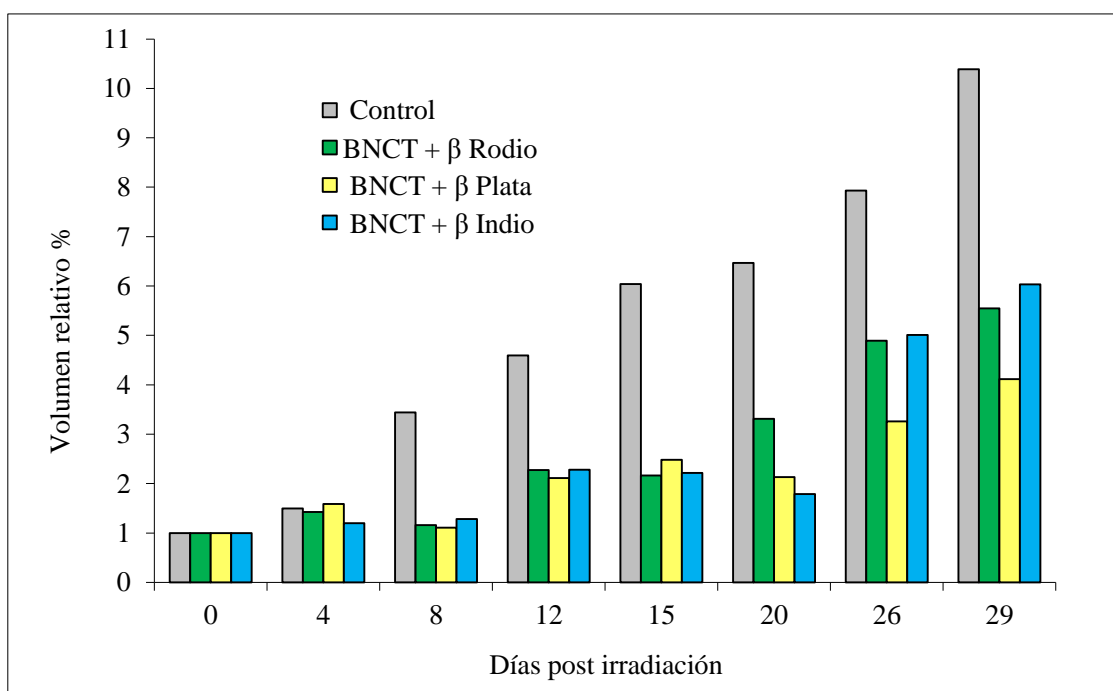


Figura 23. Evolución del crecimiento tumoral en los ratones de los grupos 1, 2, 3 y 4 (Nievas, y otros, 2017)

Por lo tanto, se concluye al observar este gráfico de crecimiento tumoral que, en general los primeros 15 días post irradiación, todos los Beta Enhancers son efectivos y tienen un comportamiento similar, pero luego del día 20, el que mejor desempeño tiene es la Plata. Las conclusiones respecto a los efectos biológicos del uso de los tres tratamientos con BNCT+BE, son parte de otro estudio como se mencionó en la metodología.

5. CONCLUSIONES

Del análisis del comportamiento de los datos obtenidos por simulación de un modelo básico de ratones con un tumor esférico de tres tamaños distintos, corrido en el programa MCNP v.5, y con respecto a los datos obtenidos de experimentos realizados en ratones a los cuales se les suministró 350 mg/kg de ^{10}BPA y luego fueron irradiados con el haz de BNCT en el reactor RA-6 del CAB, se puede concluir que:

- El modelo requiere ajustar el diseño del cuerpo del ratón, la ubicación de los tumores en el flanco y la forma de los tumores, para así mejorar la predicción de los resultados simulados.
- Además se recomendaría que durante la realización de las próximas irradiaciones de ratones en el RA-6, se colocaran dosímetros a cada ratón para poder realizar una caracterización experimental prolija de caso por caso, en la medida de las posibilidades, para obtener datos mejor caracterizados, con los cuales se puedan hacer mejores ajustes de los códigos de cálculo y simulación de las tasa de dosis por BNCT más Beta Enhancer.
- El modelo propuesto da buenas aproximaciones de tasa de dosis física total en tumor incluyendo decaimiento β^- , para los casos de simulación que utilizan al Rodio como Beta Enhancer, con una aproximación del 80% a los datos experimentales.
- Los resultados simulados para tamaños de tumor pequeños presentan mejor aproximación que los resultados para volúmenes promedio y mayores, por tanto se recomienda que para próximos experimentos, se irradien volúmenes tumorales menores a 100 mm^3 , que fue el volumen tumoral más pequeño modelado en este trabajo, lo cual se corresponde con las sugerencias obtenidas en los trabajos realizados en los años 2014 y 2015, por el grupo de investigación en el que se desarrolló este trabajo.

- El modelo generado en este trabajo provee muy buenas aproximaciones de tasa de dosis debido a decaimiento β^- en piel, para los casos de simulación que utilizan a la Plata como Beta Enhancer, pues los resultados simulados no difieren en más de una unidad de tasa de dosis, con los resultados experimentales.
- El modelo presentó las peores aproximaciones en los resultados de tasas de dosis física total en tumor y en piel, para los casos en los que se utilizan las hojuelas de Indio como Beta Enhancer, dado que los resultados de las simulaciones presentaron tasas de dosis menores que los otros dos Beta Enhancers, en contraposición a los resultados experimentales que mostraron que las tasas de dosis mayores se obtuvieron al usar hojuelas de Indio, lo que se corroboró totalmente con los datos experimentales de la dosis en piel, pues se evidenció un enrojecimiento sufrido luego de la irradiación, en la piel de los ratones del grupo 4 (BNCT+BE In), y los resultados modelados no concordaron con eso. Por tanto, se sugiere realizar la evaluación de radiaciones secundarias que produce el Indio al incluir en el modelo los decaimientos del segundo isótopo metaestable del ^{116}In , los del $^{114\text{m}}\text{In}$, y los electrones Auger de otros decaimientos.
- No se puede concluir que las ulceraciones en la piel sobre los tumores implantados, sufridas por los ratones de los grupos 2, 3 y 4 se deban a la irradiación específicamente, porque el grupo 1 (Control) presentó el 50% de sus ratones con ulceraciones en la piel a diferencia de los grupos 2 (BNCT+BE Rh), 3 (BNCT+BE Ag) y 4 (BNCT+BE In) que sí fueron irradiados y presentaron el 14%, 14% y 43% respectivamente, de sus ratones con ulceraciones similares. Es decir, los tres grupos de ratones sometidos al tratamiento BNCT+BE mediante irradiación con un haz neutrónico, presentaron menos ratones con ulceraciones en la piel que los que presentó el grupo Control.
- Los Beta Enhancers de Indio, Rodio y Plata usados como herramienta complementaria para el tratamiento con BNCT de tumores implantados en ratones, presentaron una efectividad similar para frenar el crecimiento tumoral durante los primeros 15 días post irradiación, luego de ello, el que mejor desempeño tuvo fue el BE de Plata.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Attix, F. (1986). *Introducción a Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Madison, Wisconsin: Wiley-VCH.
2. Baard, J., Zijp, W., & Nolthenius, H. (1996). *Nuclear Data Guide for Reactor Neutron Metrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers European Commission.
3. Boggio, E., Longhino, J., Provenzano, L., Farías, R., & González, S. (2014). Beta Enhancers: Hacia una nueva implementación para BNCT en tumores superficiales. *12vo Congreso Argentino de Física Médica, 1er Congreso de Física Médica de las Américas & 1er Congreso de Medicina Nuclear y Diagnóstico por Imágenes de la AATMN*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Física Médica.
4. Boggio, E., Longhino, J., Provenzano, R., Farias, R., S., G., Nievas, S., & Dagrosa, A. (2015). Beta Enhancers: towards a local dose enhancer device for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) on superficial tumors. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 607-613.
5. Boggio, E., Provenzano, L., Gonzalez, S., & Longhino, J. (2014). Beta Enhancers: Towards a new implementation for BNCT on superficial tumors. *16th International Congress on Wutron Capture Therapy*. Helsinki: FSNCT.
6. Coderre, J., Turcotte, J., Riley, K., Binns, P., Harling, O., & Kiger, W. (2003). Boron Neutron Capture Therapy: Cellular Targeting of High Linear Energy Transfer Radiation. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 355-375.
7. Dagrosa, A., Carpano, M., Perona, M., Thomasz, L., Nievas, S., Cabrini, R., . . . Pisarev, M. (2011). Studies for the application of boron neutron capture therapy to the treatment of differentiated thyroid cancer. *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 1752-5.
8. Dagrosa, M., Viaggi, M., Kreimann, E., Garavaglia, R., Farías, S., Agote, M., . . . Pisarev, M. (2002). Selective biodistribution of p-borophenylalanine by undifferentiated thyroid carcinoma for boron neutron capture therapy (BNCT). *Thyroid*, 7-12.
9. Dagrosa, M., Viaggi, M., Longhino, J., Calzetta, O., Cabrini, R., Edreira, M., . . . Pisarev, M. (2003). Experimental application of boron neutron capture therapy

- (BNCT) to undifferentiated thyroid carcinoma (UTC). *Int. J. of Radiation Oncology Biology Physics*, 1084-1092.
10. Evans, R. (1955). *The Atomic Nucleus*. USA: McGraw-Hill.
 11. Gillmore, G. (2008). *Practical Gamma-ray Spectrometry*. Warrington: John Wiley & Sons.
 12. Goorley, J., Kiger, W., & Zamenhof, R. (2002). Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models. *Medical Physics*, 145-156.
 13. Hopewell, J., Morris, G., Schwint, A., & Coderre, J. (2011). The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. *Applied Radiation and Isotopes*, 1756-1759.
 14. IAEA. (2001). *IAEA-TECDOC-1223 Current status of neutron capture therapy*. Viena: IAEA.
 15. IAEA-Nuclear Data Section. (2017). *Livechart -Table of Nuclides-Nuclear Structure and Decay Data*. Obtenido de <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>
 16. Kiger, W., Palmer, M., Riley, K. Z., & Busse, P. (2001). A Pharmacokinetic Model for the Concentration of ^{10}B in blood after Boronphenylalanine-fructose Administration in Humans. *Radiation Research*, 611-618.
 17. Knoll, G. (2000). *Radiation Detection and Measurement*. Ann Arbor, Michigan: John Wiley & Sons, Inc.
 18. Magill, J., Pfennig, G., & Galy, J. (2006). *Chart of the Nuclides, 7^o Ed.* Karlsruhe: European Commission Joint Research Centre.
 19. Matsumoto, T., Liu, H., & Brugger, R. (1995). Design Studies of an Epithermal Neutron Beam for Neutron Capture Therapy at the Musashi Reactor. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 87-94.
 20. Nedunchezian, K. A. (2016). Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 10(12), 1-4.
 21. Nievas, S., Luna, M., C. M., Cabrini, R., Pisarev, M., Juvenal, G., . . . Dagrosa, A. (2017). Estudios Preclínicos para la utilización de “Beta Enhancers” en la Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) para el tratamiento del cáncer. *AATN, XLIV Reunión Anual*. Buenos Aires.
 22. Ortega, X., & Jorba, J. (1994). *Radiaciones Ionizantes I*. Barcelona: Edicions UPC.

23. Tsoulfanidis, N. (1995). *Measurement and Detection of Radiation*. USA: Taylor & Francis.
24. Turner, J. (2007). *Atoms, Radiation, and Radiation Protection*. Weinheim: Wiley-VCH.