

DOCTORADO EN TECNOLOGÍA NUCLEAR

**Estudio de la dispersión térmica de neutrones
en tejidos orgánicos y su impacto en el cálculo de la
dosimetría numérica para BNCT**

Ricardo Luis Ramos

Florencia Cantargi
Directora

Manuel Szejnberg
Co-Director

Instituto de Tecnología Nuclear Dan Beninson
Universidad Nacional de San Martín
Noviembre de 2018

Resumen

La terapia por captura neutrónica en boro (BNCT) es una terapia experimental para el tratamiento de tumores malignos basada en la reacción nuclear que ocurre cuando un isótopo estable del boro (^{10}B) es irradiado con neutrones térmicos. Para la planificación del tratamiento en BNCT se deben realizar cálculos de dosimetría numérica. Uno de los códigos empleados para tal fin es Monte Carlo N-Particle (MCNP), el cual simula el transporte de las partículas mediante la utilización de datos nucleares. Entre estos, se encuentra la sección eficaz de dispersión térmica (scattering térmico), la cual es fuertemente dependiente de las estructuras en las que se encuentran ligados los átomos en las diferentes moléculas. En la actualidad, no se encuentra disponible tal sección eficaz para los elementos presentes en los tejidos orgánicos, y en su lugar, o bien se desprecian los efectos de enlace en las moléculas, o bien se utiliza la dispersión térmica del hidrógeno ligado en agua a granel (bulk water).

En este trabajo, se estudió el impacto del scattering térmico de neutrones en los cálculos del transporte de partículas relacionados con BNCT. Se realizaron trabajos de cálculo y mediciones experimentales en fantomas para determinar la importancia y la necesidad de utilizar las bibliotecas térmicas adecuadas para cada tejido orgánico. Junto con estos estudios de impacto, se estudió la implementación del método de los pseudo-materiales en MCNP para mejorar la representación actual del scattering usando más de una biblioteca ya validada para cada isótopo. Luego, se estudió una metodología para la generación de nuevas secciones eficaces para líquidos y tejidos orgánicos mediante la técnica de dinámica molecular. Esta metodología novedosa desde el punto de vista de la aplicación a la generación de secciones eficaces, permitió calcular espectros vibracionales de frecuencias para hidrógeno ligado en líquidos orgánicos y para sistemas compuestos por un péptido y moléculas de agua en diferentes proporciones. Con los espectros de frecuencias calculados y con el código NJOY se generaron las bibliotecas de secciones eficaces en formato adecuado para MCNP. Los resultados obtenidos para el caso del péptido en agua, se utilizaron para generar una biblioteca de scattering térmico aproximada para un tejido muscular. Esta biblioteca representó la sección eficaz de un material neutrónicamente equivalente a un tejido muscular para las interacciones de scattering térmico, es decir, un único material en cuyo espectro de frecuencias se encontraba la información de la dinámica de todo el tejido.

Los resultados obtenidos demostraron la importancia de considerar el tratamiento térmico de hidrógeno en los cálculos del transporte en BNCT, y la necesidad de implementar mejoras

en la representación actual. Si bien las diferencias encontradas al considerar diferentes tratamientos térmicos para hidrógeno resultaron de valores menos relevantes en comparación con otros errores existentes en la dosimetría actual en BNCT, el hecho de considerar la sección eficaz de scattering térmico de hidrógeno apropiada para cada tejido orgánico permitiría reducir el error total en los cálculos dosimétricos. En consecuencia, se propuso en primer lugar, la implementación del método de pseudo-materiales utilizando bibliotecas ya validadas, y en segundo lugar, la utilización de la metodología de la técnica de dinámica molecular y el código NJOY para la generación de nuevas bibliotecas (además de la ya generada para tejido muscular). Como trabajo futuro se propuso la continuidad de los estudios de dinámica molecular iniciados en esta tesis, junto con el estudio de la factibilidad de la realización de experimentos para la generación y validación de las bibliotecas.

Abstract

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is an experimental technique for the treatment of tumors which is based on the nuclear reaction that occurs when ^{10}B is irradiated with thermal neutrons. In order to plan the application of the treatment, numerical dosimetry calculations must be performed. Calculations for BNCT with Monte Carlo N-Particle (MCNP) use the nuclear data for each isotope present in the system. One of these, is the thermal scattering cross section for neutron interactions. Currently, the thermal scattering treatment for each organic tissue is not available in MCNP, and instead, the binding effects of the molecules are neglected, or the thermal scattering for hydrogen bound in bulk water is used.

The impact of the thermal scattering nuclear data in BNCT neutron transport was studied in this work. Calculations and experimental measurements in phantoms were performed in order to determine the importance and necessity of using the correct thermal libraries for each organic tissue. The implementation of the pseudo-material method in MCNP was studied. With this methodology, more than one validated library for each isotope was implemented in order to improve the current representation of the thermal scattering. Then, a methodology for thermal scattering cross section generation for liquids and organic tissues was studied through molecular dynamics. This innovative technique for the cross section generation, allowed the calculation of vibrational frequency spectra for bound hydrogen in organic liquids and for systems composed of a peptide and different proportions of water molecules. With the calculated frequency spectra and the NJOY system, cross section data libraries in appropriate format for MCNP were generated. The results obtained in the case of the peptide in water were used to generate a library for hydrogen bound in a muscle tissue. This library represented the cross section for the thermal scattering interactions of a material neutronically equivalent to a muscle tissue, that is, a material whose vibrational spectrum has the dynamics of the whole tissue.

The results obtained showed the importance of using the thermal scattering treatment for hydrogen in the BNCT transport calculations, and the necessity of improving its current representation. While the differences found considering different thermal treatments for hydrogen were less relevant than other errors existing in the current dosimetry for BNCT, the fact of considering the appropriate thermal cross section for hydrogen in each organic tissue would reduce the total error in the dosimetry calculations. For this reason, in this work it is proposed firstly, the implementation of the pseudo-materials method using validated

libraries, and secondly, the use of the molecular dynamic technique and the NJOY code for the generation of new libraries (in addition to the one already generated for muscle tissue). As future work, it is necessary to continue working in the study of molecular dynamic, together with the feasibility study of new experiments for the generation and validation of the generated libraries.

Índice

Motivación	1
Introducción	4
1. Transporte de neutrones en BNCT	7
1.1. Terapia por captura neutrónica en boro	7
1.1.1. Características generales	7
1.1.2. Compuestos borados	9
1.1.3. Antecedentes clínicos de BNCT	10
1.1.4. Proyecto BNCT en la CNEA	11
1.2. Fuentes de neutrones para BNCT: reactores y aceleradores	12
1.3. Transporte de neutrones	15
1.3.1. Interacción de neutrones con la materia. Sección eficaz microscópica	15
1.3.2. Ecuación de Boltzmann	16
1.4. Dosimetría	18
1.4.1. Conceptos básicos	18
1.4.2. Dosis por fotones	20
1.4.3. Dosis por neutrones	20
1.4.4. Componentes de dosis en BNCT	21
1.5. Cálculos dosimétricos con códigos de transporte basados en métodos Monte Carlo	23
1.5.1. Monte Carlo N-Particle (MCNP)	23

1.5.2.	Bibliotecas de datos nucleares	24
2.	Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones	26
2.1.	Aspectos generales del scattering de neutrones	26
2.1.1.	Definiciones básicas	26
2.1.2.	Longitud de scattering. Scattering coherente e incoherente.	28
2.2.	Expresiones para las leyes de scattering	32
2.2.1.	Leyes de scattering	33
2.2.2.	Aproximación incoherente	33
2.2.3.	Aproximación gaussiana	33
2.3.	Generación de secciones eficaces con el sistema de procesamiento de datos nucleares NJOY	34
2.3.1.	Traslaciones moleculares	36
2.3.2.	Expansión en fonones	37
2.3.3.	Osciladores discretos	37
2.4.	Espectros de frecuencias	38
2.4.1.	Dinámica Molecular	39
2.4.2.	Campos de fuerza	39
2.4.3.	Generación de espectros de frecuencia con GROMACS	40
3.	Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico	44
3.1.	Tejidos orgánicos de interés en el estudio del scattering para BNCT	45
3.2.	Hidrógeno en tejidos orgánicos	50
3.3.	Tratamientos térmicos en MCNP	52
3.4.	Casos de estudio	54
3.4.1.	Impacto en perfiles lineales en fantomas	55
3.4.2.	Impacto en cálculos volumétricos en casos de irradiación reales	57
3.5.	Resultados y Discusiones	60
3.5.1.	Impacto en perfiles lineales en fantomas	60

3.5.2.	Impacto en cálculos volumétricos en casos de irradiación reales . . .	66
3.6.	Discusiones generales de los cálculos	71
4.	Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas	73
4.1.	Análisis por activación neutrónica	73
4.1.1.	DGNAA	74
4.2.	Experimentos en el Reactor RA-6	75
4.2.1.	Descripción de la facilidad de irradiación	76
4.2.2.	Métodos	76
4.2.3.	Resultados y discusiones	78
4.3.	Experimentos en el Reactor RA-3	81
4.3.1.	Descripción de la facilidad de irradiación	81
4.3.2.	Métodos	82
4.3.3.	Resultados y discusiones	86
4.4.	Experimentos en el Reactor Triga de Pavia	98
4.4.1.	Descripción de la facilidad de irradiación	98
4.4.2.	Métodos	99
4.4.3.	Resultados y discusiones	101
4.5.	Discusiones generales de los experimentos	104
5.	Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP	107
5.1.	Validez de las bibliotecas disponibles en MCNP en cálculos de tejidos orgánicos	107
5.2.	Método de los pseudo-materiales en MCNP	108
5.3.	Caso de estudio	109
5.4.	Resultados y Discusiones	110
6.	Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos	117
6.1.	Metodología para la generación de secciones eficaces	117
6.2.	Casos de estudio	118

6.2.1.	Metano líquido a 100 K	118
6.2.2.	Etanol a 298 K	120
6.2.3.	Péptido en agua a 298 K	121
6.2.4.	Hidrógeno en músculo a 298 K	122
6.2.5.	Aplicación de la biblioteca generada a un cálculo en MCNP	122
6.3.	Resultados y Discusiones	123
6.3.1.	Metano líquido a 100 K	123
6.3.2.	Etanol a 298 K	124
6.3.3.	Péptido en agua a 298 K	127
6.3.4.	Hidrógeno en músculo a 298 K	129
6.3.5.	Alcance de los resultados obtenidos mediante dinámica molecular .	130
6.3.6.	Aplicación de la biblioteca generada a un cálculo en MCNP	132
Conclusiones		134
Apéndice		140
Referencias		144
Lista de Publicaciones		152
Glosario		155
Agradecimientos		159

Motivación

Al grupo de enfermedades que involucran el crecimiento anormal de ciertas células con el potencial de propagarse a otras partes del cuerpo se lo denomina cancer. Actualmente, es una de las causas más importantes de muerte en todo el mundo y, por esta razón, se han desarrollado muchas opciones para su tratamiento. La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) es una modalidad terapéutica no invasiva para el tratamiento de tumores malignos localmente invasivos que no responden a otras formas de terapia.

BNCT requiere la interacción de dos agentes: un compuesto con un isótopo estable de boro (^{10}B) y un haz de neutrones de baja energía. La acción terapéutica de este tratamiento se basa en la reacción de captura $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, que se produce con una alta sección eficaz de absorción (3837 b), y que genera dos partículas de elevada transferencia lineal de energía (LET). La característica más importante de BNCT es ser selectiva a nivel celular. Los daños causados por las partículas se encuentran confinados dentro de las células en donde tuvo lugar la reacción. Actualmente, se están llevando a cabo estudios de viabilidad y ensayos clínicos en todo el mundo. Varios pacientes han sido tratados en Finlandia, Suecia, Alemania, Japón, Estados Unidos, Argentina, Italia y Taiwán. Las patologías tratadas son principalmente tumores recurrentes de cabeza y cuello, melanoma, glioblastoma y cáncer de pulmón.

Hasta el momento, las fuentes de neutrones para BNCT se habían limitado a los reactores nucleares. Los ensayos clínicos de BNCT se habían organizado en dichas instalaciones, existiendo una importante dificultad: los reactores de investigación no son instalaciones clínicas, sino instalaciones experimentales creadas con múltiples y diferentes propósitos. Esto a me-

nudo limitaba la posibilidad de utilizar los reactores para el tratamiento de pacientes. Por tal motivo, la difusión de BNCT como práctica clínica habitual se había visto limitada por la disponibilidad de tales instalaciones. Con el objetivo de vencer este obstáculo, en la actualidad, varios países están desarrollando fuentes de neutrones basadas en aceleradores. Estos aceleradores pueden ser instalados en entornos médicos y de esta manera, BNCT podría consolidarse como una terapia de cáncer de rutina.

La planificación del tratamiento en BNCT requiere del cálculo numérico de las dosis involucradas. Para estos cálculos se utiliza el código MCNP. Éste es un código de transporte Monte Carlo que permite simular geometrías complejas en donde se pueden seguir las historias de diversas partículas, entre ellas neutrones y fotones. Cada material involucrado en los cálculos se construye por medio de bibliotecas de secciones eficaces por isótopo que contienen información sobre su comportamiento en la interacción con cada partícula. Para representar las interacciones de dispersión (scattering) con neutrones, el código cuenta con las llamadas “bibliotecas de átomo libre” para todos los isótopos, cuya utilización resulta adecuada para neutrones de energías mayores que las energías térmicas. Para energías inferiores, existen las “bibliotecas térmicas” que son fuertemente dependientes de las estructuras moleculares en las que se encuentran los átomos. El código MCNP cuenta con bibliotecas de átomo libre para todos los isótopos pero sólo con algunas bibliotecas térmicas.

Debido a su elevada sección eficaz de scattering, el hidrógeno es uno de los isótopos más relevantes desde el punto de vista del scattering térmico en un tejido orgánico. Actualmente, la dosimetría típica para BNCT utiliza secciones eficaces que sólo consideran el tratamiento térmico de hidrógeno en agua a granel (bulk water o agua bulk). Sin embargo, el hidrógeno no sólo se encuentra presente en los tejidos orgánicos bajo la forma de agua bulk, sino que también se encuentra en moléculas de agua nano-confinadas, en moléculas de agua en suspensión, en moléculas de agua interfacial y en macromoléculas (proteínas, lípidos, ADN, etc.). En estos casos, los grados de libertad del hidrógeno son diferentes a los del agua bulk, por lo que se esperarían diferencias entre las secciones eficaces de scattering térmico para hidrógeno en los diferentes tejidos orgánicos. Para otros isótopos presentes en estos teji-

dos, como oxígeno, nitrógeno y carbono, tampoco se cuentan con los tratamientos térmicos adecuados, y en muchos casos se utilizan las secciones eficaces de átomo libre.

Teniendo en cuenta que en la actualidad en un cálculo dosimétrico en BNCT se considera únicamente el tratamiento térmico del hidrógeno en agua bulk, en este trabajo se propone estudiar la dispersión térmica de neutrones en tejidos orgánicos para determinar su impacto en los cálculos de BNCT, junto con el desarrollo de una metodología que permita generar tales secciones eficaces. Más allá de BNCT, estos estudios serán de utilidad para otras aplicaciones que involucren la interacción de los neutrones térmicos con las moléculas orgánicas.

Introducción

Con el objetivo de estudiar el scattering térmico de neutrones en tejidos orgánicos y su impacto en el cálculo de la dosimetría numérica para BNCT, durante los dos primeros capítulos de esta tesis se describen los principios teóricos relacionados con BNCT, el transporte de neutrones y el scattering térmico de neutrones. En particular, en el capítulo 1, se presentan las características generales de BNCT, junto con los principios básicos en los que se sustentan la teoría del transporte de neutrones y los cálculos dosimétricos en BNCT. En el capítulo 2, se presentan las definiciones del scattering de neutrones y las herramientas de cálculo necesarias para la generación de las bibliotecas de scattering térmico. Se describen los fundamentos de la generación de espectros de frecuencia mediante dinámica molecular con la herramienta GROMACS [1], y de la generación de bibliotecas mediante el sistema de datos nucleares NJOY [2].

Una vez descriptos estos principios teóricos, se estudia el impacto de las bibliotecas térmicas en los cálculos involucrados en BNCT. Para ello, en el capítulo 3, se estudian los principales isótopos y las estructuras moleculares que estos forman en los órganos de interés en BNCT. Luego se presentan cálculos numéricos realizados en fantomas y en casos de irradiación reales utilizando MCNP [3]. Se realiza un estudio teniendo en cuenta fuentes de neutrones de diferentes energías. Se consideran distintos modelos de fantomas para representar los casos de irradiación de un haz externo y de irradiación en todas las direcciones en una facilidad. Para todos los cálculos se comparan los resultados utilizando dos tratamientos térmicos para el scattering de neutrones: hidrógeno ligado en agua (tratamiento actual) e hidrógeno ligado en polietileno (molécula compuesta por una cadena carbonada, de

estructura similar a algunas macromoléculas orgánicas).

Con la idea de confirmar los resultados obtenidos en los cálculos realizados en el capítulo 3, en el capítulo 4 se presentan mediciones de flujo térmico de neutrones realizadas en fantomas mediante la técnica de análisis por activación neutrónica. Se estudian fantomas compuestos por agua (sección eficaz de scattering térmica conocida) y por grasa comercial bovina (sección eficaz desconocida). Estos experimentos se repiten en diferentes facilidades de BNCT: el reactor RA-3 (fuente de espectro térmico), el reactor RA-6 (fuente con una componente térmica y una epitérmica) y el reactor TRIGA de Pavia (fuente de espectro térmico). Los resultados de los experimentos se comparan con cálculos realizados con el código MCNP.

Una vez determinada la importancia y el impacto del scattering en los cálculos del transporte de neutrones, se estudia la necesidad de mejorar la representación actual del scattering térmico de neutrones en los cálculos. Para tal fin, en el capítulo 5 se discute la implementación del método de pseudo-materiales en MCNP, utilizando bibliotecas ya validadas y disponibles. Para los cálculos se utiliza el caso de la irradiación de un hígado animal en la columna térmica del reactor RA-3 (los cálculos originales se habían realizado teniendo en cuenta el tratamiento térmico de hidrógeno ligado en agua).

Luego de estudiar la posibilidad de mejorar la representación actual del scattering utilizando bibliotecas ya validadas y disponibles, en el capítulo 6, se presentan los estudios de una metodología para la generación de nuevas secciones eficaces para líquidos y compuestos orgánicos mediante dinámica molecular. Esta técnica novedosa desde el punto de vista de la aplicación a la generación de secciones eficaces, ya había sido estudiada para generar secciones eficaces de hidrógeno ligado en agua, pero no se había implementado para el cálculo de líquidos orgánicos. Por lo tanto, en este capítulo, se realiza tal implementación. Se calculan los espectros de frecuencia con la herramienta GROMACS en líquidos orgánicos y en sistemas compuestos por un péptido y moléculas de agua en diferentes proporciones. En los casos de líquidos orgánicos en los que ya se contaba con información de mediciones y cálculos de espectros de frecuencias y de secciones eficaces, se realizan comparaciones

con los resultados obtenidos mediante dinámica molecular. Con los espectros de frecuencias calculados y con el código NJOY se generan las bibliotecas de secciones eficaces en formato ACE para MCNP. Los resultados obtenidos para el caso del péptido en agua, se utilizan para generar una biblioteca de scattering térmico aproximada para un tejido muscular, que luego se utiliza para realizar cálculos con MCNP. Estos cálculos se repiten para el caso de considerar el tratamiento térmico actual y se realizan las comparaciones pertinentes.

Finalmente, se presentan las conclusiones de esta investigación, junto con las posibilidades de trabajos futuros que se desprenden de los avances y resultados obtenidos.

Capítulo 1

Transporte de neutrones en BNCT

Para estudiar los diferentes fenómenos involucrados en los cálculos dosimétricos en BNCT, en primer lugar, en este capítulo, se presentan las características generales y los principios básicos en los que se sustenta esta terapia. En segundo lugar, se detallan las fuentes de neutrones utilizadas para llevar a cabo los tratamientos. Finalmente, se presentan las definiciones teóricas relacionadas con el transporte de neutrones, con la dosimetría numérica en BNCT y, en particular, con los cálculos con códigos de transporte que se basan en métodos Monte Carlo.

1.1. Terapia por captura neutrónica en boro

1.1.1. Características generales

La terapia por captura neutrónica en Boro o BNCT por sus siglas en inglés (Boron Neutron Capture Therapy) es una técnica de radioterapia para tratar el cáncer. Es una terapia binaria que requiere la presencia e interacción de dos agentes. Uno de ellos es un compuesto con un isótopo estable de boro (^{10}B) y el otro, un haz de neutrones de baja energía [4] [5].

Los neutrones interactúan con los núcleos de ^{10}B dando lugar a las siguientes reacciones: $^{10}\text{B}+n \rightarrow \alpha+^7\text{Li}$ (6.1 %) y $^{10}\text{B}+n \rightarrow \alpha+^7\text{Li}^*$ (93.9 %). El $^7\text{Li}^*$ decae rápidamente a ^7Li emitiendo radiación γ de 480 KeV. En la Figura 1.1 se muestra un esquema de tales reaccio-

1. Transporte de neutrones en BNCT

nes. Las partículas cargadas resultantes de la reacción se liberan en la misma dirección y en sentido opuesto con un alcance combinado en tejido de 12-13 μm . Si se toma en cuenta que el diámetro promedio de una célula tumoral es de aproximadamente 10 μm , se puede inferir que el mayor efecto radiológico tendrá lugar dentro de las células cancerígenas que hayan capturado ^{10}B .

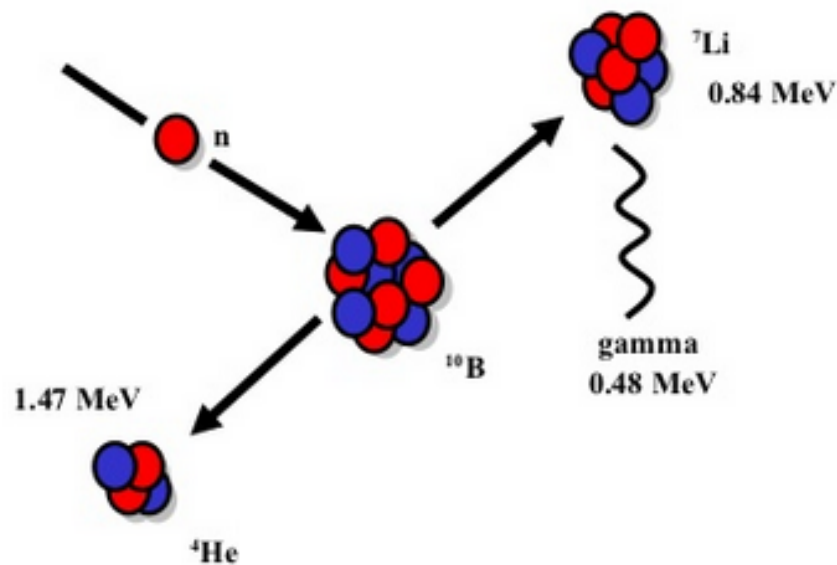


Figura 1.1: Reacción de la Terapia por Captura Neutrónica en Boro.

Existen diversos elementos capaces de interactuar con neutrones de baja energía, sin embargo, la elección del ^{10}B se debe principalmente a que presenta las siguientes características: posee alta sección eficaz de absorción de neutrones térmicos, no es tóxico, las partículas emitidas por la reacción son de alta transferencia lineal de energía (LET), se encuentra disponible en la naturaleza, se posee un buen conocimiento en lo que respecta a su química y puede ser incorporado en una gran cantidad de estructuras químicas diferentes debido a las uniones estables que se producen entre los átomos de boro y otros elementos como el carbono, el oxígeno y el nitrógeno.

Si bien la sección eficaz microscópica del ^{10}B resulta varios órdenes de magnitud superior a la de los elementos que componen el tejido biológico, los efectos del hidrógeno y del nitrógeno no pueden ser despreciados debido a su alta concentración. Estos isótopos in-

1. Transporte de neutrones en BNCT

teractúan con los neutrones mediante las reacciones $^{14}\text{N}+n \rightarrow p+^{14}\text{C}$ (con una energía del protón de de 0.59 MeV) y $^1\text{H}+n \rightarrow \gamma+^2\text{H}$, (con una energía del γ de 0.478 MeV) generando un aporte significativo a la dosis total absorbida. Dado que estas reacciones ocurren en todos los tejidos involucrados, se incrementa el daño producido en los tejidos sanos.

Por este motivo, la efectividad del método se ve fuertemente influenciada por la posibilidad de distribuir altas concentraciones del agente con ^{10}B en aquellas células cancerígenas de manera selectiva y de contar con un haz de neutrones acotado en extensión. El compuesto portador del ^{10}B es desarrollado específicamente para cumplir con el objetivo de la selectividad. Actualmente, las drogas utilizadas permiten obtener una concentración de 2 a 3 veces superior en las células tumorales que en las sanas. Esta posibilidad es la que hace de BNCT una terapia selectiva a nivel celular, permitiendo atacar las células malignas (incluso no detectadas por diagnóstico) sin generar daño significativo en los otros tejidos. La reacción fundamental de captura en ^{10}B se da para neutrones de energías menores a 0,5 eV (neutrones térmicos), por lo que es conveniente que la energía del haz de irradiación esté dentro del espectro térmico y/o epitérmico dependiendo de la profundidad a la que se encuentre el tumor [6]. Sin embargo, resulta técnicamente imposible evitar la presencia de radiación γ y de neutrones de mayor energía dentro del haz. Esto genera un efecto no deseado, ya que estas partículas pueden depositar su energía en el tejido sano.

1.1.2. Compuestos borados

Hasta el presente solo tres compuestos han sido aprobados para su uso en pacientes: borofenilalanina (BPA), decahidrodecaborato de sodio (GB-10) y borocaptato de sodio (BSH) [7]. La estructura química de estos compuestos se muestra en la Figura 1.2.



Figura 1.2: Estructura molecular de los compuestos borados.

De estos tres, solo el BSH y el BPA son actualmente utilizados en estudios clínicos. La comunidad internacional continúa realizando estudios para desarrollar nuevos compuestos borados, basados en diferentes estrategias que permitan incorporar mayores cantidades de boro en las células malignas a tratar.

1.1.3. Antecedentes clínicos de BNCT

En el año 1935 Taylor y Goldhaber describieron la interacción neutrón-boro [8], y Locher, del Instituto Franklin de Pennsylvania, propuso en 1936, la utilización de radiación neutrónica para el tratamiento de cáncer basado en el concepto de captura neutrónica (NCT) [9]. Las primeras aplicaciones clínicas sobre humanos fueron realizadas en el Massachusetts General Hospital de la Universidad de Harvard para el tratamiento de tumores en el cerebro. Este trabajo fue llevado adelante por Sweet entre 1951 y 1961 [10]. Los resultados de estos estudios no fueron exitosos debido a la falta de un haz neutrónico adecuado y de compuestos de ^{10}B que permitieran obtener una alta concentración en la zona tumoral, junto con la imposibilidad de realizar una detección temprana del tumor. Luego de capacitarse en EEUU, Hatanaka comenzó a desarrollar la técnica BNCT desde Japón en 1968 [11]. Se introdujo el uso de fuentes de neutrones térmicos (haz de un reactor experimental) en conjunto con la implementación del BSH, lo que permitió que el método resulte más selectivo. Con estos avances se lograron tratar más de 200 pacientes (con resultados prometedores) en intervenciones a cráneo descubierto para tratar tumores cerebrales. Por otro lado, en 1987, Mishima utilizó BPA para el tratamiento de tumores superficiales [12].

Desde entonces, se realizaron y/o se encuentran en curso ensayos clínicos de BNCT en

varios países (EE.UU., varios países de Europa, Argentina, Taiwan y Japón) para el tratamiento de glioblastoma multiforme, melanoma y más recientemente de cáncer de cabeza y cuello [13] [14] [15] [16] [17] [18]. También se ha explorado el potencial terapéutico de BNCT para tratar “ex-situ”, metástasis de hígado multifocales, bilobulares, no reseca- bles quirúrgicamente, seguido de autotransplante total de hígado [19] [20] y el tratamiento “ex-situ” para tumores pulmonares en el reactor RA-3 [21].

1.1.4. Proyecto BNCT en la CNEA

El proyecto BNCT se implementó en la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) en el año 1996 para desarrollar la tecnología, las facilidades y los estudios científicos y médicos que permitieran concretar la implementación clínica de la terapia por captura neutrónica en pacientes en Argentina [16] [22] [23]. Actualmente, en este proyecto participa un equipo multidisciplinario e interdisciplinario integrado por un grupo que incluye investigadores de los tres Centros Atómicos de CNEA y especialistas médicos del Instituto de Oncología Angel H. Roffo.

El desarrollo de la facilidad de irradiación, el haz clínico y la dosimetría física correspondiente se realizó en el reactor RA-6 del Centro Atómico Bariloche (CAB). Actualmente, la dosimetría computacional, planificación de tratamientos, termografía, determinación de boro en matrices biológicas, estudios básicos en radiobiología, microdosimetría y autoradiografía se llevan a cabo en el Centro Atómico Constituyentes (CAC). La caracterización e instrumentación de un haz neutrónico térmico en el reactor RA-3 para irradiar animales pequeños, cultivo de células y la futura aplicación de BNCT para el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer de colon se realizan en el Centro Atómico Ezeiza. Además, grupos de este centro atómico, trabajan en temas de dosimetría física en la facilidad del reactor RA-3, dosimetría computacional para estudios preclínicos y desarrollo de tratamientos, investigación y desarrollo de facilidades de irradiación y sistemas de detección.

La primera terapia en estudio fue la de melanoma cutáneo en extremidades. El protocolo fase I/II fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

1. Transporte de neutrones en BNCT

Tecnología Médica (ANMAT) y licenciado por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN). El primer estudio clínico se realizó el 8 de octubre del año 2003. Hasta la fecha se han realizado ocho irradiaciones BNCT cubriendo 10 zonas tratadas. En la actualidad se encuentra en desarrollo un acelerador para BNCT en el Centro Atómico Constituyentes.

1.2. Fuentes de neutrones para BNCT: reactores y aceleradores

Para que la terapia por captura neutrónica sea exitosa se considera que se necesita una fluencia de neutrones de aproximadamente $5 \times 10^{12} \text{ n.cm}^{-2}$ [4]. Hasta el año 2012, las fuentes de neutrones, disponibles con esta capacidad para ensayos clínicos y experimentales en BNCT, provenían exclusivamente de reactores nucleares de investigación. En casi todos los casos, estas fuentes fueron desarrolladas a partir de la modificación y adecuación de los canales de irradiación en los reactores pre-existentes, con unos pocos proyectos de nuevos reactores que contemplan fuentes desde el diseño. En la Tabla 1.1 se presenta la lista de reactores que cuentan con facilidades de irradiación para BNCT, según el registro del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) [24]. No todas estas instalaciones mantienen activos proyectos relacionados con BNCT.

1. Transporte de neutrones en BNCT

	País	Reactor
1	Argentina	RA-1
2	Argentina	RA-3
3	Argentina	RA-6
4	Brasil	IEA-R1
5	República Checa	LVR-15 REZ
6	Alemania	FRM II
7	Alemania	BER II
8	Italia	TRIGA II
9	Japón	KUR
10	Kazakhstan	WWR-K ALMA ATA
11	Rusia	IRT-T
12	Rusia	RBT-10/2
13	Taiwan	THOR
14	Estados Unidos	MITR-II

Tabla 1.1: Reactores de investigación que cuentan con facilidades clínicas o experimentales para la aplicación de BNCT.

En general, los haces de neutrones disponibles basados en reactores no son monoenergéticos y contienen una mezcla de radiaciones: neutrones (térmicos, epitérmicos, rápidos) y rayos gamma.

Se debe considerar que, si sólo se cuenta con neutrones térmicos, el haz resultará útil para tratamientos superficiales, ya que los neutrones interactuarán antes de llegar a la zona de mayor profundidad. Cuando los tumores a tratar no sean superficiales, resultará conveniente la utilización de un haz epitérmico, entre 0,5 eV y 20 KeV, para mejorar la efectividad a cierta profundidad.

El uso de reactores nucleares presenta una serie de desventajas: la mayoría de los reactores se encuentran alejados de los hospitales y, en general, fueron diseñados o son utilizados

1. Transporte de neutrones en BNCT

para otras aplicaciones. A su vez, son máquinas complejas, costosas y con requerimientos bajo normativas especiales para su manejo seguro, que requieren numeroso personal calificado destinado exclusivamente para su operación y mantenimiento. Todo esto los convierte, hoy en día, en sistemas difíciles de ser instalados en zonas densamente pobladas y poco amigables para entornos clínicos.

Debido a estas limitaciones, en varios lugares del mundo se pusieron en marcha proyectos de desarrollo de fuentes de neutrones basadas en aceleradores, que puedan ser emplazadas en hospitales o en sus cercanías. Los aceleradores son fuentes más sencillas de licenciar que los reactores dentro de un hospital, y los diseños son más compactos y menos costosos que los reactores. El mayor desafío para estos proyectos, es lograr una mayor intensidad, para alcanzar el rendimiento de las mejores fuentes basadas en reactores y satisfacer las potenciales necesidades clínicas en BNCT [25].

En el año 2012, se puso en marcha el primer acelerador dedicado a BNCT en el centro de investigación de la Universidad de Kyoto, Japón. Una fotografía de este acelerador se muestra en la Figura 1.3.



Figura 1.3: Acelerador del centro de investigación de la Universidad de Kyoto, Japón.

De acuerdo al contexto actual, las futuras fuentes de neutrones para BNCT estarán basa-

das en la tecnología de aceleradores. Estas fuentes permitirían consolidar a BNCT como una terapia de cáncer de rutina.

1.3. Transporte de neutrones

Tanto para los cálculos de diseño de las fuentes de neutrones (reactores y aceleradores), como para los cálculos involucrados en la planificación del tratamiento en BNCT, es necesario conocer los principios que rigen las interacciones de los neutrones con la materia. Tales principios se describen a continuación en esta sección.

1.3.1. Interacción de neutrones con la materia. Sección eficaz microscópica

Las reacciones entre los neutrones y los núcleos se clasifican en dos grandes grupos [26] [27]. Por un lado, se encuentran las reacciones de dispersión o scattering, en las cuales luego de la colisión el neutrón sigue permaneciendo libre. Por otro lado, se encuentran las reacciones de absorción, en las cuales después de la colisión el neutrón desaparece del sistema dando lugar a la aparición de otras partículas.

Por su parte, las reacciones de scattering se clasifican en dos grandes grupos:

- Reacciones de scattering elástico: reacciones en las que en el sistema neutrón y núcleo se conserva la cantidad de movimiento y la energía cinética.
- Reacciones de scattering inelástico: reacciones en las que en el sistema neutrón y núcleo se conserva la cantidad de movimiento, pero no se conserva la energía cinética. En este caso, el neutrón es absorbido por el núcleo formando un núcleo compuesto. Este decae emitiendo otro neutrón pero permanece en un estado excitado. Parte de la energía cinética del neutrón, entonces, queda almacenada en forma de energía interna del núcleo.

Las reacciones de absorción, por su parte, se dividen típicamente en tres grupos:

1. Transporte de neutrones en BNCT

- Reacciones de captura radiativa: el neutrón es absorbido por el núcleo formando un núcleo compuesto que decae a su estado fundamental emitiendo radiación γ .
- Reacciones de absorción con emisión de partículas: el neutrón es absorbido y como resultado se forma un núcleo compuesto inestable, que rápidamente decae emitiendo partículas cargadas (protón, alfa, deuterón, etc.) o dos o más neutrones.
- Reacciones de fisión: el neutrón es absorbido y el núcleo compuesto que se forma se divide en dos o más fragmentos de tamaño similar, emitiendo neutrones, radiación γ y partículas cargadas.

Cada mecanismo de interacción tiene asociada una *sección eficaz microscópica* que está directamente relacionada con la probabilidad de ocurrencia de ese mecanismo. Esta sección eficaz se puede interpretar como el área efectiva que presenta cada isótopo para la interacción con neutrones.

De esta manera, el proceso de scattering elástico se describe a través de la *sección eficaz microscópica de scattering elástico* σ_{se} , el de scattering inelástico a través de la *sección eficaz microscópica de scattering inelástico* σ_{si} , el de captura radiativa a través de la *sección eficaz microscópica de captura* σ_{γ} , el de fisión a través de la *sección eficaz microscópica de fisión* σ_f , y así siguiendo para los demás tipos de reacciones.

La suma de las secciones eficaces microscópicas para todas las posibles interacciones se conoce como *sección eficaz microscópica total* σ_{total} :

$$\sigma_{total} = \sigma_{se} + \sigma_{si} + \sigma_{\gamma} + \sigma_f + \dots \quad (1.1)$$

La sección eficaz microscópica total está relacionada con la probabilidad de que ocurra cualquier tipo de interacción entre un neutrón y un núcleo.

1.3.2. Ecuación de Boltzmann

La ecuación de Boltzmann plantea el balance y conservación de neutrones en un volumen dado [26] [27] [28]. Cada uno de los términos representa una ganancia o una pérdida de

1. Transporte de neutrones en BNCT

neutrones, mientras que el saldo toma en cuenta los neutrones que se ganan o pierden dentro del volumen de control estudiado.

Existen varias formas de la ecuación de transporte de neutrones. La formulación integro-diferencial que se presenta a continuación es la más difundida en aplicaciones de transporte de neutrones y física de reactores:

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{v} \frac{d\psi(\mathbf{r}, E, \Omega, t)}{dt} + \Omega \cdot \nabla \psi(\mathbf{r}, E, \Omega, t) + \Sigma_t \psi(\mathbf{r}, E, \Omega, t) \\
 = \frac{\chi(E)}{4\pi} \int_0^\infty v(E') \Sigma_f(\mathbf{r}, E') \phi(\mathbf{r}, E', t) dE' + \\
 \int_{4\pi} \int_0^\infty \Sigma_s(\mathbf{r}, E' \rightarrow E, \Omega' \rightarrow \Omega, t) \psi(\mathbf{r}, E' \rightarrow E, \Omega' \rightarrow \Omega, t) dE' d\Omega' + \\
 s(\mathbf{r}, E, \Omega, t)
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

donde v ($\frac{cm}{s}$) es la velocidad del neutrón, \mathbf{r} (cm) es el vector posición, E (eV) es la energía, Ω (Sr) la dirección de vuelo, t (s) el tiempo, ψ ($\frac{n}{s.eV.cm^2.Sr}$) el flujo angular de neutrones, ϕ ($\frac{n}{s.eV.cm^2}$) el flujo escalar de neutrones, v el promedio de neutrones liberados por fisión, Σ ($\frac{1}{cm}$) la sección eficaz macroscópica y s ($\frac{n}{s.eV.cm^2.Sr}$) la fuente externa de neutrones.

El primer término del lado izquierdo en la ecuación (1.2) representa la tasa de cambio en el tiempo de la población de neutrones, el segundo término representa la ganancia o pérdida de neutrones a través de la superficie del volumen de control (migración entre regiones) y el tercer término representa las pérdidas de neutrones por absorción y por scattering. El primer término del lado derecho en la ecuación (1.2) representa la ganancia de neutrones por fisión, el segundo término representa la ganancia de neutrones por scattering y el último término representa la aparición de neutrones por fuente externa.

Los valores de los flujos de neutrones obtenidos a partir del transporte serán fundamentales desde un punto de vista analítico/conceptual para realizar los cálculos dosimétricos involucrados en BNCT.

1.4. Dosimetría

Con el empleo de las primeras fuentes radioactivas se puso de manifiesto la necesidad de conocer y caracterizar los efectos inducidos por la radiación al interactuar con un medio dado (especialmente en el tejido vivo).

Para el estudio de los efectos radio-inducidos es de importancia lograr comprender el proceso físico básico que ocurre con la interacción. Al penetrar en un medio la radiación interactúa con los átomos de éste, cediendo parte de su energía al tejido en cada colisión. Esta absorción induce una serie de efectos fisicoquímicos (rotura de moléculas, creación de radicales libres, recombinaciones, etc.). Dichos efectos son de gran complejidad y conducen a alteraciones o destrucciones de las células (efecto biológico), redes cristalinas o cadenas moleculares (efecto de fragilización de materiales).

En las siguientes secciones se describen las definiciones de los conceptos involucrados en un estudio dosimétrico.

1.4.1. Conceptos básicos

En esta sección se presentan las definiciones de las principales magnitudes fundamentales de interés en el área de la dosimetría [29].

- Energía impartida (ϵ): expresa la energía que ha sido absorbida por el medio. Esta puede ser proveniente tanto de la radiación incidente, como la resultante de reacciones nucleares inducidas por la radiación en el medio. Resulta una variable de naturaleza aleatoria. Tiene unidades de energía (Joule).
- Dosis absorbida (D): representa el valor medio de la energía impartida por unidad de masa en un dado volumen de control. Tanto ϵ como D serán dependientes del tipo de radiación, de su intensidad y del material irradiado. D se puede calcular como:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (1.3)$$

1. Transporte de neutrones en BNCT

D se expresa en unidades de Gray.

- Tasa de dosis (\dot{D}): representa la variación de la dosis absorbida en función del tiempo.

Se puede calcular como:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (1.4)$$

\dot{D} se expresa en unidades de Gray por segundo.

- Kerma (Kinetic Energy Released per unit Mass): se define como la energía cinética liberada por unidad de masa y se corresponde con la suma de las energías cinéticas iniciales de las partículas cargadas puestas en movimiento por radiación indirectamente ionizante, generalmente fotones y neutrones.
- Coeficiente de atenuación lineal μ [1/cm]: determina como se atenúa un haz de fotones al atravesar un dado espesor de material. Según la ecuación:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1.5)$$

donde $I(x)$ representa la intensidad del haz de partículas luego de recorrer una distancia x e I_0 representa la intensidad inicial del haz de partículas. El coeficiente μ representa la fracción de fotones removidos por unidad de espesor y está asociado a la energía de los fotones que interactúan y al tipo de material.

- Coeficiente de transferencia de energía μ_{tr} [1/cm]: al interactuar un fotón, toda o parte de su energía es convertida en energía cinética de electrones por efecto fotoeléctrico, Compton o creación de pares. El coeficiente representa esta fracción de energía transferida del fotón a los electrones, por unidad de espesor.
- Coeficiente de absorción de energía μ_{en} [1/cm]: los electrones que fueron puestos en movimiento por los fotones incidentes perderán su energía en el medio por colisiones elásticas y por bremsstrahlung. En este último caso se pierde energía de la forma radiante del diferencial de volumen a estudiar, por lo que la absorción se diferencia de la

transferencia en la fracción que se pierde por radiación.

1.4.2. Dosis por fotones

Al evaluar la dosis por fotones se debe tener en cuenta que no toda la energía transferida en un volumen de control es necesariamente absorbida. Esto se debe a que parte de la energía transferida se transforma en energía radiante que abandona el volumen de control en estudio. Dado que el Kerma está asociado a la energía transferida y la dosis a la impartida, el Kerma resultará mayor que la Dosis.

Sólo en el caso que se plantee el equilibrio de partículas cargadas en el volumen de control de estudio se puede decir que el Kerma es numéricamente igual a la dosis. Este equilibrio implica que la energía cinética de los electrones que entran a un volumen infinitesimal del material irradiado iguala la energía cinética de los electrones que escapan del volumen.

Considerando equilibrio de partículas cargadas, la dosis frente a una irradiación de fotones se puede obtener según:

$$D_{\gamma} = \int_0^{E_{max}} \phi_{\gamma}(E) \frac{\mu_{en}}{\rho}(E) E_{\gamma} dE = \int_0^{E_{max}} \phi_{\gamma}(E) K_{\gamma}(E) dE \quad (1.6)$$

donde ρ es la densidad del material, $\phi_{\gamma}(E)$ es el flujo de fotones y K_{γ} es el coeficiente de Kerma para fotones.

1.4.3. Dosis por neutrones

La dosis absorbida producto de los neutrones se calcula en base a los coeficientes de Kerma para neutrones K_n :

$$D_n = \int_0^{E_{max}} \phi_n(E) K_n(E) dE \quad (1.7)$$

En el caso de los neutrones, el coeficiente (K_n) se deduce de las secciones eficaces microscópicas de cada nucleido:

$$K_n = \sum_j N_j \sum_i \epsilon_{ij} \cdot \sigma_{ij} \quad (1.8)$$

donde j es el tipo de nucleido e i el tipo de reacción, N es el número de átomos por unidad de masa, ϵ y σ son la energía media transferida a partículas cargadas y la sección eficaz en la reacción i del nucleido j . Se puede observar en el método de cálculo que, para la realización de los cálculos dosimétricos, se debe contar tanto con el espectro de energía de los neutrones y fotones que inciden en el blanco como con el coeficiente de Kerma. Este coeficiente deberá tener en cuenta la composición específica del blanco y será una función de la energía de la partícula incidente [30].

1.4.4. Componentes de dosis en BNCT

En el estudio de la dosimetría en BNCT, el campo de radiación se divide típicamente en cuatro componentes de dosis [31]:

- Dosis boro.
- Dosis por neutrones térmicos.
- Dosis por neutrones rápidos.
- Dosis gamma.

La dosis boro se genera por el depósito de energía que llevan los productos de la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$.

La dosis debida a neutrones térmicos proviene principalmente de la reacción de captura [$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$], por la cual protones de alto LET depositan la energía con la que son producidos en el tejido donde se generan. Con esta nomenclatura, esta dosis excluye la dosis provocada por neutrones térmicos en boro.

La dosis por neutrones rápidos proviene mayoritariamente de la reacción [$^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$] de colisión elástica con los núcleos de hidrógeno.

1. Transporte de neutrones en BNCT

La dosis por fotones tiene dos contribuciones: una debida a la componente gamma de la fuente de neutrones (p/ ej. núcleo del reactor) y otra debida a los rayos gamma (de 2,2 MeV de energía) producidos por la reacción [$^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$] de captura de neutrones térmicos en el hidrógeno presente en los tejidos.

Las componentes de dosis en BNCT se calculan siguiendo los formalismos que se mencionaron anteriormente, considerando condiciones de equilibrio de partículas cargadas satisfechas en todas partes de la geometría. Bajo esta hipótesis, la dosis es aproximada por el Kerma.

Con el objetivo de relacionar los efectos clínicos observados en BNCT con los resultados correspondientes a la radioterapia con fotones, se calculan las dosis ponderándolas con la eficacia biológica relativa (RBE) o con la eficacia biológica del compuesto (CBE). El factor RBE se define, para una radiación dada, como el cociente entre la dosis de rayos X de 250 KeV y la dosis de la radiación en estudio necesaria para producir el mismo efecto biológico. Los factores CBE están fuertemente influenciados por la distribución del agente de administración de ^{10}B específico y describen los efectos combinados de las partículas α y de los iones ^7Li . Según la bibliografía [32], utilizar factores RBE/CBE fijos tiene una inconsistencia formal, que en la práctica conduce a dosis de tumores poco realistas. Con la idea de mejorar este aspecto fundamental del cálculo dosimétrico, González y Santa Cruz [32] desarrollaron el formalismo para el cálculo de la dosis isoelectiva de fotones. Este representa una innovación en la dosimetría BNCT y tiene el potencial de ofrecer una mejor comprensión de los resultados clínicos y una mayor optimización de la administración de dosis a los pacientes.

Finalmente, se debe destacar que este trabajo abordará hasta un aspecto básico de la dosimetría como es el cálculo de valores de dosis, pero no incluirá el cálculo ni el impacto de factores de mérito dosimétrico más integrales, tales como el Normal Tissue Complication Probability (NTCP), Tumor Control Probability (TCP), u otros (los cuales podrían abordarse en el futuro).

1.5. Cálculos dosimétricos con códigos de transporte basados en métodos Monte Carlo

Para el cálculo numérico de la dosis recibida por el paciente durante el tratamiento es necesario simular el transporte de las partículas involucradas. Debido a la complejidad para resolver analíticamente las ecuaciones de transporte, existen diferentes simplificaciones. Una de ellas consiste en utilizar la aproximación de difusión y resolver la ecuación de manera determinista. Otra, consiste en utilizar los métodos Monte Carlo, que no resuelven la ecuación de transporte, sino que siguiendo el camino de las partículas permiten llegar a los resultados. Existen varios códigos basados en estos métodos. Uno de ellos es Monte Carlo N-Particle (MCNP).

1.5.1. Monte Carlo N-Particle (MCNP)

MCNP [3] es un programa de transporte de partículas que permite realizar una descripción completa de la geometría de un sistema, usa secciones eficaces continuas en energía, tiene dependencia temporal y puede realizar cálculos acoplados de neutrones, radiación gamma y electrones. La fácil entrada de los datos, el poderoso tratamiento de la geometría en tres dimensiones y la gran variedad de opciones de todo tipo, incluidas las técnicas de reducción de varianza, hacen que MCNP sea una herramienta muy conveniente para ser usada en el campo de protección radiológica y en el diseño de facilidades nucleares, desde detectores de radiación, hasta núcleos y blindajes de reactores.

El archivo de entrada de este código, está compuesto por las siguientes partes: descripción geométrica; descripción de materiales y selección de secciones eficaces; ubicación y características de la fuente de neutrones, gammas o electrones; tipo de respuesta o tallies requeridos por el usuario; y método de reducción de varianza a utilizar, para mejorar la eficiencia.

Con el método Monte Carlo no se resuelve una ecuación explícita, se obtienen respuestas simulando historias de partículas individuales y almacenando algunos aspectos de su com-

portamiento promedio [33].

Esta técnica consiste en seguir la trayectoria de cada partícula, a lo largo de su vida desde su nacimiento en la fuente, hasta su desaparición del sistema en alguna de las categorías terminales, como la absorción o el escape del sistema. En cada paso de la vida de la partícula, se utilizan distribuciones de probabilidades para decidir acerca del futuro de la partícula. Para definir un evento, se muestrea desde una distribución uniforme entre 0 y 1, y se la asocia a la distribución de probabilidad de ocurrencia de dicho evento.

De este modo el método de cálculo modela la naturaleza estocástica de los procesos nucleares y el muestreo estadístico con un número relativamente bajo de historias, reflejando adecuadamente los valores esperados de la población de partículas. Por lo tanto, este es un método no determinístico, que sólo provee la información solicitada por el usuario.

En particular, en esta tesis, se hará hincapié en el estudio las bibliotecas de datos nucleares de las cuales el código necesita disponer para efectuar el cálculo.

1.5.2. Bibliotecas de datos nucleares

Los datos nucleares son los encargados de vincular el modelo de cálculo utilizado con la realidad física del problema estudiado. Por lo tanto, los resultados obtenidos en las simulaciones dependerán de los datos nucleares utilizados para representar las interacciones entre las partículas (neutrones, fotones, electrones, iones) y los núcleos.

Los datos nucleares se encuentran en archivos con un formato específico denominados bibliotecas. La versión MCNP6 dispone de más de 800 tablas de reacciones para aproximadamente 100 nucleidos distintos [3]. En la mayoría de los casos para un mismo isótopo se tienen varias bibliotecas que pueden corresponder a distintas versiones o a distintas temperaturas.

En el caso de BNCT, uno de los datos nucleares necesarios para el cálculo, es la sección eficaz de scattering en el rango térmico. Para energías de los neutrones incidentes menores al eV, el valor de la sección eficaz de scattering depende fuertemente de los enlaces entre los átomos y de las estructuras moleculares. Para energías mayores, existen las bibliotecas de

1. Transporte de neutrones en BNCT

gas libre, que no tienen en cuenta las ligaduras de los átomos en las moléculas.

El código MCNP sólo dispone de bibliotecas térmicas a algunas temperaturas y para algunos materiales. Por ejemplo, MCNP cuenta con la biblioteca de scattering térmico para hidrógeno ligado en agua, pero no cuenta con la biblioteca de scattering térmico para hidrógeno ligado en un tejido orgánico. Este fenómeno se estudiará a lo largo de esta tesis con el objetivo de determinar la importancia y la necesidad de contar con tales datos nucleares en los cálculos de la dosimetría numérica actual. Si bien durante este trabajo se utilizará el código MCNP, los resultados obtenidos podrían ser utilizados para otros códigos/cálculos de transporte de neutrones.

Capítulo 2

Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

De todos los datos nucleares necesarios para realizar un cálculo dosimétrico, en esta tesis, se estudian las secciones eficaces de scattering térmico. Por tal motivo, en este capítulo, se presentan las definiciones básicas del scattering de neutrones junto con las herramientas de cálculo necesarias para la generación de tales bibliotecas. Se describe el formalismo teórico que sustenta la generación de datos nucleares con el código NJOY y el formalismo teórico que sustenta la generación de espectros de frecuencias mediante la técnica de dinámica molecular.

2.1. Aspectos generales del scattering de neutrones

Las definiciones que se presentan a continuación fueron extraídas de los libros de Becker [34], Squires [35] y Parks [36].

2.1.1. Definiciones básicas

En la Figura 2.1 se presenta el esquema de un haz colimado de neutrones de energía E y vector de onda \mathbf{k} que incide sobre una muestra.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

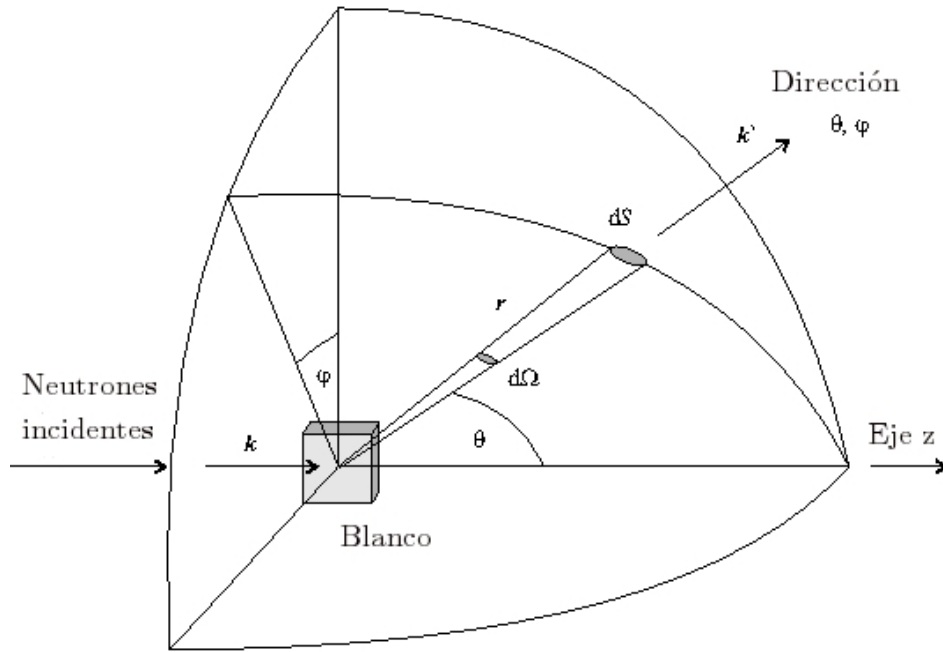


Figura 2.1: Esquema básico de un experimento de dispersión de neutrones.

Bajo estas condiciones, se define la *sección eficaz doble diferencial* como la fracción de neutrones de energía incidente E que se dispersa en un elemento de ángulo sólido $d\Omega$ con energía entre E' y $E' + dE'$. Esta magnitud tiene unidades de área/energía/ángulo sólido y se expresa como:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \quad (2.1)$$

Si no se desea analizar la energía final de los neutrones emergentes, es útil definir la *sección eficaz diferencial* como el número de neutrones dispersados en el elemento de ángulo sólido $d\Omega$. Esta magnitud se obtiene integrando la expresión (2.1) sobre todas las energías finales, es decir:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \int \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} dE' \quad (2.2)$$

Si no se desea analizar la dirección de los neutrones emergentes, se define el *núcleo de transferencia de energía* como el número de neutrones dispersados con energías entre E' y

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

$E' + dE'$. Esta magnitud se obtiene integrando la expresión (2.1) sobre todos los ángulos sólidos:

$$\frac{d\sigma}{dE'} = \int \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} d\Omega \quad (2.3)$$

La *sección eficaz total de scattering* σ , que se define como el número total de neutrones dispersados en cualquier dirección y con cualquier energía, se obtiene integrando la ecuación (2.2) sobre los ángulos de scattering:

$$\sigma = \int \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega \quad (2.4)$$

2.1.2. Longitud de scattering. Scattering coherente e incoherente.

Las fuerzas nucleares que causan el proceso de scattering, tienen un rango de 10^{-14} - 10^{-15} m, que es mucho menor que la longitud de onda de los neutrones térmicos (del orden de 10^{-10} m). Bajo estas condiciones, es posible suponer que la onda emergente es esféricamente simétrica. La interacción neutrón-núcleo puede ser representada en una buena aproximación por un pseudopotencial de interacción en donde toda la física se combina en un único parámetro b llamado *longitud de scattering*.

La sección eficaz microscópica para un único núcleo se puede escribir como:

$$\sigma = 4\pi b^2 \quad (2.5)$$

El potencial de interacción entre núcleos y neutrones incidentes es independiente de la carga, masa y otras propiedades, y sólo depende del momento angular total del sistema neutrón más núcleo. Considerando scattering de baja energía, al que contribuyen únicamente neutrones con momento orbital $l=0$, sólo existen dos posibilidades:

- b^+ , cuando el spin del neutrón es paralelo al momento angular J del núcleo, y el momento angular total del sistema es $J+1/2$.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

- b^- , cuando son antiparalelos, y el momento angular total del sistema es $J-1/2$.

Existen $2J+2$ proyecciones posibles para el caso paralelo y $2J$ para el caso antiparalelo. Entonces, si los spines están orientados en forma aleatoria, la probabilidad para cada caso es:

$$f^+ = \frac{2J+2}{4J+2} = \frac{J+1}{2J+1} \quad (2.6)$$

$$f^- = \frac{2J}{4J+2} = \frac{J}{2J+1} \quad (2.7)$$

y el promedio de la longitud de scattering y del cuadrado de la longitud de scattering están dados por:

$$\bar{b} = b^+ f^+ + b^- f^- = \frac{J+1}{2J+1} b^+ + \frac{J}{2J+1} b^- \quad (2.8)$$

$$\bar{b}^2 = b^{+2} f^+ + b^{-2} f^- = \frac{J+1}{2J+1} b^{+2} + \frac{J}{2J+1} b^{-2} \quad (2.9)$$

Al considerar un sistema con múltiples núcleos de una misma especie, en orientaciones aleatorias de spin, la sección eficaz total de scattering viene dada por el promedio de las secciones eficaces considerando todos los átomos:

$$\sigma = 4\pi \bar{b}^2 \quad (2.10)$$

La componente interferente o coherente del scattering es proporcional a \bar{b}^2 , es decir, depende del promedio de la longitud de scattering ya que corresponde a la interferencia de ondas dispersadas por distintos átomos:

$$\sigma_{coh} = 4\pi \bar{b}^2 \quad (2.11)$$

La diferencia entre la sección eficaz total del scattering y la sección eficaz de scattering coherente corresponde a la componente incoherente:

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

$$\sigma_{inc} = 4\pi[\overline{b^2} - \bar{b}^2] \quad (2.12)$$

Si la longitud de scattering tiene un único valor ($J=0$), entonces todo el scattering es coherente.

Considerando un neutrón con vector de onda k que incide en un sistema de núcleos, es posible escribir la sección eficaz doble diferencial como sigue:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} = \frac{k'}{k} \frac{1}{2\pi\hbar} \sum_{j,j'} b_j b_{j'} \int_{-\infty}^{\infty} \langle e^{-i\mathbf{Q}\cdot\mathbf{R}_{j'}(0)} e^{i\mathbf{Q}\cdot\mathbf{R}_j(t)} \rangle e^{-i\omega t} dt \quad (2.13)$$

donde $\hbar\mathbf{Q}=\hbar(\mathbf{k}-\mathbf{k}')$ es el vector transferencia de impulso, $\hbar\omega$ es la transferencia de energía y \mathbf{R}_j es la posición del j -ésimo núcleo del sistema blanco.

Si se realiza un promedio sobre todas las posibles distribuciones de isótopos del sistema, la expresión (2.13) se transforma en:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} = \frac{k'}{k} \frac{1}{2\pi\hbar} \sum_{j,j'} \overline{b_j b_{j'}} \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{jj'}(t) e^{-i\omega t} dt \quad (2.14)$$

donde $\chi_{jj'}(t) = \langle e^{-i\mathbf{Q}\cdot\mathbf{R}_{j'}(0)} e^{i\mathbf{Q}\cdot\mathbf{R}_j(t)} \rangle$.

Bajo la suposición de que no hay correlación entre los valores de b de diferentes nucleidos, puede calcularse el promedio indicado como:

$$\overline{b_j b_{j'}} = \begin{cases} \bar{b}^2 & j' \neq j \\ \overline{b^2} & j' = j \end{cases} \quad (2.15)$$

De esta forma, la ecuación (2.14) se desdobra en dos términos:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} = \frac{k'}{k} \frac{1}{2\pi\hbar} \left(\sum_{j,j'} \bar{b}^2 \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{jj'}(t) e^{-i\omega t} dt + \sum_j (\overline{b^2} - \bar{b}^2) \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{jj}(t) e^{-i\omega t} dt \right) \quad (2.16)$$

En esta expresión, al primer término se lo llama *sección eficaz doble diferencial de scattering coherente* y al segundo *sección eficaz doble diferencial de scattering incoherente*. A

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

su vez, como $\sigma_{coh} = 4\pi\bar{b}^2$ y $\sigma_{inc} = 4\pi(\bar{b}^2 - \bar{b}^2)$, estos términos pueden reescribirse de la siguiente manera:

$$\left. \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \right|_{coh} = \frac{\sigma_{coh}}{4\pi} \frac{k'}{k} \frac{1}{2\pi\hbar} \sum_{j,j'} \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{jj'}(t) e^{-i\omega t} dt \quad (2.17)$$

$$\left. \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \right|_{inc} = \frac{\sigma_{inc}}{4\pi} \frac{k'}{k} \frac{1}{2\pi\hbar} \sum_j \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{jj}(t) e^{-i\omega t} dt \quad (2.18)$$

De estas ecuaciones se puede ver que el scattering coherente depende de la correlación entre las posiciones de los mismos núcleos en diferentes tiempos, y de la correlación entre las posiciones de diferentes núcleos en diferentes tiempos. Se tienen entonces efectos de interferencia. El scattering incoherente depende solamente de la correlación entre las posiciones del mismo núcleo en diferentes tiempos. No produce efectos de interferencia.

Por lo tanto, el scattering coherente puede interpretarse físicamente como el scattering que el mismo sistema (mismo núcleo con mismas posiciones y movimientos) daría si todas las longitudes de scattering fueran iguales a \bar{b} . Por otra parte, el scattering incoherente es el término que se debe agregar para obtener el scattering debido al sistema real. Es decir, el scattering incoherente proviene de la distribución aleatoria de las desviaciones con respecto al valor medio de las longitudes de scattering.

Las funciones χ se denominan *funciones intermedias de scattering* y sus transformadas de Fourier respecto al tiempo se denominan *leyes de scattering*. Entonces se definen las *leyes de scattering coherente e incoherente* como sigue:

$$S_{coh}(\mathbf{Q}, \omega) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{coh}(\mathbf{Q}, t) e^{-i\omega t} dt \quad (2.19)$$

$$S_{inc}(\mathbf{Q}, \omega) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} \chi_{inc}(\mathbf{Q}, t) e^{-i\omega t} dt \quad (2.20)$$

Por lo tanto, otra forma de escribir la sección eficaz doble diferencial es:

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} = \frac{1}{4\pi} \frac{k'}{k} N [\sigma_{coh} S_{coh}(\mathbf{Q}, \omega) + \sigma_{inc} S_{inc}(\mathbf{Q}, \omega)] \quad (2.21)$$

donde N se define como el número de átomos dispersores por unidad de volumen.

2.2. Expresiones para las leyes de scattering

Fermi demostró que es posible representar el scattering de neutrones en materia condensada. Utilizando el formalismo de Van Hove, la sección eficaz doble diferencial de scattering de neutrones puede expresarse como:

$$\left. \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \right|_{coh} = \frac{\sigma_{coh}}{4\pi\hbar} \sqrt{\frac{E'}{E}} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} dt \quad (2.22)$$

$$\left. \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \right|_{inc} = \frac{\sigma_{inc}}{4\pi\hbar} \sqrt{\frac{E'}{E}} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G_s(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} dt \quad (2.23)$$

donde la integración sobre \mathbf{r} es una integración en todo el espacio. Las funciones G y G_s son las funciones de distribución de pares de Van Hove. Para sistemas clásicos, $G(r, t)$ puede entenderse como la suma de dos componentes:

$$G(\mathbf{r}, t) = G_d(\mathbf{r}, t) + G_s(\mathbf{r}, t) \quad (2.24)$$

Supongamos que a tiempo $t = 0$ un átomo se encuentra en el origen: $G_s(\mathbf{r}, t)$ es la probabilidad de encontrar a tiempo t , en un volumen $d\mathbf{r}$ alrededor de \mathbf{r} el mismo átomo que a tiempo $t = 0$ se encontraba en el origen, mientras que $G_d(\mathbf{r}, t)$ es la probabilidad de encontrar a tiempo t , en un volumen $d\mathbf{r}$ alrededor de \mathbf{r} un átomo distinto al que se encontraba a $t = 0$ en el origen.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

2.2.1. Leyes de scattering

Según las ecuaciones anteriores, las expresiones para las leyes de scattering se pueden escribir como:

$$S_{coh}(\mathbf{Q}, \omega) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} dt \quad (2.25)$$

$$S_{inc}(\mathbf{Q}, \omega) = \frac{1}{2\pi\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G_s(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} dt \quad (2.26)$$

Las leyes de scattering coherente e incoherente son entonces la transformada de Fourier en espacio y tiempo de las funciones de correlación de pares. Las funciones intermedias de scattering se pueden escribir como:

$$\chi_{coh}(\mathbf{Q}, t) = \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} \quad (2.27)$$

$$\chi_{inc}(\mathbf{Q}, t) = \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G_s(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} \quad (2.28)$$

2.2.2. Aproximación incoherente

Dado que las distancias interatómicas no permanecen fijas, la componente interferente del scattering en materiales amorfos y líquidos suele despreciarse ($G_d(\mathbf{r}, t) = 0$). Esto se conoce como aproximación incoherente y en esta aproximación la sección eficaz doble diferencial queda expresada:

$$\left. \frac{d^2\sigma}{d\Omega dE'} \right|_{inc} = \frac{\sigma_{inc} + \sigma_{coh}}{4\pi\hbar} \sqrt{\frac{E'}{E}} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \int e^{i(\mathbf{Q}\cdot\mathbf{r}-\omega t)} G_s(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} dt \quad (2.29)$$

2.2.3. Aproximación gaussiana

La función intermedia de scattering de un núcleo libre, de un gas de partículas o de un cristal armónico en la aproximación incoherente, queda representada por una gaussiana en

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

la variable Q dada por:

$$\chi_{inc}(Q, t) = e^{\frac{\hbar Q^2}{2M} [\gamma(t) - \gamma(0)]} \quad (2.30)$$

Para otros sistemas, como los líquidos, en los que no es posible encontrar una forma analítica se utiliza la aproximación Gaussiana para dar una forma a χ_{inc} en base a encontrar una forma para la función de ancho $\gamma(t)$. Esta aproximación no tiene una justificación analítica, pero se sustenta en su validez a tiempos cortos (osciladores) y a tiempos largos (difusión).

2.3. Generación de secciones eficaces con el sistema de procesamiento de datos nucleares NJOY

NJOY [2] es un sistema de procesamiento de datos nucleares con formato ENDF (Evaluated Nuclear Data Files) [37] que se utiliza para producir bibliotecas con diferentes formatos de acuerdo a su futura aplicación. Actualmente constituye una unión entre la física y la ingeniería, ya que es muy usado por quienes tienen conocimientos tanto teóricos en reacciones nucleares, resonancias y scattering, como sobre cálculos de reactores, códigos de transporte y protección radiológica.

El procedimiento usual para generar una biblioteca térmica con el formato adecuado para MCNP [3] se describe en el diagrama de flujo de la Figura 2.2.

Básicamente, el procedimiento consiste en alimentar al sistema con las bibliotecas ENDF que, en primer lugar, son convertidas de formato ASCII a binario mediante el módulo MODER. La salida es utilizada por el módulo RECONR cuya función es linealizar las escalas y unificar la información del archivo de entrada ENDF.

Posteriormente, el módulo BROADR lleva las bibliotecas de 0 K a la temperatura de trabajo.

Luego, el módulo LEAPR se encarga de generar leyes de scattering como función del intercambio de impulso y energía entre el neutrón y el sistema dispersor.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

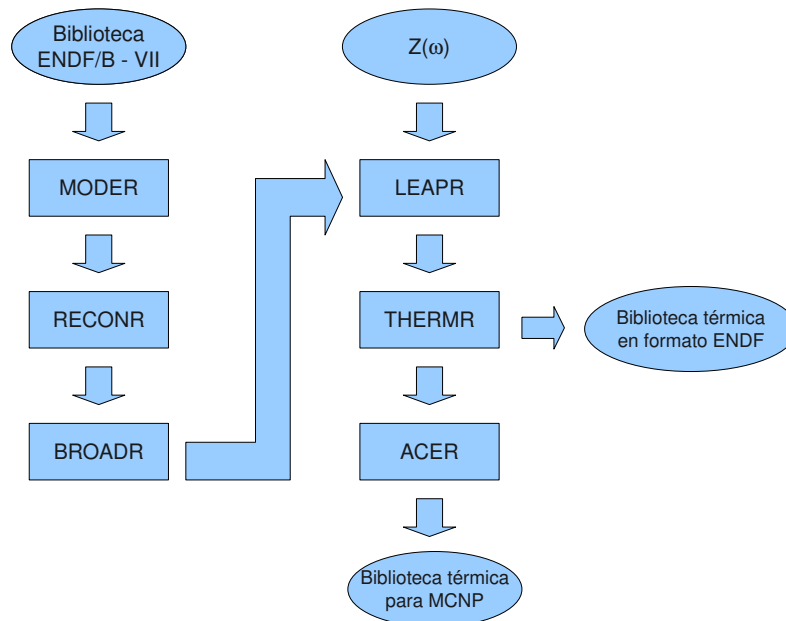


Figura 2.2: Diagrama de flujo que utiliza NJOY para generar una biblioteca térmica para MCNP.

La salida de LEAPR se utiliza posteriormente para alimentar el módulo THERMR y así generar secciones eficaces y núcleos de transferencia.

Finalmente el módulo ACER se utiliza para generar las bibliotecas con formato ACE para MCNP.

El principal dato de entrada para el sistema NJOY se ingresa a través del módulo LEAPR y es el espectro de frecuencias, donde se vuelca parte de la física del problema de interacción de los neutrones con el sistema blanco que se está estudiando. Se lo escribe como la suma de tres términos: uno correspondiente a osciladores discretos relacionados con vibraciones moleculares, otro asociado a modos roto-traslacionales, representado por un continuo, y un último asociado a traslaciones individuales (sólo tiene sentido en gases y líquidos). La suma de los pesos de estas tres contribuciones debe ser igual a la unidad.

El módulo LEAPR permite el cálculo de las leyes de scattering en la aproximación incoherente como convolución de tres funciones:

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

$$S(\alpha, \beta) = S_t(\alpha, \beta) \otimes S_c(\alpha, \beta) \otimes S_v(\alpha, \beta) \quad (2.31)$$

donde $S_t(\alpha, \beta)$ está asociada a las traslaciones moleculares, $S_c(\alpha, \beta)$ está asociada al espectro continuo (similar al espectro de fonones de un sólido) y $S_v(\alpha, \beta)$ está asociada a los osciladores discretos. Las variables adimensionales α y β se relacionan con el impulso y la energía transferidos de acuerdo a:

$$\alpha = \frac{E' + E - 2\sqrt{E'E}\mu}{AK_B T} \quad \beta = \frac{E' - E}{K_B T} \quad (2.32)$$

donde E y E' son, respectivamente, las energías incidente y dispersada del neutrón, T es la temperatura del medio, A es el cociente entre la masa del núcleo dispersor y la del neutrón y μ es el coseno del ángulo de dispersión medido en el sistema del laboratorio.

2.3.1. Traslaciones moleculares

El modelo de gas libre está dado para $\beta \leq 0$ (downscattering) por:

$$S_t(\alpha, \beta) = \frac{1}{\sqrt{4\pi\omega_t\alpha}} e^{\left[-\frac{(\omega_t\alpha+\beta)^2}{4\omega_t\alpha}\right]} \quad (2.33)$$

donde ω_t es el peso asignado al modo traslacional. Para $\beta \geq 0$ (upscattering) se calcula:

$$S_t(\alpha, \beta) = e^{-\beta} S_t(\alpha, -\beta) \quad (2.34)$$

Por otro lado, el modelo de Egelstaff-Schofield da la siguiente expresión para la ley de scattering traslacional:

$$S_t(\alpha, \beta) = \frac{2c\omega_t\alpha}{\pi} e^{(2c^2\omega_t\alpha-\beta/2)} \frac{\sqrt{c^2+1/4}}{\sqrt{\beta^2+4(c\omega_t\alpha)^2}} K_1\left[\sqrt{c^2+1/4}\sqrt{\beta^2+4(c\omega_t\alpha)^2}\right] \quad (2.35)$$

donde K_1 es una función modificada de Bessel de orden 1. En este modelo se agrega un se-

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

gundo parámetro c , que relaciona el peso traslacional con la constante de difusión molecular D . Para $c=0$, LEAPR utiliza el modelo de gas libre.

2.3.2. Expansión en fonones

En la aproximación incoherente y en la aproximación Gaussiana, la ley de scattering correspondiente a un sistema cuya dinámica puede expresarse con un espectro de frecuencias $Z(\beta)$ puede escribirse como:

$$S(\alpha, \beta) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\beta t} e^{\Gamma(t)} dt \quad (2.36)$$

donde el tiempo t está medido en unidades de \hbar/kT . La función $\Gamma(t)$ está dada por:

$$\Gamma(t) = \alpha \int_{-\infty}^{\infty} P(\beta) [1 - e^{i\beta t}] e^{\beta/2} d\beta \quad (2.37)$$

$$P(\beta) = \frac{Z(\beta)}{2\beta \sinh(\beta/2)} \quad (2.38)$$

LEAPR realiza la expansión de la parte dependiente del tiempo y calcula la ley de scattering para el valor del número de fonones dado por el usuario.

2.3.3. Osciladores discretos

Para cada uno de los osciladores i , con energía $\beta_i kT$ y con peso ω_i , la ley de scattering puede escribirse como:

$$S_i(\alpha, \beta) = e^{\alpha\lambda_i} \sum_{-\infty}^{\infty} \delta(\beta - n\beta_i) I_n \left[\frac{\alpha\omega_i}{\beta_i \sinh(\beta_i/2)} \right] e^{-n\beta_i/2} \quad (2.39)$$

donde

$$\lambda_i = \omega_i \frac{\coth(\beta_i/2)}{\beta_i} \quad (2.40)$$

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

Con esta ley de scattering para los osciladores discretos, junto con las leyes de scattering calculadas anteriormente, LEAPR determina la ley de scattering para los átomos del sistema dispersor estudiado.

2.4. Espectros de frecuencias

En un proceso de scattering entre un neutrón y un sistema blanco, las transferencias de energía e impulso están controladas por la dinámica del sistema dispersor, la cual a su vez se caracteriza por el espectro de frecuencias.

Cada modo del espectro de frecuencias está relacionado con un movimiento determinado del sistema blanco, los cuales pueden ser vibraciones o rotaciones de las moléculas individuales, o movimientos colectivos. Los modos del sistema de menor energía están asociados a vibraciones colectivas de las moléculas. Los grados de libertad de la molécula aparecen a energías mayores. A energías intermedias aparecen los modos asociados a las rotaciones moleculares. El espectro de frecuencias de un determinado material puede obtenerse en forma experimental utilizando técnicas basadas en dispersión de luz Raman o absorción de luz Infrarroja. Éstas son técnicas complementarias y sólo permiten identificar algunos modos vibracionales para energías superiores a 0.1 eV ya que por razones de simetría algunos modos pueden no ser observados.

Según el formalismo mencionado en este capítulo, para calcular las secciones eficaces con el código NJOY, es necesario conocer los espectros de frecuencia vibracionales de los átomos en el sistema dispersor.

Los métodos de dinámica molecular [38] ofrecen una herramienta poderosa para obtener información microscópica del movimiento molecular en sistemas biológicos, convirtiéndose en una herramienta valiosa para la generación de espectros de frecuencias de estos sistemas. Hasta el momento estos métodos se han utilizado para calcular espectros de frecuencias para los átomos de hidrógeno en agua, pero no se han aplicado a la generación de sistemas tales como líquidos orgánicos [39].

2.4.1. Dinámica Molecular

La dinámica molecular (MD, Molecular Dynamics) es una técnica de simulación molecular computacional que permite analizar el comportamiento o evolución de un sistema (físico, químico o biológico) a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos que lo conforman mediante las ecuaciones del movimiento de Newton [38].

Para un sistema de N partículas, estas ecuaciones pueden escribirse como:

$$\vec{F}_i(r_1, r_2, \dots, r_N) = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \quad (2.41)$$

$$\vec{F}_i = -\nabla V_i(r_1, r_2, \dots, r_N) \quad (2.42)$$

donde F_i es la fuerza que actúa sobre la partícula i , y m_i , r_i y V_i son la masa, la posición y la energía potencial de la partícula i , respectivamente.

Por medio de MD se pueden calcular diferentes propiedades fisicoquímicas de un sistema tales como la energía libre, la entropía, la solubilidad, la viscosidad, la presión y las temperaturas de cambio de fase. En sistemas biológicos, permite medir la fuerza de interacción entre posibles fármacos y sus receptores, e incluso, describir el comportamiento de una proteína y moléculas complejas bajo ciertas condiciones. Este tipo de estudios han mostrado buena correlación con resultados experimentales, y se pueden realizar con equipos de cómputo ciertamente convencionales, pero que cumplan ciertas especificaciones técnicas.

2.4.2. Campos de fuerza

En el contexto del modelado molecular, un campo de fuerzas se refiere a la forma funcional y a los conjuntos de parámetros utilizados para calcular la energía potencial de un sistema de átomos [40].

Una forma general para expresar la energía total en un campo de fuerzas puede escribirse como:

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

$$E_{total} = E_{ligada} + E_{no-ligada} \quad (2.43)$$

donde E_{ligada} es la energía correspondiente a las interacciones ligadas y $E_{no-ligada}$ es la energía correspondiente a las interacciones no ligadas.

Las interacciones ligadas representan las fuerzas intermoleculares. En esta categoría se encuentra el potencial de Lennard-Jones, el potencial de Coulomb y el potencial de Van der Waals.

Las interacciones no ligadas representan las fuerzas intramoleculares. En esta categoría se encuentran los potenciales que representan las vibraciones de los enlaces atómicos, tanto de estiramiento como de flexión.

Existen diferentes campos de fuerza, diseñados para diferentes propósitos. *Optimized Potential for Liquid Simulations all Atom* (OPLS-AA) [41] es un campo de fuerza aplicable a simulaciones de líquidos, desarrollado por William L. Jorgensen. En este caso, los campos de fuerza para proteínas están contruidos a partir de los parámetros que describen a los líquidos orgánicos simples, basándose en el hecho de que los residuos peptídicos de las proteínas contienen subunidades orgánicas identificables tales como amidas, hidrocarburos, alcoholes, etc..

2.4.3. Generación de espectros de frecuencia con GROMACS

GROMACS [1] es un paquete de licencia libre para realizar simulaciones en escala atomística, desarrollado inicialmente por investigadores de Suecia y Alemania. Este programa está orientado a la realización de simulaciones de Dinámica Molecular para moléculas bioquímicas como es el caso de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Para el cálculo de espectros de frecuencia con GROMACS, es necesario contar con los archivos de topología (.top) y configuración (.gro) de los sistemas moleculares a estudiar. El archivo .top contiene la información de los campos de fuerza y enlaces moleculares, en tanto que el archivo .gro contiene la información de la estructura y de la geometría molecular.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

Otro archivo denominado "Molecular Dynamics parameter file"(.mdp) también es necesario para correr las simulaciones. Éste, contiene la información de la simulación en sí misma, es decir, paso de tiempo, número de pasos, temperatura, presión, etc..

Se necesita más de un archivo .mdp debido a que se realizarán corridas de minimización de energía, de equilibrio del sistema y de producción. Durante la minimización de la energía del sistema, si la configuración de partida es arbitraria, es posible que algunos términos de la energía potencial sean excesivos (por ejemplo, porque la distancia entre dos átomos sea mucho mayor o mucho menor que la distancia de equilibrio). Para reducir estos términos se realiza una simulación estática del sistema, minimizando la energía potencial del mismo. Con un sistema minimizado, se realiza una simulación por un periodo de tiempo suficiente para que los parámetros a analizar se equilibren, yendo de los valores que emerjan de la configuración minimizada, a los que quedan determinados por los parámetros de la simulación. Luego de alcanzado el equilibrio se comienza el muestreo de los parámetros a utilizar para el cálculo de promedios estadísticos. La duración de esta simulación debe ser suficiente para que se manifiesten los distintos fenómenos dinámicos, con un paso de tiempo lo suficientemente pequeño como para integrar correctamente los potenciales de mayor energía.

Para simular condiciones específicas de temperatura y presión, existen algoritmos denominados termostatos y baróstatos. El control de temperatura se realiza generalmente mediante el rescado de velocidades, con un factor que es función de la diferencia entre la temperatura del sistema y una temperatura de referencia. El control de presión se realiza ajustando el tamaño de la simulación, en un factor que es función de la diferencia entre la presión del sistema y la presión de referencia, y de la compresibilidad volumétrica.

Las corridas pueden ser de diferentes tipos:

- NVE: mantiene el número de moléculas (N) constante, el volumen (V) constante y la energía (E) constante (es decir, la suma de la energía cinética y de la energía potencial se conserva). La temperatura (T) y la presión (P) no están reguladas.
- NVT: mantiene N, V y T constantes. T se regula a través de un termostato y P no está regulada.

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

- NPT: mantiene N, P y T constantes. P y T están reguladas mediante un baróstato y un termostato respectivamente.

El tipo de corridas realizadas depende de las características del sistema a estudiar.

En el cálculo de producción se generan los archivos de trayectorias, que se procesan para calcular la función de autocorrelación de velocidades:

$$VACF_{\alpha}(\tau) = \langle v_{\alpha}(t) \cdot v_{\alpha}(t + \tau) \rangle \quad (2.44)$$

donde el operador $\langle . \rangle$ representa un promedio sobre todas las velocidades de los átomos de tipo α . En GROMACS, este cálculo se realiza con la herramienta *velacc*, que procesa las trayectorias almacenadas en formato *.trr*.

Luego, realizando la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de velocidades se obtiene el espectro de frecuencias [35]:

$$Z(\omega) = \frac{1}{2\pi} \frac{M}{3\pi kT} \int_{-\infty}^{+\infty} VACF(\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau \quad (2.45)$$

Los espectros de frecuencias resultantes incluyen todos los modos dinámicos de la molécula y del líquido. Desde las energías más bajas hasta las energías más altas se encuentran: la difusión molecular, las vibraciones intermoleculares, y finalmente, las rotaciones y las vibraciones internas de las moléculas.

Debido al tratamiento que realiza NJOY, en el espectro obtenido por GROMACS es necesario restar la componente difusiva. Mediante el modelo de Egelstaff, esta componente para el caso del hidrógeno se puede escribir como [2]:

$$Z_{diff}(E) = \frac{4m_H D}{kT\pi\hbar} \sqrt{\left(\frac{m_H D}{w_t \hbar}\right)^2 + 1/4} \cdot \sinh\left(\frac{E}{2kT}\right) \cdot K_1\left(\frac{E}{kT} \sqrt{\left(\frac{m_H D}{w_t \hbar}\right)^2 + 1/4}\right) \quad (2.46)$$

donde E es el cambio de energía en meV, m_H es la masa del hidrógeno, D es el coeficiente de difusión, T es la temperatura, K_1 es la función modificada de Bessel de orden 1 y w_t es el

2. Datos nucleares para BNCT: Scattering térmico de neutrones

peso del modo difusivo.

Luego de realizar esta resta entre el espectro obtenido en GROMACS y el espectro difusivo, se obtiene el espectro de frecuencias con el formato requerido por el código NJOY, con el cual se generarán las bibliotecas.

Capítulo 3

Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

El cálculo del transporte de neutrones es un factor clave en las evaluaciones numéricas de la dosimetría de BNCT donde el flujo de neutrones térmicos está íntimamente relacionado con la dosis terapéutica de boro. En este capítulo se presentan los cálculos numéricos realizados en fantomas y en casos reales de irradiación para determinar la importancia de utilizar el tratamiento térmico adecuado para los diferentes tejidos orgánicos.

En primer lugar, se realizan cálculos en perfiles lineales en diferentes geometrías y tamaños de fantomas compuestos por tejido adiposo. El tejido adiposo está constituido en su mayoría por lípidos y en un porcentaje menor por agua (del orden del 20% en masa). El tratamiento térmico utilizado actualmente en BNCT considera al hidrógeno ligado en agua. Dado que en MCNP se encuentra disponible el tratamiento térmico para hidrógeno ligado en polietileno (cadena carbonada de estructura similar a algunos lípidos que componen el tejido adiposo), en este trabajo se realizan los cálculos de perfiles de flujo y dosis en fantomas, comparando los resultados que se obtienen al considerar, por un lado, el tratamiento térmico de hidrógeno en agua, y por otro, el de hidrógeno en polietileno. Dado que el impacto del scattering podría ser diferente según la energía de los neutrones incidentes, se realizan simulaciones considerando diferentes espectros de fuente.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Finalmente, se estudia el impacto total del scattering térmico en cálculos volumétricos para los casos de irradiación de un hígado en el reactor RA-3 y de un paciente en la facilidad de BNCT en el reactor RA-6.

3.1. Tejidos orgánicos de interés en el estudio del scattering para BNCT

Según los aspectos teóricos del scattering térmico de neutrones presentados en el capítulo anterior, se debe tener presente que el tipo de interacción estudiada en esta tesis no depende sólo de los aspectos nucleares de los elementos, sino también de los aspectos atómico-moleculares. Es decir, no sólo interesan las propiedades de los núcleos aislados sino también las formas en las que estos interactúan con los demás átomos y moléculas para formar estructuras más complejas.

Los elementos presentes en los tejidos orgánicos conforman una gran variedad de moléculas y macromoléculas. Entre las más abundantes, se pueden mencionar las moléculas de agua, los lípidos y las proteínas. En la Tabla 3.1 se presenta la composición promedio de algunos de los órganos y tejidos de interés para el estudio del scattering en BNCT, en función del porcentaje en masa de agua, lípidos y proteínas. Los valores se corresponden con los informados en la bibliografía [42].

	Agua (% masa)	Lípidos (% masa)	Proteínas (% masa)
Tejido adiposo	15	80	5
Pulmón	78	1.0	17.7
Piel	61.5	10	28.5
Músculo	79	2.2	17.2
Hígado	71	6.9	18

Tabla 3.1: Porcentajes promedio de proteínas, lípidos y agua en tejidos humanos.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Se observa que la piel, el músculo, el hígado y el pulmón presentan como componente predominante al agua (en un porcentaje mayor al 60%), seguido por las proteínas y en un porcentaje menor, por los lípidos. A diferencia de estos órganos, el tejido adiposo se encuentra compuesto en su mayoría por lípidos, seguidos de agua y finalmente, por un porcentaje inferior de proteínas. Otras moléculas orgánicas aparecen en la composición de estos órganos en menor porcentaje, como lo son ADN, ARN, etc.

Si bien en la Tabla 3.1 se presentan valores promedios, la composición elemental de la mayoría de los tejidos corporales varía considerablemente entre diferentes factores como sexo, metabolismo, hábitos alimenticios, estado de salud, elevación sobre el nivel del mar, etc.. Según la bibliografía [42], en un estudio de la variabilidad de la composición en tejidos, se determinó que el contenido de agua en el tejido adiposo puede variar de 8.9% a 21.0% en masa, mientras que el contenido de lípidos está en el rango de 62.0% a 91.0% en masa.

En la Tabla 3.2 se muestra la composición elemental y la densidad de los tejidos mencionados en la Tabla 3.1. Otros elementos como Na, P, K, S y Cl también se encuentran presentes en proporciones menores al 0.5% en algunos de esos órganos.

	H (% masa)	C (% masa)	N (% masa)	O (% masa)	densidad (g/cm ³)
Tejido adiposo	11.4	59.8	0.7	27.8	0.916
Pulmón	10.3	10.5	3.1	74.9	1.050
Piel	10	20.4	4.2	64.5	1.100
Músculo	10.2	14.3	3.4	71	1.040
Hígado	10.2	13.9	3.0	71.6	1.100

Tabla 3.2: Composición elemental en tejidos humanos.

Desde el punto de vista del scattering térmico, resulta necesario conocer la estructura y el agrupamiento de las moléculas en los tejidos orgánicos para determinar las posibilidades de interacción de sus componentes y los grados de libertad que éstos puedan presentar.

En lo que respecta a las estructuras moleculares de lípidos y proteínas, se encuentran

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

variaciones según el tipo de lípido y de proteína que se analice. En la Figura 3.1 se muestra la estructura molecular de un lípido (triglicérido). Este lípido presenta una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica (cadena carbonada con enlaces $\text{CH}_2\text{-CH}_2$) [43]. Otros lípidos pueden tener formas muy diferentes a las de los triglicéridos como por ejemplo, los colesterolos.

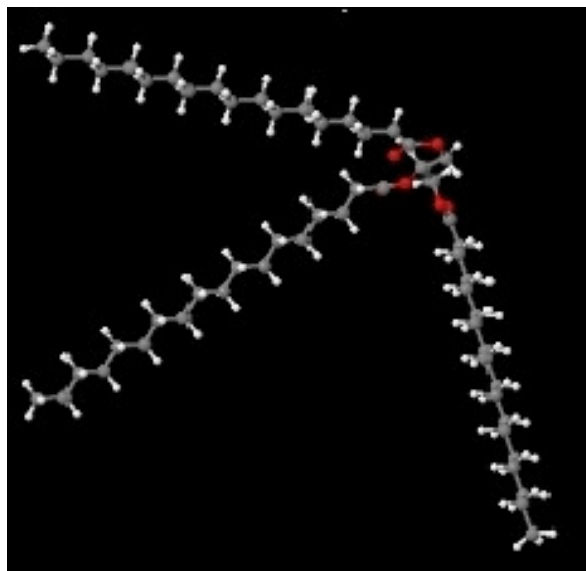


Figura 3.1: Estructura molecular de un lípido. Las esferas rojas representan los átomos de oxígeno, las grises los de carbono y las blancas los de hidrógeno.

Las proteínas son biomoléculas formadas básicamente por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno [43]. Pueden además contener azufre y en algunos tipos de proteínas, fósforo, hierro, magnesio y cobre, entre otros elementos. Pueden considerarse polímeros de unas pequeñas moléculas que reciben el nombre de aminoácidos. Los aminoácidos están unidos mediante enlaces peptídicos. La unión de un bajo número de aminoácidos da lugar a un péptido; si el número de aminoácidos que forma la molécula no es mayor de 10, se lo denomina oligopéptido, si es superior a 10 se lo llama polipéptido y si es superior a 50 se habla de proteína. Por tanto, las proteínas son cadenas de aminoácidos que se pliegan adquiriendo una estructura tridimensional que les permite llevar a cabo miles de funciones. Las proteínas presentan cuatro niveles de estructuración.

La estructura primaria viene determinada por la secuencia de aminoácidos en la cadena proteica, es decir, por el número de aminoácidos presentes y por el orden en que están enlazados. Las posibilidades de estructuración a nivel primario son prácticamente ilimitadas.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Como en casi todas las proteínas existen 20 aminoácidos diferentes, el número de estructuras posibles viene dado por las variaciones con repetición de 20 elementos tomados de n en n , siendo n el número de aminoácidos que componen la molécula proteica.

La estructura secundaria de las proteínas es el plegamiento que la cadena polipeptídica adopta gracias a la formación de puentes de hidrógeno entre los átomos que forman el enlace peptídico. Los puentes de hidrógeno se establecen entre los grupos $-CO-$ y $-NH-$ del enlace peptídico (el primero como receptor de H, y el segundo como donante de H). De esta forma, la cadena polipeptídica es capaz de adoptar conformaciones de menor energía libre, y por tanto, más estables.

La estructura terciaria está definida por la disposición tridimensional de todos los átomos que componen la proteína. La estructura terciaria de una proteína es la responsable directa de sus propiedades biológicas, ya que la disposición espacial de los distintos grupos funcionales determina su interacción con los diversos ligandos. Para las proteínas que constan de una sola cadena polipeptídica (carecen de estructura cuaternaria), la estructura terciaria es la máxima información estructural que se puede obtener.

La estructura cuaternaria deriva de la conjunción de varias cadenas peptídicas que, asociadas, conforman un multímero, que posee propiedades distintas a la de sus monómeros componentes. Dichas subunidades se asocian entre sí mediante interacciones no covalentes, como pueden ser puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas o puentes salinos. En la Figura 3.2 se presenta la estructura cuaternaria de una proteína (hemoglobina).

Por otra parte, las moléculas de agua presentes en los tejidos orgánicos pueden encontrarse en estado *bulk*, o pueden estar perturbadas por las macromoléculas. El porcentaje de cada una dependerá de las complejas estructuras que adopten los componentes de los tejidos. Michalarias et al [44] mostraron que en tejidos con baja concentración de agua, todas las moléculas de agua son perturbadas por las macromoléculas. En concentraciones de agua por encima de cierto valor, se puede detectar agua *bulk*, aunque el agua interfacial continúa acumulándose hasta un nivel de saturación. Este punto de transición (donde aparece el agua *bulk*) es de aproximadamente 30 g de agua cada 100 g para las membranas (Photosystem II)

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

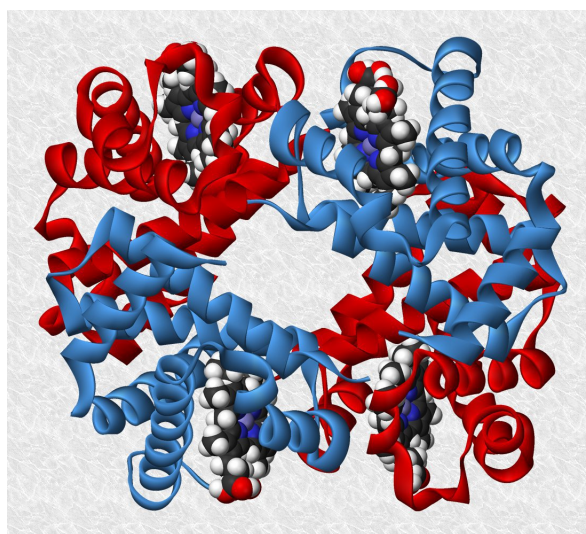


Figura 3.2: Estructura cuaternaria de una proteína (hemoglobina).

y de 50 g de agua cada 100 g para el DNA. Las moléculas de agua que no se encuentran en estado *bulk*, presentarán un comportamiento dinámico especial que influirá en la interacción con los neutrones.

Las células, los tejidos y los órganos que componen el cuerpo humano, resultan de la asociación de las moléculas y macromoléculas descritas en esta sección, con altísimos niveles de estructuración y compartimentización. Todas estas moléculas se encuentran tanto en las células como en los líquidos extracelulares. Las estructuras atómico moleculares que forman los componentes de los tejidos van desde asociaciones relativamente sencillas de unas moléculas con otras, como sucede en el caso de las membranas biológicas, hasta niveles de organización extraordinarios, como sucede en los organelos celulares.

Por todo lo descrito anteriormente, en un tejido orgánico existirán diversas estructuras complejas, desde niveles microscópicos hasta niveles macroscópicos, en las que se organizarán las macromoléculas y las moléculas de agua. Estas estructuras impactarán en la forma en la que interactuarán los diferentes isótopos, presentando características dinámicas particulares que deberán ser tenidas en consideración a la hora de calcular las secciones eficaces de scattering térmico.

3.2. Hidrógeno en tejidos orgánicos

Debido a su baja masa y a su elevada sección eficaz de scattering, el hidrógeno es el átomo más importante desde el punto de vista de las colisiones de scattering térmico en los tejidos orgánicos [45] [46]. En la Tabla 3.3 se presentan las secciones eficaces de scattering coherente (σ_{coh}), de scattering incoherente (σ_{inc}), de scattering térmico ($\sigma_{scatt}=\sigma_{coh}+\sigma_{inc}$), de absorción (σ_{abs}) y la energía fraccional promedio transferida en las colisiones de scattering ($\frac{\Delta E}{E}$) para ^1H , ^{12}C , ^{14}N y ^{16}O . Los valores reportados fueron extraídos de la bibliografía [46] [26], las secciones eficaces representan valores promedios para el rango térmico y en particular, las de scattering, no incluyen tratamiento térmico.

	σ_{coh} (b)	σ_{inc} (b)	σ_{scatt} (b)	σ_{abs} (b)	$(\frac{\Delta E}{E})$
^1H	1.756	80.26	82.02	0.332	0.50
^{12}C	5.559	0	5.559	0.004	0.14
^{14}N	11.03	0.5	11.53	1.91	0.12
^{16}O	4.232	0	4.232	0.0001	0.11

Tabla 3.3: Secciones eficaces y energía fraccional promedio transferida en las colisiones de scattering para isótopos de interés en tejidos orgánicos.

En esta tabla se observa que el valor de la energía promedio transferida en las colisiones de scattering es mayor para hidrógeno que para los demás elementos. Por lo tanto, los neutrones perderán en promedio entre 3 y 4 veces más energía al interactuar con hidrógeno que con los otros isótopos.

Por otro lado, en la tabla anterior también se observa que la sección eficaz de scattering para hidrógeno es mayor que para los demás isótopos. Sin embargo, dado que el ritmo promedio de reacciones de scattering también depende de la densidad atómica de cada isótopo (átomos/cm³), para comparar la relevancia del scattering de neutrones en cada elemento es necesario considerar la sección eficaz macroscópica de scattering térmico de cada isótopo en el tejido orgánico en estudio. Esta sección eficaz se calcula como el producto de la densidad

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

atómica por la sección eficaz microscópica de cada núcleo. Por lo tanto, la sección eficaz macroscópica considera no sólo a la probabilidad de interacción de cada isótopo, sino también a la abundancia de tales isótopos en la muestra.

De esta manera, para determinar la relevancia de cada elemento, en primera instancia, se definió como factor de mérito (F) a la sección eficaz macroscópica de cada isótopo relativa a hidrógeno, para cada tejido estudiado. De acuerdo a esta definición, tal factor de mérito se escribió como:

$$F_X = \frac{\Sigma_X^{scatt}}{\Sigma_H^{scatt}} \quad (3.1)$$

donde F_X es el factor de mérito de scattering del isótopo X en un tejido y, Σ_X^{scatt} y Σ_H^{scatt} son las secciones eficaces macroscópicas del isótopo X y de hidrógeno respectivamente, para ese tejido.

En la Tabla 3.4 se muestra el valor de tal factor de mérito para los átomos de ^1H , ^{12}C , ^{14}N y ^{16}O , para los tejidos de interés en BNCT. Los valores de composición y de densidad utilizados para calcular el factor de mérito de cada tejido fueron extraídos de la tabla 3.2.

	F_H	F_C	F_N	F_O
Tejido adiposo	1	0.029	0.001	0.007
Pulmón	1	0.006	0.003	0.023
Piel	1	0.012	0.004	0.021
Músculo	1	0.008	0.003	0.022
Hígado	1	0.007	0.003	0.023

Tabla 3.4: Factor de mérito para la relevancia del scattering térmico en cada tejido.

En esta tabla se observa que el isótopo más relevante para todos los tejidos estudiados desde el punto de vista del scattering térmico de los neutrones es el hidrógeno. El factor de mérito estudiado resultó entre dos y tres órdenes de magnitud menor para los demás isótopos. Esto significó que el ritmo de reacciones de scattering en los demás isótopos era entre dos y

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

tres órdenes de magnitud menor que en hidrógeno. Por tal motivo, este trabajo se basó en el estudio del scattering térmico para el hidrógeno.

Este isótopo se encuentra presente en los tejidos orgánicos bajo diferentes formas: en moléculas de agua *bulk*, en moléculas de agua nano-confinadas, en moléculas de agua en suspensión, en moléculas de agua interfacial y en macromoléculas (proteínas, lípidos, DNA, etc.). Según la ecuación 2.31, la Ley de Scattering para el tratamiento térmico de un isótopo se puede escribir como la convolución de tres funciones: una relacionada con las traslaciones moleculares, otra relacionada con el espectro continuo y otra relacionada con osciladores discretos. Estas tres funciones dependen fuertemente de las estructuras que adopten las diferentes macromoléculas que conforman los tejidos orgánicos (estructuras microscópicas y macroscópicas). Estos fenómenos dejan en evidencia la relevancia no sólo de las propiedades nucleares, sino también las propiedades atómico-moleculares de los tejidos respecto del estudio del scattering.

3.3. Tratamientos térmicos en MCNP

Los tratamientos térmicos actuales utilizados para hidrógeno en los cálculos dosimétricos con los códigos de transporte Monte Carlo, como MCNP [3], sólo tienen en cuenta la presencia de las moléculas de agua *bulk* en los tejidos orgánicos.

En MCNP se encuentran disponibles los siguientes tratamientos para hidrógeno:

- H en agua
- H en polietileno
- H en hidruro de zirconio
- H en metano líquido
- H en metano sólido
- H en gas libre

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Para los demás isótopos de interés en BNCT (^{12}C , ^{14}N y ^{16}O), en los cálculos dosimétricos actuales se considera el modelo de gas libre. Este modelo no tiene en cuenta los efectos atómico-moleculares existentes entre los diferentes isótopos que componen los tejidos.

Considerando el caso del hidrógeno, en la Figura 3.3 se comparan las secciones eficaces totales de scattering térmico de hidrógeno en agua, de hidrógeno en polietileno y de hidrógeno en el modelo de gas libre. Tales secciones eficaces se encuentran previamente validadas con datos experimentales.

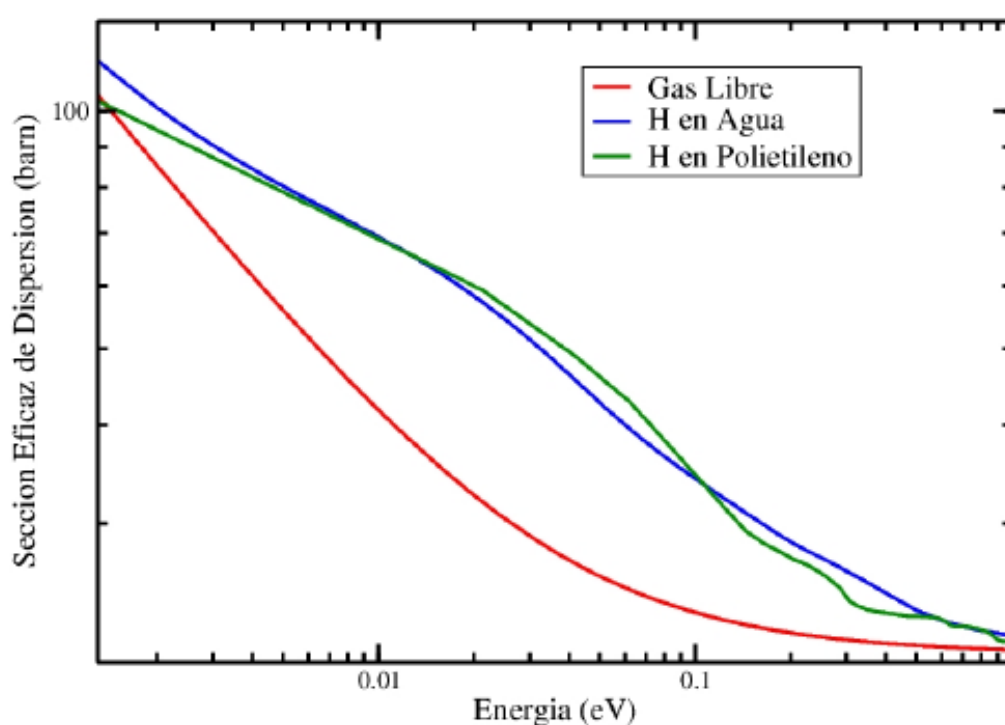


Figura 3.3: Sección eficaz de scattering térmico para hidrógeno: con el modelo de gas libre, ligado en polietileno y ligado en agua.

De todos los modelos para hidrógeno mencionados anteriormente, el del polietileno presenta en su estructura molecular una cadena carbonada compuesta por unidades fundamentales del tipo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, donde los átomos de hidrógeno se encuentran enlazados a los átomos de carbono. En la Figura 3.4 se muestra una imagen de tal estructura.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

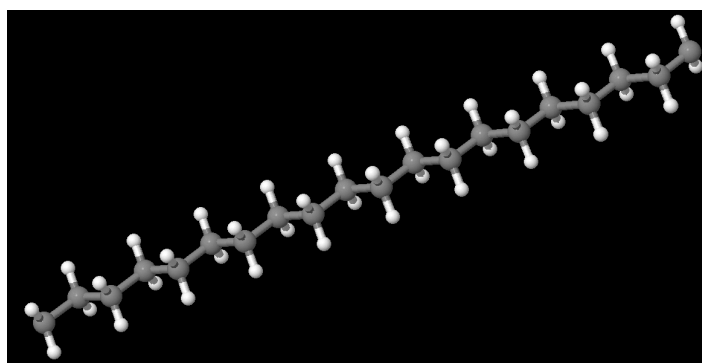


Figura 3.4: Estructura molecular de una molécula de polietileno. Las esferas grises representan los átomos de carbono y las blancas los de hidrógeno.

Esta estructura presenta similitudes con la estructura de uno de los posibles lípidos presentados en la Figura 3.1. También presenta enlaces del tipo C-H existentes en los aminoácidos que componen las proteínas, como se mencionó en la sección 3.2.

En el caso de estudiar un fantoma de tejido adiposo, compuesto en su mayoría por lípidos, existe la opción de seleccionar el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno en lugar del tratamiento térmico de hidrógeno en agua. Esta selección se basa en que, por un lado, existen semejanzas estructurales entre algunos lípidos y el polietileno, y por otro lado, el contenido de agua de los lípidos es muy bajo (menor al 20 %) estando en su mayoría el hidrógeno ligado al carbono, como en el caso del polietileno.

Para determinar el impacto de las bibliotecas de secciones eficaces térmicas en la dosimetría numérica, se realizaron con el programa MCNP6 los cálculos de flujo y dosis, en diferentes fantomas y en casos reales de irradiación, utilizando dos tratamientos térmicos para el hidrógeno: hidrógeno ligado en agua e hidrógeno ligado en polietileno (ambos disponibles actualmente).

3.4. Casos de estudio

En primer lugar se estudiaron perfiles lineales de flujo y de dosis absorbida en fantomas con el objetivo de determinar los puntos de máximas diferencias entre cálculos que consideraban diferentes tratamientos térmicos para el hidrógeno. Luego, con el objetivo de

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

determinar el impacto total del scattering en cálculos volumétricos, se estudiaron dos casos reales de irradiación.

3.4.1. Impacto en perfiles lineales en fantomas

Los fantomas seleccionados para realizar los cálculos estaban compuestos de tejido adiposo (80 % lípidos, 15 % agua y 5 % proteínas). Dos configuraciones diferentes se seleccionaron: fantoma cúbico de 60 cm de lado con fuente plana y tres esferas de 4.75 cm de radio, 7.75 cm de radio y 14.75 cm de radio con fuente distribuída en la superficie. Ambas configuraciones se muestran en la Figura 3.5. Se consideraron estos modelos con el objetivo de representar los casos de irradiación de un haz externo (caso del fantoma cúbico) y de irradiación en todas las direcciones en una facilidad (caso de los fantomas esféricos).

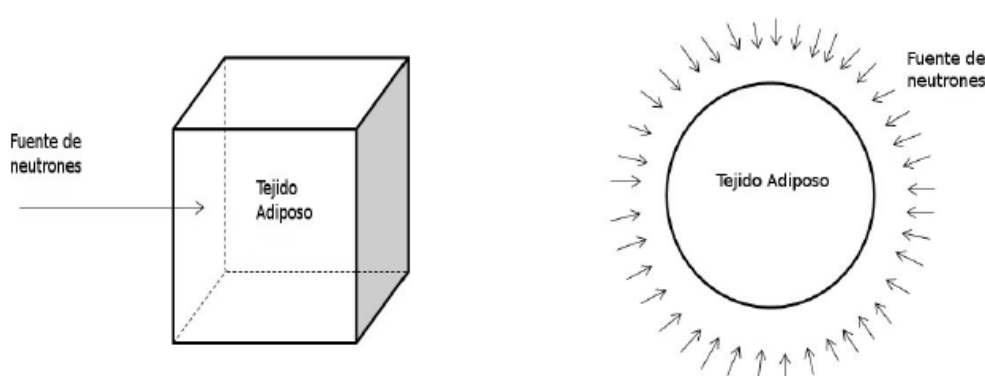


Figura 3.5: Fantomas cúbico con fuente lineal y esférico con fuente distribuída, compuestos por tejido adiposo.

Para el fantoma cúbico se calcularon perfiles de flujo térmico, epitérmico y rápido, dosis boro (dosis absorbida), dosis por neutrones (dosis absorbida) y dosis γ (dosis absorbida), para los siguientes casos: perfil en el eje, perfil axial a 8 cm del centro del cubo y perfil radial a una profundidad de 2.5 cm. Se utilizó el tally (función de MCNP) F4 para el cálculo de flujo y de dosis boro, y el tally F6 para las dosis con neutrones y dosis γ . Para el caso de la dosis boro se multiplicó el valor de flujo por el factor de kerma correspondiente para una concentración de boro de $0.1 \mu\text{g/g}$ (no se simuló el boro en el tejido). Para el perfil axial en el centro del cubo los detectores fueron esferas de 0.25 cm de radio y para los demás

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

perfiles los detectores fueron casquetes cilíndricos de 0.5 cm de espesor. Estas posiciones se seleccionaron con el objetivo de estudiar el impacto del scattering térmico en diferentes puntos en el fantoma, tanto en zonas que podrían corresponder a tumores como a tejido sano.

Dado que el impacto del scattering podría variar con la energía de los neutrones incidentes, para los cálculos se consideraron cinco espectros de fuentes: fuente térmica (espectro de Maxwell centrado en 2.53×10^{-8} MeV), fuente epitérmica (espectro $1/E$ desde 4×10^{-7} MeV hasta 1×10^{-2} MeV), fuente rápida (espectro de Watt con parámetros $a=0.956$ MeV y $b=2.29$ MeV⁻¹), modelo de fuente del reactor de Petten y modelo de fuente del reactor de JAERI con los espectros descritos en la bibliografía [47].

Para los fantomas esféricos se calcularon perfiles de flujo térmico, epitérmico y rápido, dosis boro, dosis de neutrones y dosis γ , en la dirección radial. Los detectores fueron casquetes esféricos de 0.5 cm de radio. Para estos cálculos se consideraron las siguientes fuentes: fuente térmica (espectro de Maxwell centrado en 2.53×10^{-8} MeV), fuente epitérmica (espectro $1/E$ desde 4×10^{-7} MeV hasta 1×10^{-2} MeV), fuente rápida (espectro de Watt con parámetros $a=0.956$ MeV y $b=2.29$ MeV⁻¹), y una fuente con espectro de una facilidad neutrónica basada en reactores de fusión [48].

Se obtuvo un perfil de flujo para cada tratamiento térmico. Los resultados se compararon calculando la diferencia relativa porcentual entre ambos perfiles de flujo según la siguiente ecuación:

$$diferencia\ relativa(\%) = \left| \frac{\phi(H - polietileno) - \phi(H - agua)}{\phi(H - agua)} * 100\% \right| \quad (3.2)$$

donde $\phi(H-polietileno)$ es el flujo calculado utilizando el tratamiento térmico para hidrógeno ligado en polietileno y $\phi(H-agua)$ es el flujo calculado utilizando el tratamiento térmico para hidrógeno ligado en agua. Para el caso del cálculo de dosis, se realizó la comparación con el mismo procedimiento que para los flujos.

3.4.2. Impacto en cálculos volumétricos en casos de irradiación reales

Se seleccionaron dos casos reales de irradiación. Por un lado, se consideró el modelo numérico basado en un caso real de irradiación de un hígado animal en la columna térmica del reactor RA-3 [20] [49], y por otro lado, el caso de un paciente en la facilidad de irradiación de BNCT en el reactor RA-6 [50].

3.4.2.1. Irradiación de hígado animal en el reactor RA-3

En este caso se utilizó el mismo modelo de fantoma que en [49]. Para el hígado se consideró la composición elemental presentada en la Tabla 3.2 de este capítulo. Con el objetivo de simplificar los cálculos se utilizó un modelo simplificado de la columna térmica con una fuente superficial plana de espectro térmico (detalles de este modelo se presentan en el próximo capítulo).

En la Figura 3.6 se muestra el esquema del hígado utilizado en el modelo de MCNP.

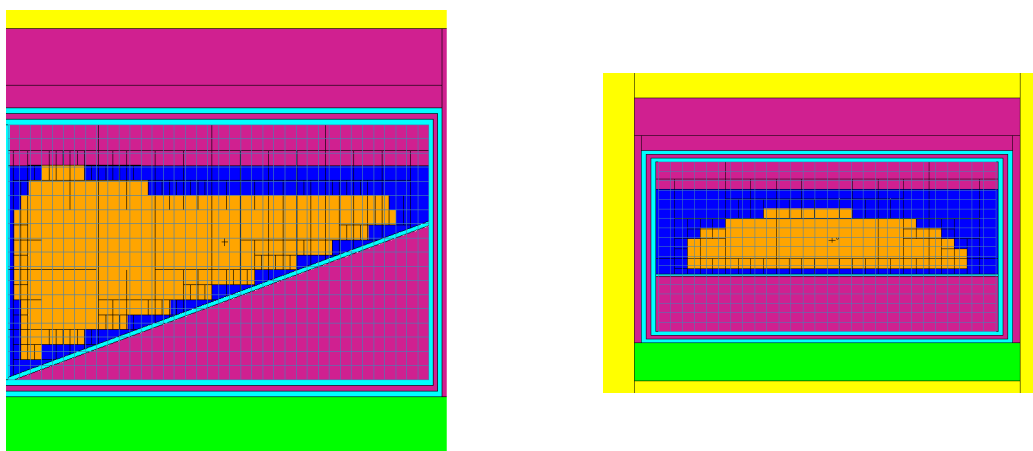


Figura 3.6: Modelo del hígado en MCNP.

Se utilizaron meshtallies de $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$. Se calculó la dosis boro, la dosis de neutrones y el flujo térmico de neutrones en cada cubo del mallado. Se utilizó el tally F4 para todos estos casos. Los cálculos se realizaron dos veces. En primer lugar utilizando el tratamiento térmico actual (100% de hidrógeno en agua), y en segundo lugar, utilizando el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Se obtuvieron los resultados para cada tratamiento térmico y se compararon calculando la diferencia relativa porcentual entre cada celda del mallado considerado. Se realizó un histograma de la proporción de valores obtenidos en las diferencias relativas para diferentes intervalos de tales diferencias.

3.4.2.2. Irradiación de paciente en el reactor RA-6

Se consideró el caso de un paciente, de sexo femenino, que presentaba dos nódulos en la pierna derecha. La irradiación se llevó a cabo con la geometría del puerto plano del haz B1 del reactor RA-6 [50]. Este cálculo se realizó con el objetivo de determinar el valor del impacto del scattering térmico en una facilidad en la que se hacen ensayos clínicos.

En la Figura 3.7 se presentan cortes tomográficos (vistos desde abajo) representativos de la ubicación de los nódulos en la pierna derecha de la paciente [50].

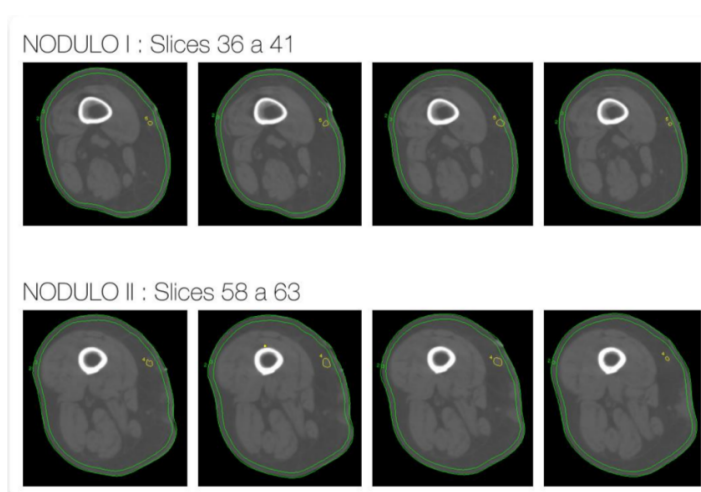


Figura 3.7: Cortes tomográficos del paciente [50].

Ambos nódulos se encontraban a una profundidad de entre 5 mm y 15 mm. El volumen del nódulo I era de 0.35 cm^3 , y el del nódulo II 0.45 cm^3 .

La Figura 3.8 muestra una foto del posicionamiento original del paciente [50].

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

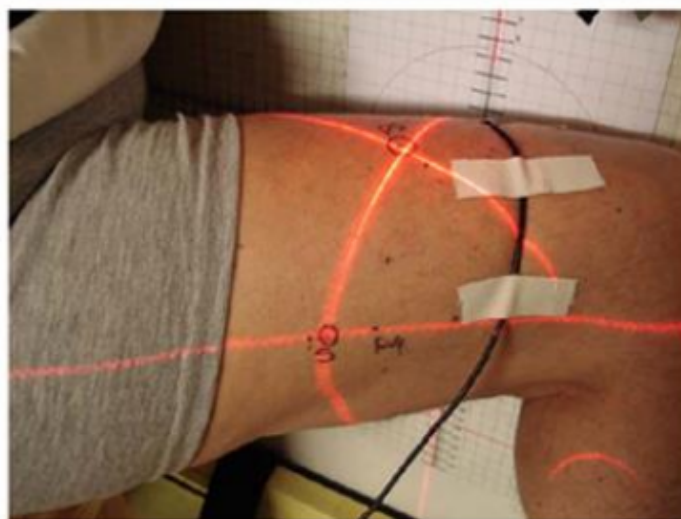


Figura 3.8: Posicionamiento del paciente [50].

Se realizaron simulaciones con MCNP utilizando el modelo del tratamiento original [50]. Se calculó la dosis equivalente total, la cual estaba compuesta por la componente de dosis boro, la componente de dosis gamma, la componente de dosis por neutrones rápidos y la componente de dosis por neutrones térmicos. Estos cálculos se realizaron utilizando el tally F4 en MCNP, considerando luego los factores de efectividad biológica (utilizados en la dosimetría original) que se muestran en la Tabla 3.5.

	Piel	Tumor	Músculo
CBE Boro	2.5	3.8	1.3
RBE Neutrones Térmicos	3	3	3
RBE Neutrones Rápidos	3	3	3
RBE Gamma	1	1	1

Tabla 3.5: Factores de efectividad biológica.

Los cálculos se realizaron dos veces. Una vez considerando biblioteca de hidrógeno en agua y otra considerando biblioteca de hidrógeno en polietileno.

Se compararon los resultados entre ambos casos, teniendo en cuenta las dosis mínimas, medias y máximas obtenidas para nódulos, músculo y piel, con los diferentes tratamientos

térmicos.

3.5. Resultados y Discusiones

3.5.1. Impacto en perfiles lineales en fantomas

La Figura 3.9 muestra los perfiles de flujo térmico normalizados en el eje del fantoma cúbico, calculados con los cinco espectros de fuente para el caso de utilizar la biblioteca de hidrógeno ligado en agua.

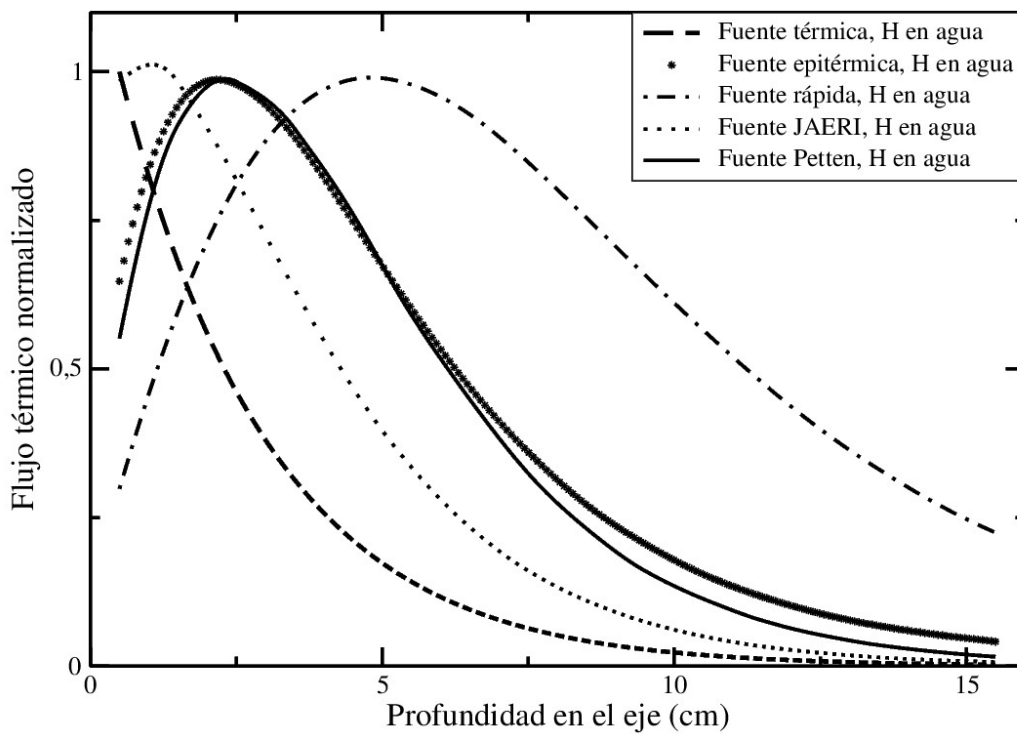


Figura 3.9: Flujo térmico normalizado en el eje del fantoma cúbico.

La Figura 3.10 muestra la diferencia relativa comparando los gráficos de la Figura 3.9 con los resultados de realizar los mismos cálculos utilizando la biblioteca de hidrógeno en polietileno.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

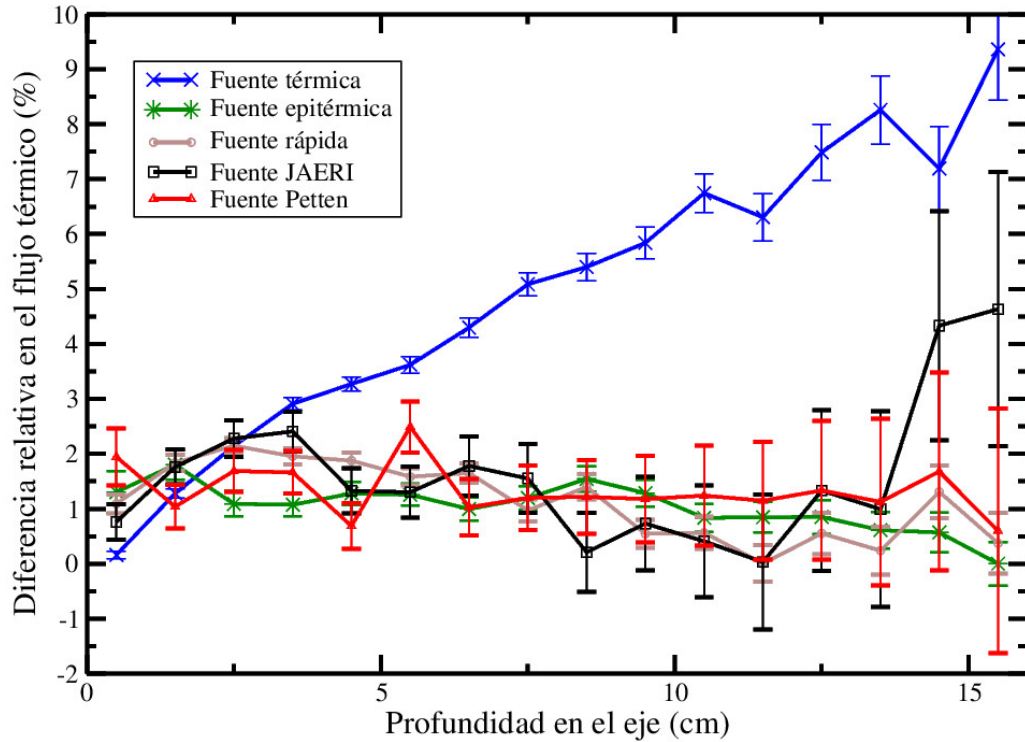


Figura 3.10: Diferencia relativa del flujo de neutrones térmicos en el eje del fantoma cúbico.

La máxima diferencia relativa se observó para el caso de la fuente térmica. Este valor fue del 2% para los 2.5 cm de profundidad, y alcanzó el 9% para los 15 cm de profundidad. En este caso se observó un incremento de la diferencia relativa a medida que aumentaba la profundidad en el fantoma. Esto se debió a que la población de neutrones era térmica y debía realizar múltiples colisiones de scattering con los átomos de hidrógeno hasta penetrar 15 cm en profundidad.

Respecto de los resultados obtenidos con las fuentes epitérmica y rápida, las diferencias relativas en el flujo térmico fueron menores al 2%. Estos resultados se debieron a que la mayoría de los neutrones transportados tenían energías lo suficientemente grandes como para verse afectados significativamente por la sección eficaz de scattering térmico.

En el caso del espectro de JAERI, las diferencias relativas alcanzaron valores del 2% a 2.5 cm de profundidad y del 4.5% a 15 cm de profundidad. En el caso del espectro de Petten, las diferencias estuvieron por debajo del 3% para todas las profundidades. Las energías de

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

las fuentes de estos dos reactores se encontraban entre los espectros de las fuentes térmicas y epitérmicas y, en consecuencia, las diferencias relativas obtenidas también.

La figura 3.11 muestra el perfil normalizado de dosis boro en el eje del fantoma cúbico para los cálculos con fuentes JAERI y Petten.

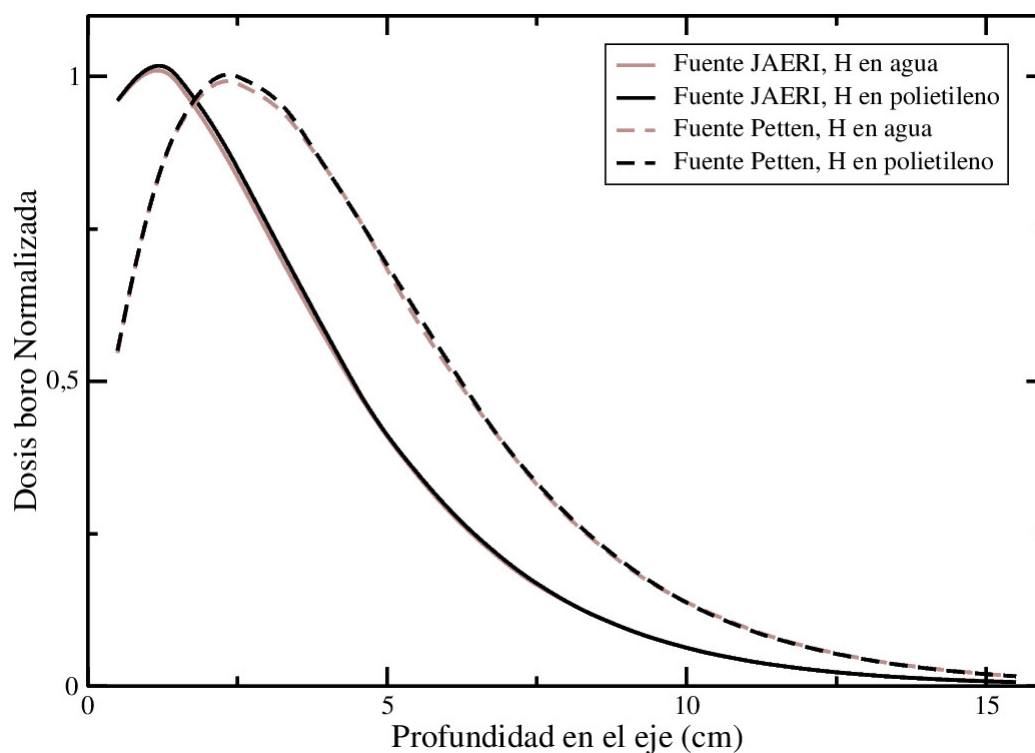


Figura 3.11: Dosis boro normalizada en el eje del fantoma cúbico con las fuentes de Petten y JAERI

La Figura 3.12 muestra las diferencias relativas para cada caso de la Figura 3.11. Las diferencias observadas en este caso reprodujeron los resultados obtenidos para los cálculos de flujo térmico. Resultados similares a los de las dosis boro se observaron para las dosis por fotones y por neutrones.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

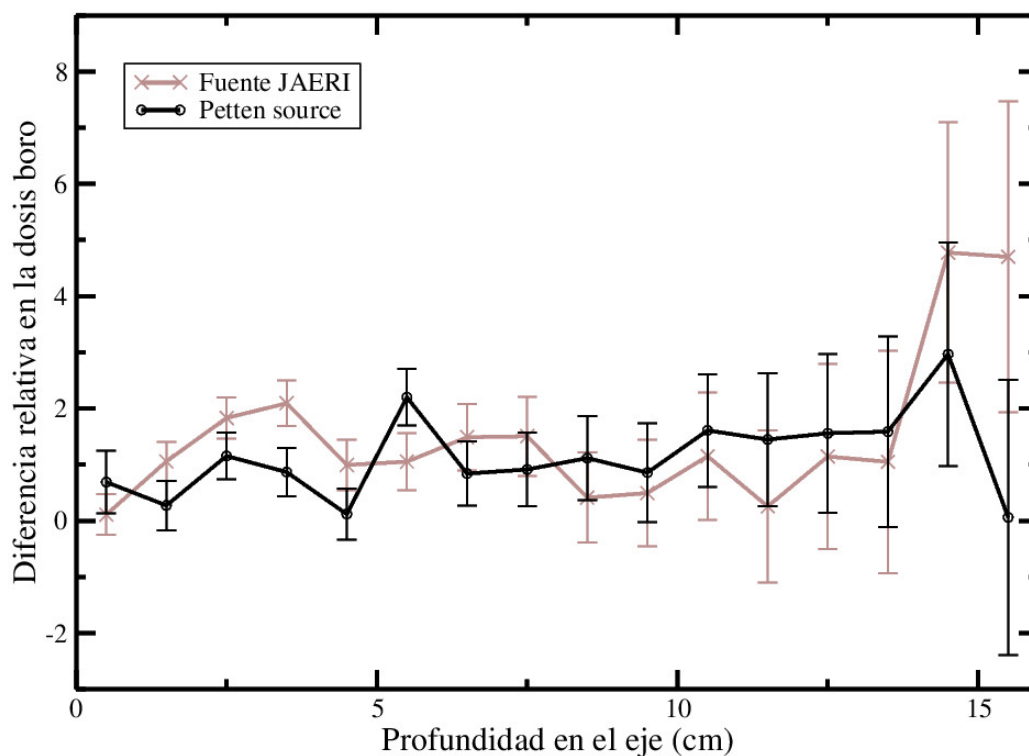


Figura 3.12: Diferencia relativa en la dosis boro normalizada en el eje del fantoma cúbico con las fuentes de Petten y JAERI.

Los perfiles de flujo y dosis fuera del eje (no mostrados en los gráficos) presentaron diferencias que fueron similares a las obtenidas para los perfiles en el eje. En los cálculos de perfiles radiales a 2.5 cm de profundidad, las diferencias relativas en el flujo térmico y en las dosis fueron inferiores al 3%.

En la Figura 3.13 se muestra el flujo térmico de neutrones normalizado para el caso del fantoma esférico de 7.75 cm de radio calculado con los dos tratamientos térmicos y con los cuatro diferentes espectros fuente: térmico, epitérmico, rápido y con la fuente de un reactor de fusión.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

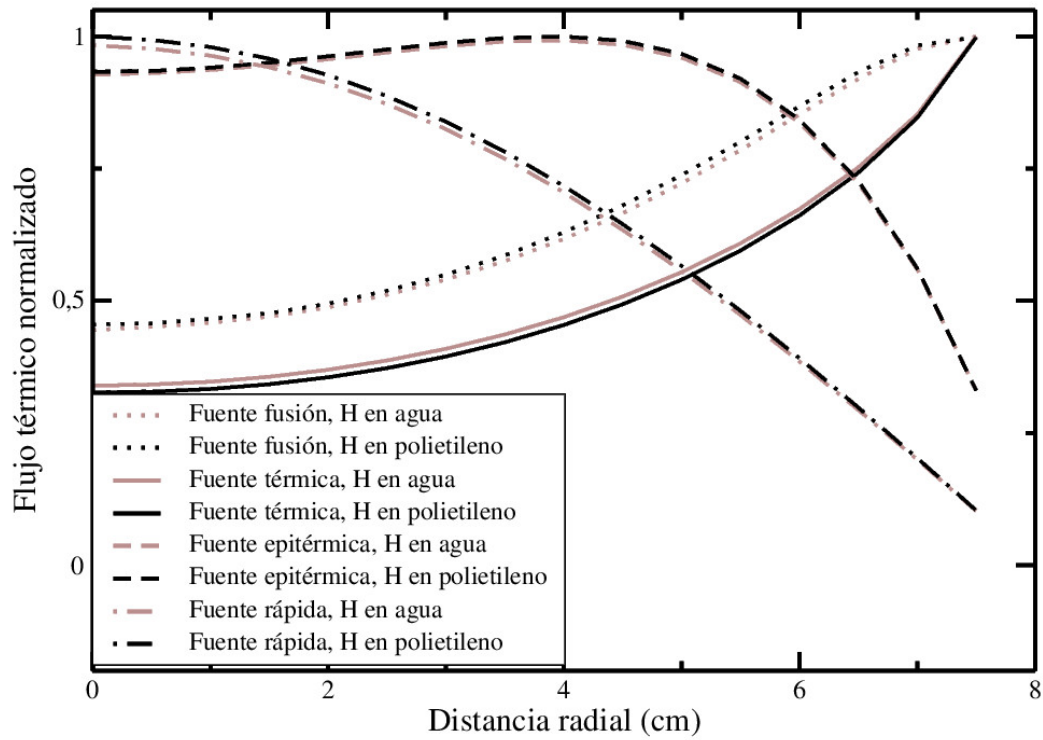


Figura 3.13: Flujo térmico normalizado para el caso del fantoma esférico de 7.75 cm de radio.

La Figura 3.14 muestra las diferencias relativas para cada caso en la Figura 3.13.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

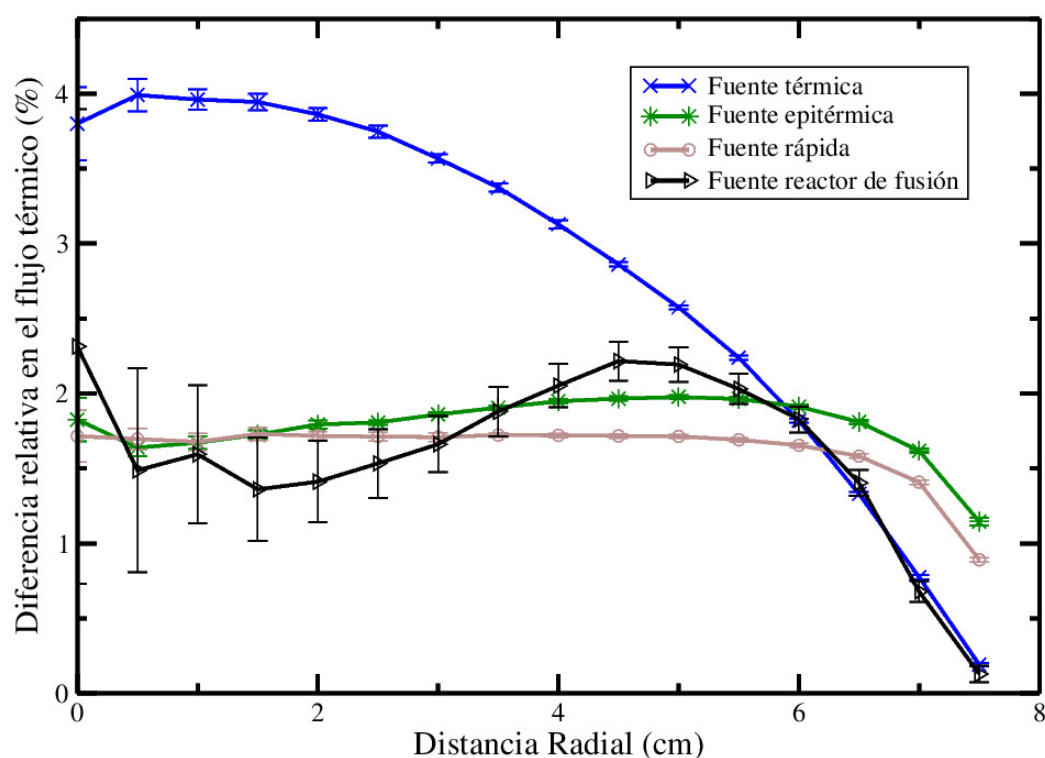


Figura 3.14: Diferencia relativa de flujo térmico para el caso del fantoma esférico de 7.75 cm de radio.

Las mayores diferencias se encontraron con la fuente térmica y ascendieron al 4% en el centro de la esfera, donde la distancia del transporte de neutrones era máxima. Para las otras fuentes, las diferencias relativas en el flujo térmico fueron menores al 2.5%. Como en el caso del fantoma cúbico, estas diferencias en el flujo térmico impactaron directamente en los cálculos de dosis, dando lugar a diferencias del mismo orden.

Para las simulaciones con el fantoma esférico de 14.75 cm de radio, los valores de la diferencia relativa alcanzaron el 10% en el centro de la esfera. Estos resultados mostraron que las diferencias relativas aumentaron con la distancia de transporte, al igual que en el caso del fantoma cúbico. En el caso del fantoma esférico de 4.75 cm de radio, los valores máximos de la diferencia relativa alcanzaron el 2% en el centro de la esfera.

Como resultado del estudio del impacto del scattering en perfiles lineales en fantomas, se observó que las mayores diferencias se obtuvieron cuando la fuente de neutrones era de espectro térmico. A medida que aumentaba la energía de la fuente de neutrones, las dife-

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

rencias disminuían. Por otro lado, se observó también que las diferencias obtenidas para el flujo de neutrones, se propagaban en todas las componentes de dosis. Finalmente, también se observó que para los casos de fuentes térmicas las diferencias máximas se dieron para las máximas profundidades, es decir, que tales diferencias se incrementaron con la distancia de transporte.

Se debe destacar que los fantomas estudiados no representaron necesariamente casos clínicos. Sin embargo, debido a que los neutrones térmicos se utilizan para tumores superficiales, las células normales (no tumorales) pueden encontrarse desde la superficie hasta profundidades de 7.75 cm o 14.75 cm, como las estudiadas en este trabajo.

Con el objetivo de determinar el impacto total de estas diferencias en un caso real, se realizaron cálculos volumétricos.

3.5.2. Impacto en cálculos volumétricos en casos de irradiación reales

3.5.2.1. Irradiación de hígado animal en el reactor RA-3

En la Figura 3.15 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para los cálculos de flujo térmico.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

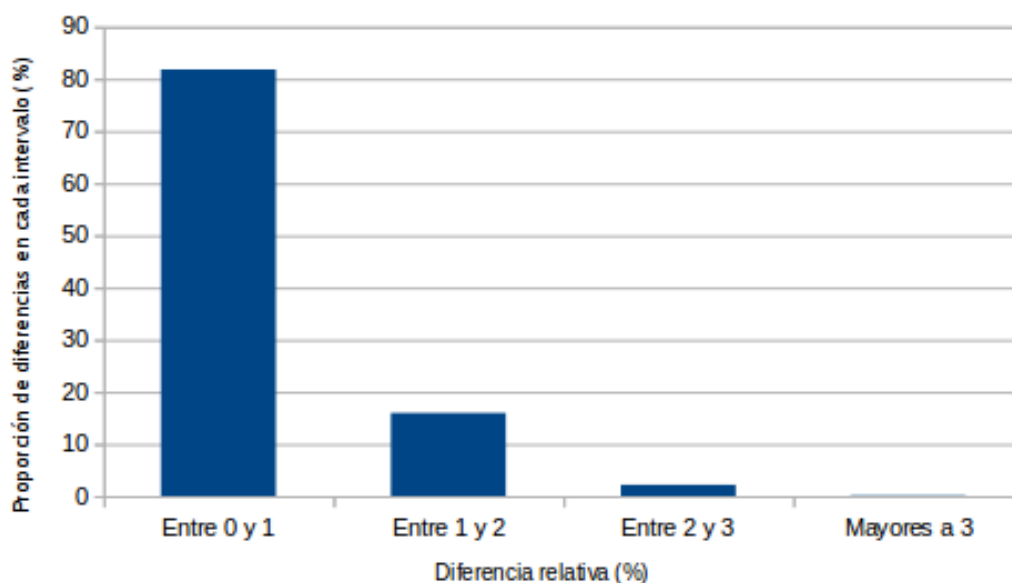


Figura 3.15: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para el flujo de neutrones.

En este caso se observó que, aproximadamente, el 82% de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1%, el 16% presentaron un valor entre el 1% y el 2%, y el 2% presentaron un valor mayor al 2%.

En la Figura 3.16 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis por neutrones.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

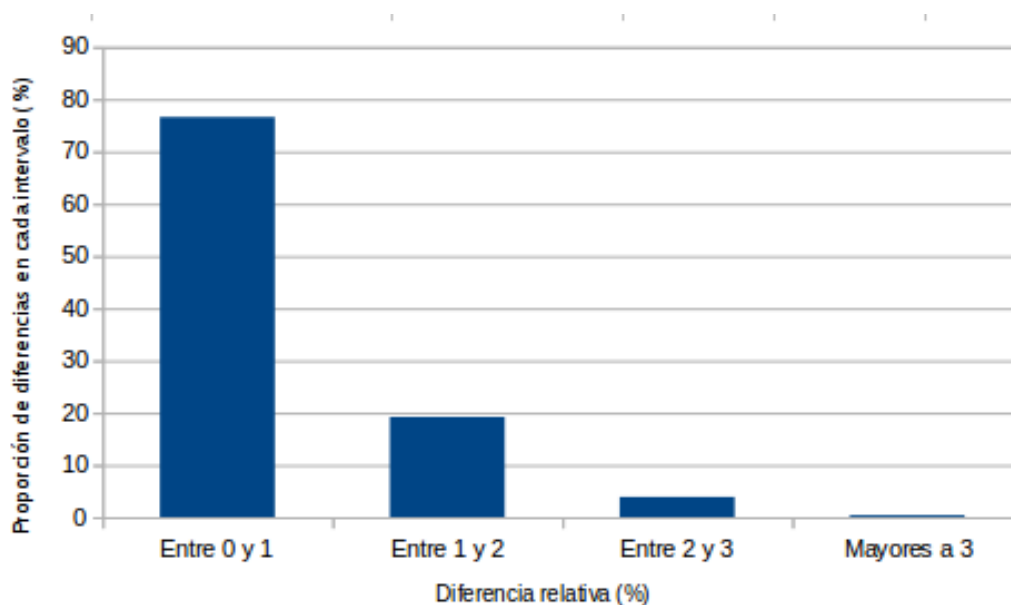


Figura 3.16: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis por neutrones.

En este caso se observó que, aproximadamente, el 77% de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1%, el 19% presentaron un valor entre el 1% y el 2%, y el 4% presentaron un valor mayor al 2%.

En la Figura 3.17 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis boro.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

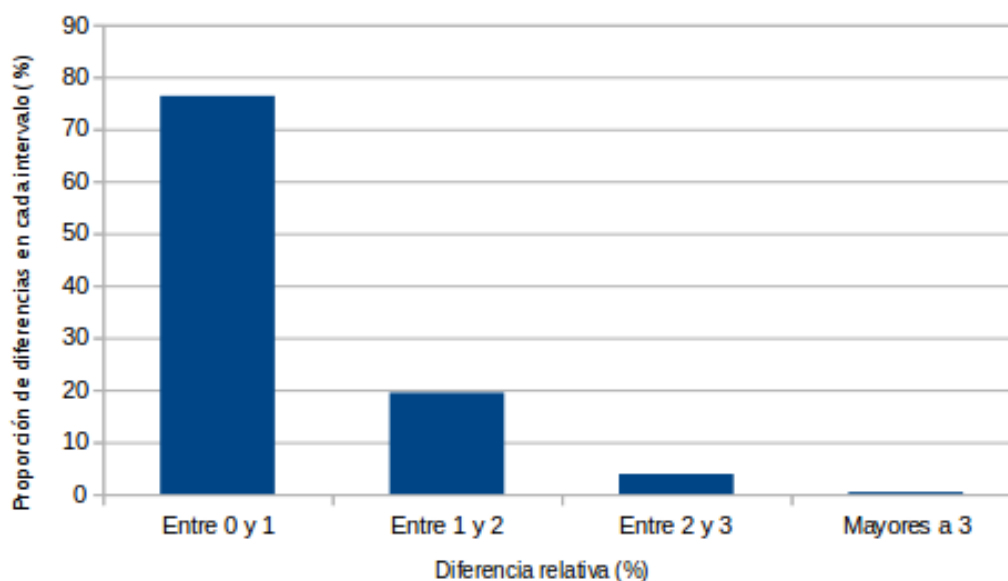


Figura 3.17: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis boro.

En este caso se observó que, aproximadamente, el 76% de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1%, el 20% presentaron un valor entre el 1% y el 2%, y el 4% presentaron un valor mayor al 2%.

Estos resultados mostraron que para el caso de un hígado con fuente térmica, si bien en algunos puntos existieron diferencias significativas en el cálculo de las dosis, sólo en un 4% del volumen, los valores de dosis presentaron entre un 2% y 3% de diferencia al considerar diferentes tratamientos térmicos. En, aproximadamente, el 80% de los valores calculados las diferencias no fueron significativas.

3.5.2.2. Irradiación de paciente en el reactor RA-6

En la Figura 3.18 se presenta el histograma dosis volumen calculado para el caso con biblioteca de hidrógeno en agua.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

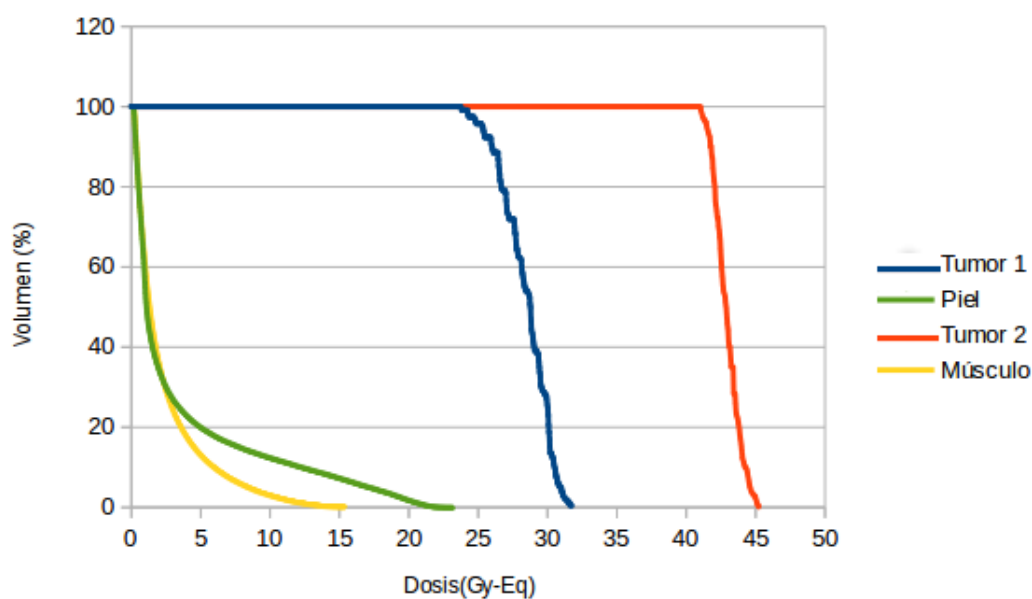


Figura 3.18: Histograma dosis volumen.

Similar resultado se obtuvo para el caso de realizar los cálculos con biblioteca de hidrógeno en polietileno. Con el objetivo de comparar tales resultados, en la Tabla 3.6 se presentan las diferencias relativas obtenidas al considerar diferentes tratamientos térmicos. Se muestran las diferencias relativas porcentuales en las dosis mínimas, medias y máximas en nódulos, piel y músculo.

	Dif. Dosis Máxima (%)	Dif. Dosis Mínima (%)	Dif. Dosis Media (%)
Nódulo I	0.4	0.1	0.3
Nódulo II	0.2	0.2	0.2
Músculo	0.7	1.0	0.1
Piel	0.3	0.1	0.1

Tabla 3.6: Diferencias relativas en las dosis.

Estos resultados mostraron que los valores de dosis calculados en el tratamiento de la paciente no cambiaron cuando se consideró la sección eficaz de hidrógeno ligado en polietileno, en lugar de la sección eficaz de hidrógeno ligado en agua.

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

Si bien según los resultados obtenidos en los cálculos en perfiles lineales en fantomas se esperaba que el tratamiento térmico tuviese menos peso en el caso de la fuente del reactor RA-6 que en los casos con fuentes térmicas, este cálculo se realizó con el objetivo de determinar el valor del impacto del scattering térmico en un caso que ya está en ensayos clínicos.

Considerando los resultados obtenidos en los dos casos volumétricos estudiados, se observó que el cambio de biblioteca térmica no modificó de manera significativa los resultados obtenidos en los cálculos dosimétricos.

3.6. Discusiones generales de los cálculos

Si bien en los cálculos volumétricos realizados en este capítulo las diferencias entre los resultados obtenidos al considerar diferentes tratamientos térmicos no fueron significativas, cuando se estudiaron los perfiles lineales en fantomas, existieron diferencias significativas en determinados puntos, principalmente cuando se consideró la fuente de neutrones de espectro puramente térmico.

En la dosimetría actual de neutrones, especialmente en BNCT, existen otras variables con grandes incertezas que podrían hacer que los valores encontrados en los perfiles lineales que se analizaron en este capítulo resulten poco relevantes. Entre ellas, se puede mencionar la composición de los tejidos, la cual puede dar diferencias en las dosis superiores al 10 % al comparar cálculos con distintas composiciones para un mismo tejido [51]. Sin embargo, el estudio realizado en este capítulo resalta el hecho de que un error sistemático no despreciable podría estar involucrado cuando no se considera el tratamiento térmico apropiado en los tejidos orgánicos. Con el uso de las secciones eficaces apropiadas la incertidumbre total en los cálculos podría reducirse.

Los casos estudiados mostraron diferencias entre la utilización del tratamiento térmico de hidrógeno en agua y en polietileno, pero estas diferencias podrían aumentar teniendo en cuenta el tratamiento térmico apropiado para cada tejido orgánico. Como se mencionó en la

3. Impacto del scattering de neutrones en BNCT: transporte numérico

sección 3.2, las propiedades atómico moleculares de las complejas estructuras que componen los tejidos orgánicos, impactan en el cálculo de la Ley de Scattering para cada elemento. Por tal motivo, si bien el tratamiento térmico del polietileno podría ser más apropiado para ciertas macromoléculas (por semejanzas de estructura y composición), no necesariamente representaría el tratamiento térmico real en el tejido. Los efectos de traslaciones moleculares y de interacciones entre átomos y moléculas existentes en el tejido real no estarían representados en el modelo de polietileno.

Por otro lado, tanto en la dosimetría actual en BNCT, como en los cálculos realizados en este capítulo, se consideró el modelo de gas libre para todos los isótopos diferentes al hidrógeno. Según se mostró en la sección 3.1, los tejidos son una intrincada organización de estructuras desde escalas microscópicas hasta escalas macroscópicas. Por lo tanto, utilizar el modelo de gas libre para los isótopos supone despreciar estas estructuras y solamente tener en cuenta los efectos de los núcleos. Para estimar cuánto estas estructuras pueden afectar el transporte de los neutrones térmicos, se deben comparar los ritmos de reacciones de scattering producidos en los diferentes isótopos. Según los resultados de la Tabla 3.4, para los tejidos de interés en BNCT, sólo el 3% de las reacciones de scattering, en promedio, tienen lugar en átomos diferentes al hidrógeno. Teniendo en cuenta esto, el impacto del scattering en elementos diferentes al hidrógeno sería, aproximadamente, dos órdenes de magnitud menor al obtenido para hidrógeno. Por tal motivo y debido al impacto que se observó en el caso del hidrógeno, utilizar modelos que consideren a los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno dentro de estructuras atómico-moleculares no presentaría un cambio significativo en los resultados de la dosimetría actual en BNCT.

Capítulo 4

Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

Con el objetivo de determinar experimentalmente las diferencias encontradas en los cálculos presentados en el capítulo anterior, en este capítulo se presentan las mediciones de perfiles de flujo térmico de neutrones realizadas en fantomas mediante la técnica de análisis por activación neutrónica. Se utilizan diferentes facilidades de BNCT: el reactor RA-3, el reactor RA-6 y el reactor TRIGA de Pavia. Se consideran fantomas compuestos por agua (biblioteca térmica disponible) y por grasa comercial bovina (sección eficaz térmica de hidrógeno desconocida). Los resultados de los experimentos se utilizan para realimentar los modelos numéricos y se comparan con cálculos realizados con el código MCNP, utilizando diferentes bibliotecas para el scattering térmico.

4.1. Análisis por activación neutrónica

El análisis por activación neutrónica (AAN) [26] [27] es una técnica nuclear que permite la determinación cuantitativa de un gran número de elementos y presenta, para cierto tipo de

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

elementos y matrices, considerables ventajas frente a otros métodos analíticos. Esta es una técnica no destructiva y se basa en la transformación de los elementos estables presentes en un material, en isótopos radiactivos. Esto se realiza principalmente en tres etapas: primero se irradia la muestra con neutrones en el reactor, luego se obtienen los espectros gamma de las muestras radiactivas, y en la tercera y última etapa, se procesan los espectros. Las energías de los fotopicos espectrales son características e identifican a los elementos presentes en la muestra. Las áreas de los fotopicos normalizadas por eficiencia del detector son proporcionales a las concentraciones de los elementos en la muestra. Si para la detección se utilizan los fotones emitidos después de la irradiación (fotones retardados), la técnica se denomina análisis por activación neutrónica de gamma retardado (delayed gamma neutron activation analysis, DGNAA). Si en cambio, la detección se basa en la medición de los fotones producidos inmediatamente en la reacción y que tienen una vida media del orden de 10^{-15} s, la técnica se denomina análisis por activación neutrónica de gamma inmediato (prompt gamma neutron activation analysis, PGNAA).

En el caso de conocerse con exactitud la composición de la muestra, del estudio de los fotopicos es posible determinar el flujo térmico de neutrones que produjo la activación de tal muestra. Para este trabajo se seleccionó DGNAA como técnica para determinar el flujo térmico en los fantomas, en las distintas facilidades de BNCT estudiadas.

4.1.1. DGNAA

Si se supone que el flujo neutrónico es constante durante la activación y si se desprecia la disminución de nucleidos sin activar, el ritmo de reacción R se puede suponer constante, y el número de nucleidos activados N responderá a la ecuación:

$$\frac{dN}{dt} = R - \lambda N \quad (4.1)$$

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

donde λ es la constante de decaimiento del isótopo en cuestión. Entonces, resolviendo 4.4, se obtiene:

$$N(t) = \frac{R}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t}) \quad (4.2)$$

Si se tienen en cuenta las características del sistema de detección y las características de la muestra, el número de fotones registrados en el tiempo de medición estará dado por:

$$\Sigma = \frac{Cy\epsilon\eta mRN_a}{M\lambda}(1 - e^{-\lambda t_i})(1 - e^{-\lambda t_m})e^{-\lambda t_d} \quad (4.3)$$

donde Σ (cuentas) es el número de cuentas medidas en el fotopico estudiado, C (átomos/volumen) es la concentración de la muestra, y es el yield del decaimiento, η es la abundancia isotópica, M (g/mol) es la masa molar del elemento, ϵ es la eficiencia del detector, N_a (átomos/mol) es el número de Avogadro y t_i (s), t_d (s) y t_m (s) son los tiempos de irradiación (tiempo en el que se activó la muestra), decaimiento (tiempo entre el fin de la irradiación y el comienzo de la medición) y de medición (tiempo en el que se detectaron los gammas retardados), respectivamente.

Conociendo el ritmo de activación, es posible calcular el flujo de neutrones ϕ según la ecuación:

$$\phi = \frac{R}{\sigma} \quad (4.4)$$

donde σ (cm²) representa la sección eficaz de absorción del isótopo.

4.2. Experimentos en el Reactor RA-6

En este experimento se midieron ritmos de activación en diferentes profundidades en un fantoma y se compararon con cálculos utilizando diferentes tratamientos térmicos para el hidrógeno presente en el material del fantoma. El objetivo fue poder estudiar si existían diferencias significativas entre mediciones y cálculos, y en el caso de existir tales diferencias, estudiar cuál de los tratamientos térmicos permitía obtener un mejor ajuste.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

4.2.1. Descripción de la facilidad de irradiación

El reactor RA-6 se encuentra ubicado en el Centro Atómico Bariloche [52]. Es un reactor de investigación de tipo piletta, de 1 MW de potencia térmica y presenta un flujo máximo de neutrones térmicos de 1.5×10^{13} n/cm²s. Este reactor posee una facilidad de irradiación para BNCT. Una imagen de la sala de irradiación se muestra en la Figura 4.1.



Figura 4.1: Facilidad de irradiación para BNCT en el reactor RA-6.

El haz de neutrones de esta facilidad presenta una composición espectral térmica-epitérmica, especialmente ajustada para el tratamiento de tumores superficiales.

4.2.2. Métodos

Para este experimento se diseñó un fantoma cúbico compuesto por grasa comercial bovina. El cubo tenía 14 cm de lado y se encontraba seccionado en un plano horizontal a los 7 cm de altura. Una imagen del cubo se presenta en la Figura 4.2.

Como material del fantoma se seleccionó la grasa comercial bovina debido a su composición. Al estar constituida principalmente por lípidos (compuestos de cadenas carbonadas), existían similitudes estructurales entre tales macromoléculas y las moléculas de polietileno.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

Esta situación permitía comparar dos tratamientos térmicos para hidrógeno ya validados en MCNP: hidrógeno ligado en agua e hidrógeno ligado en polietileno (cadena carbonada).

Para realizar la técnica de medición, en primer lugar, se enumeraron y pesaron seis alambres de una aleación de Mn-Cu de aproximadamente 1 mm de diámetro y 5 mm de longitud. Estos alambres se colocaron de a pares, a 1 cm, 5 cm y 9 cm de profundidad, sobre el plano medio del cubo.

El cubo se colocó en la boca de la facilidad de BNCT del reactor RA-6 como se muestra en la Figura 4.2. Los fantomas se ubicaron de modo que la mayor longitud de los alambres resultara perpendicular a la dirección del haz incidente. Se irradiaron los alambres durante una hora aproximadamente.



Figura 4.2: Fantoma de grasa colocado en la facilidad de irradiación del reactor RA-6.

La discriminación para obtener el número de fotones se realizó teniendo en cuenta el pico del fotón de 834.85 keV proveniente del decaimiento por captura electrónica correspondiente al ^{54}Mn . Mediante la ecuación 4.3 se determinó el ritmo de reacción en cada alambre [53].

Los resultados de las mediciones se compararon con los cálculos realizados con el código MCNP6 [3]. Se utilizó un modelo de la facilidad de irradiación del RA-6 con un factor de intensidad de 7.3518×10^{16} n/s [54]. Un esquema de este modelo se muestra en la Figura 4.3. En color verde y celeste se observan los diferentes materiales que componen el cono por el cual incidían los neutrones generados en el reactor, y en color magenta se observa una vista superior del fantoma.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

Dado que no se conocía la composición de la grasa utilizada, para los cálculos se tomaron los valores de referencia para el tejido adiposo de ICRU [42]. Tomando una muestra de la grasa del fantoma, se determinó la densidad, mediante la medición de su masa y volumen.

Para los cálculos se utilizó el tally F4 en celdas del tamaño de los alambres. Estas simulaciones se realizaron dos veces, una considerando el tratamiento térmico de hidrógeno en agua, y otra, considerando el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno.

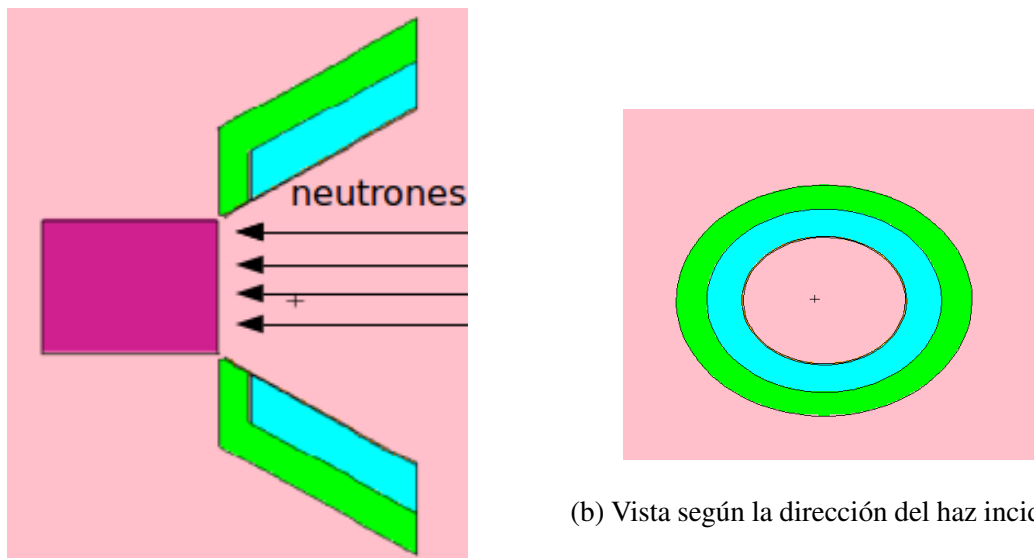


Figura 4.3: Modelo en MCNP6 de la facilidad de irradiación del reactor RA-6.

Se calcularon las diferencias relativas entre las mediciones y los cálculos y se graficaron los resultados.

4.2.3. Resultados y discusiones

En la Figura 4.4 se presenta el gráfico del ritmo de reacción medido y el calculado para el caso del fantoma de grasa (los valores de cuentas medidos se informan en el apéndice). En este caso se presentan los cálculos con biblioteca de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno. Si bien los alambres estaban de a pares, se calculó un único valor para cada profundidad promediando los valores de cada par.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

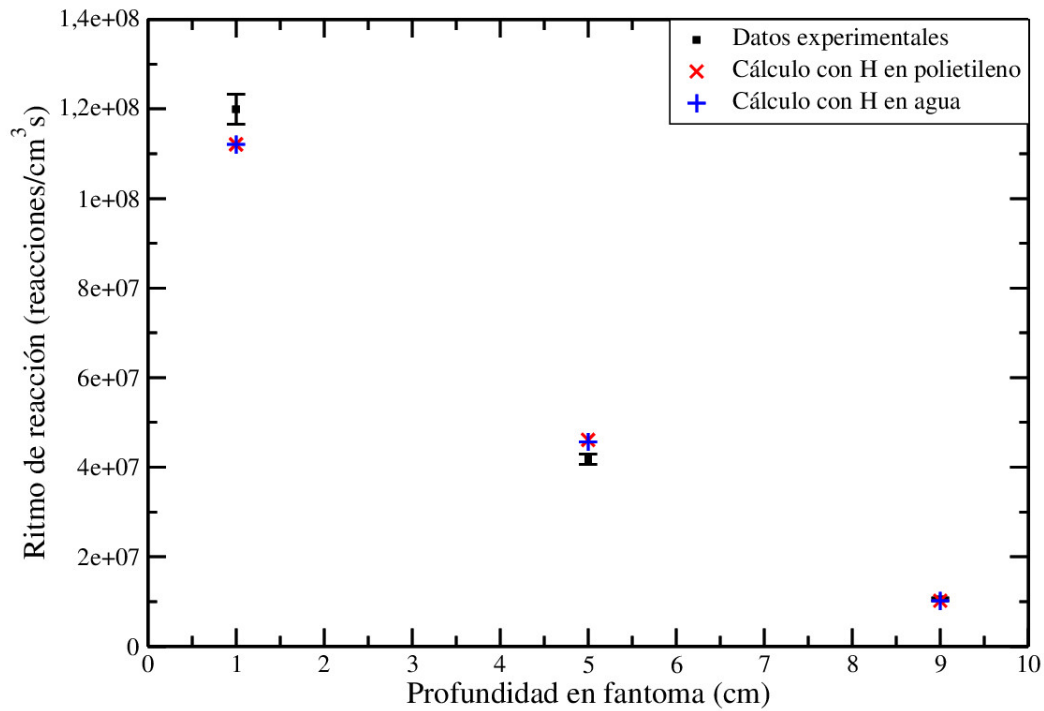


Figura 4.4: Ritmo de reacción medido y calculado en el fantoma de grasa.

En la Figura 4.5 se presenta el gráfico de las diferencias relativas, calculadas comparando los datos experimentales con cada uno de los cálculos, y comparando los cálculos con las diferentes bibliotecas entre sí.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

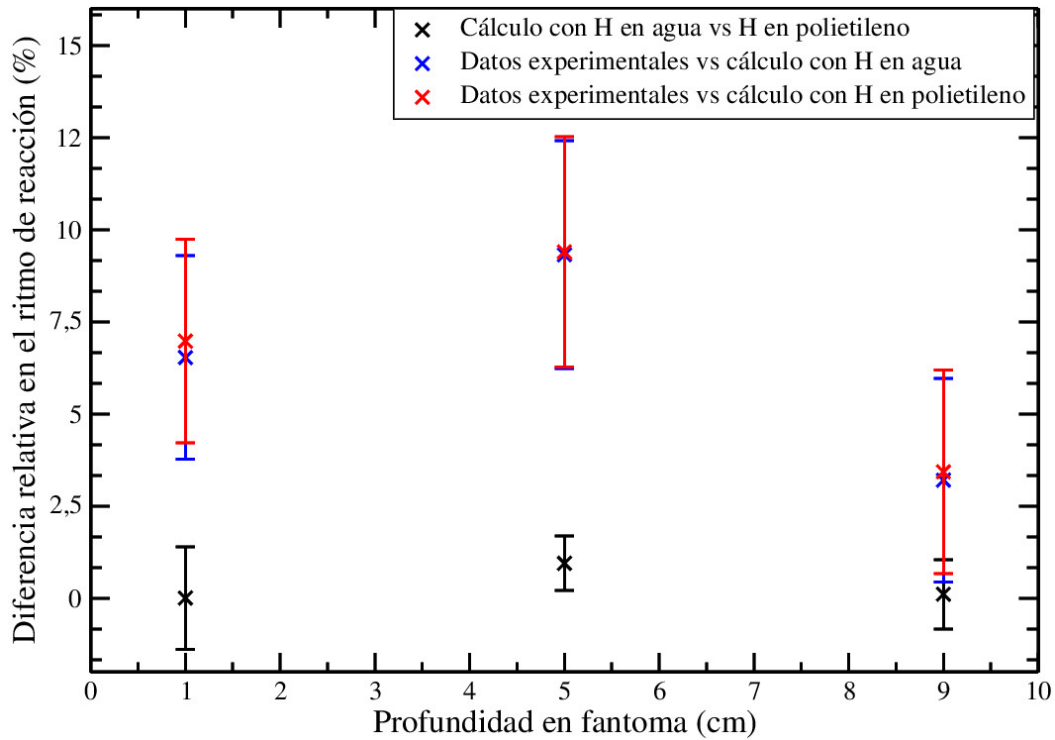


Figura 4.5: Diferencias relativas para el fantoma de grasa en el RA-6.

Las diferencias relativas entre los valores calculados y el experimento, estuvieron entre el 2.5 % y el 10 %. No hubo diferencias significativas entre los ajustes realizados con las diferentes bibliotecas consideradas.

Las diferencias observadas entre mediciones y cálculos se podrían relacionar con la validez del modelo utilizado para el cálculo y/o con las incertidumbres presentes en el experimento.

Debido a estos resultados, y considerando que según los resultados del capítulo anterior, el mayor impacto del scattering se obtiene en los cálculos con fuentes de neutrones puramente térmicas, se plantearon experimentos en la columna térmica del reactor RA-3, en el cual se consideró adicionar un fantoma de agua para tener un caso de referencia cuya sección eficaz fuera conocida, y estuviera validada y disponible en MCNP. Este caso de referencia permitiría ajustar los experimentos a un modelo de cálculo simplificado de la columna térmica con un haz puramente térmico, con el objetivo de reducir las incertezas en tal modelo.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

4.3. Experimentos en el Reactor RA-3

4.3.1. Descripción de la facilidad de irradiación

El reactor RA-3 se encuentra ubicado en el Centro Atómico Ezeiza. Es un reactor de investigación tipo piletta de 10 MW de potencia térmica y presenta un flujo neutrónico térmico máximo de 10^{14} neutrones/cm²s.

Este reactor cuenta con una columna térmica (CT), formada por una estructura de bloques de grafito ubicados en un sector del blindaje de concreto del reactor [55]. Con el objetivo de permitir la entrada o salida de muestras del túnel de irradiación central de la columna térmica, con el reactor en marcha, se implementó un sistema especial de blindajes. El conjunto de este sistema de blindajes y la cavidad central de irradiación se denominó “Facilidad de Irradiación Central de Columna Térmica” (FCCT).

En la Figura 4.6 se muestra una vista superior en corte parcial del núcleo del reactor y de la columna térmica a la altura del canal central de irradiación de la misma [55].

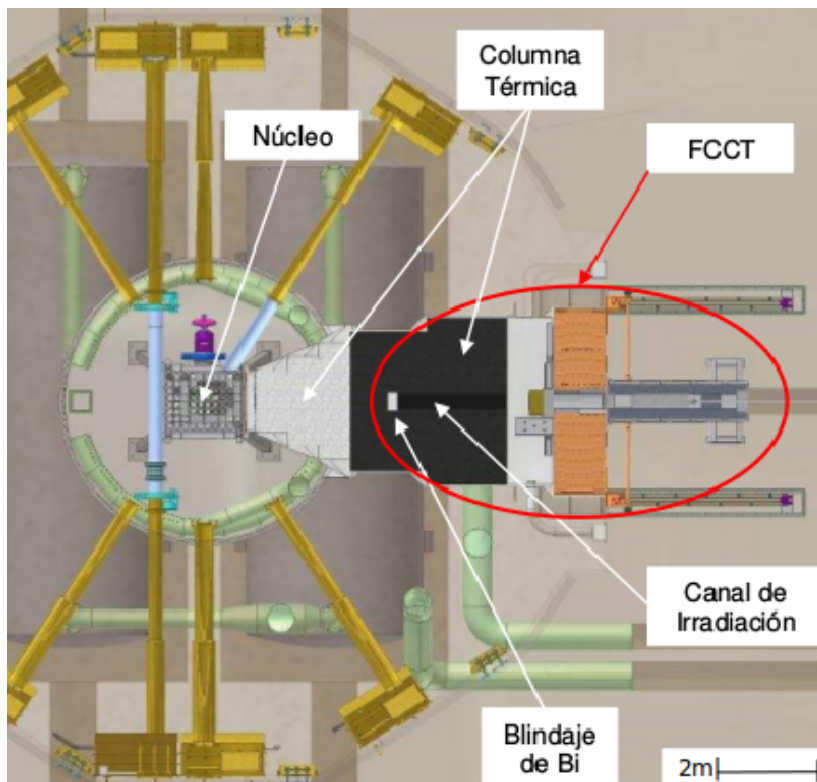


Figura 4.6: Vista superior del reactor RA-3 con la FCCT.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

Actualmente la FCCT permite la irradiación de muestras de diferentes geometrías, siendo el volumen máximo de la cavidad porta muestras de 20 cm de largo, 14 cm de ancho y 11 cm de alto. El flujo térmico en aire que se puede obtener es del orden de 10^{10} n/cm²s [56].

4.3.2. Métodos

Teniendo en cuenta las dimensiones de la columna térmica, se diseñaron dos fantomas de acrílico, con forma de paralelepípedo de 17 cm de largo, 13.4 cm de ancho y 10.1 cm de alto. A su vez, cada paralelepípedo se encontraba formado por la unión de dos paralelepípedos, uno inferior y otro superior, con el objetivo de colocar los alambres sobre el plano medio del fantoma.

Los fantomas se rellenaron de agua y grasa comercial bovina, respectivamente. Se utilizaron alambres de una aleación de Au-Cu.

Para determinar las posiciones en las que se colocarían los alambres, se realizó una serie de cálculos preliminares con el código MCNP6. Se simuló el flujo térmico en un fantoma de tejido adiposo utilizando dos bibliotecas diferentes para el scattering térmico, una de hidrógeno ligado en agua y otra de hidrógeno ligado en polietileno.

Para realizar estos cálculos se diseñó un modelo de la columna térmica simplificado del reactor RA-3, con una fuente térmica superficial plana. Un esquema de este modelo se muestra en la Figura 4.7.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

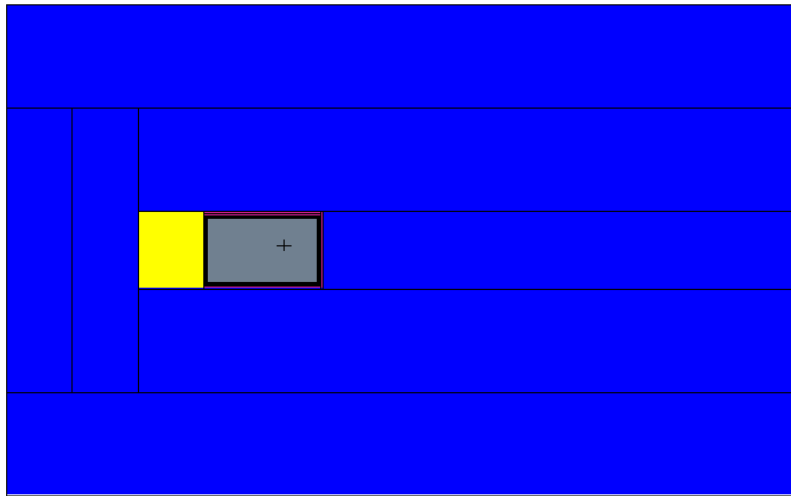
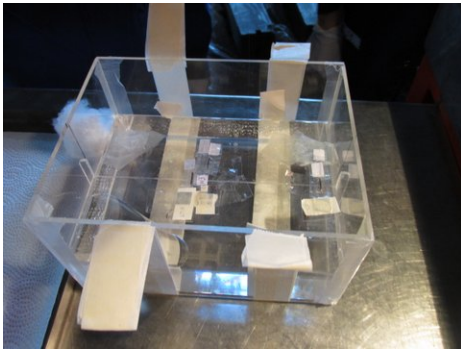


Figura 4.7: Vista superior del modelo simplificado de la CT del reactor RA-3. En azul se modela el grafito, en amarillo el bismuto y en gris el espacio para colocar el fantoma.

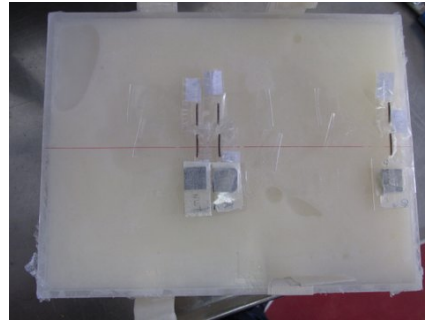
Para los cálculos se utilizaron meshtallies de $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$. Se calcularon las diferencias relativas entre los resultados de flujos obtenidos con las bibliotecas de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno. Se determinaron las regiones de máximas diferencias. Se realizaron histogramas de la proporción de celdas en las que se obtenían las diferencias en función de los intervalos de tales diferencias.

Según estos resultados, se determinó colocar los alambres sobre el eje central del fantoma a 1 cm, 9 cm y 10 cm en profundidad, y en un eje paralelo a éste, a la misma altura, pero desplazado 1 cm del eje central, a 1 cm, 9 cm y 10 cm en profundidad, como se observa en la Figura 4.8.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



(a) Caja de acrílico con el paralelepípedo inferior que compone el fantoma de agua.



(b) Sección del fantoma de grasa con los alambres.

Figura 4.8: Fantomas utilizados en el reactor RA-3.

Los fantomas se irradiaron de a uno por vez durante 30 minutos de tiempo en la FCCT. Luego, se midieron los ritmos de activación en cada uno de los alambres y se calcularon los flujos térmicos en Au y en Cu.

La discriminación para obtener el número de fotones correspondientes a cada elemento se realizó teniendo en cuenta el pico γ correspondiente a cada decaimiento:

- El decaimiento β del ^{64}Cu cuya aniquilación produce dos fotones de 511 keV.
- El decaimiento γ del ^{198}Au que emite un fotón de 411 keV.

Con el objetivo de reportar un único valor para cada posición, se calcularon los flujos térmicos para la activación de cada elemento (Au y Cu) y se obtuvo el valor medio del flujo térmico para cada alambre (ver apéndice).

Los resultados obtenidos se compararon con los cálculos realizados en la columna térmica simplificada ya diseñada en el código MCNP6. En la Figura 4.9 se muestra una vista superior del plano medio del fantoma donde se colocaron los detectores sobre los alambres (detectores en color celeste y fantoma en color magenta).

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

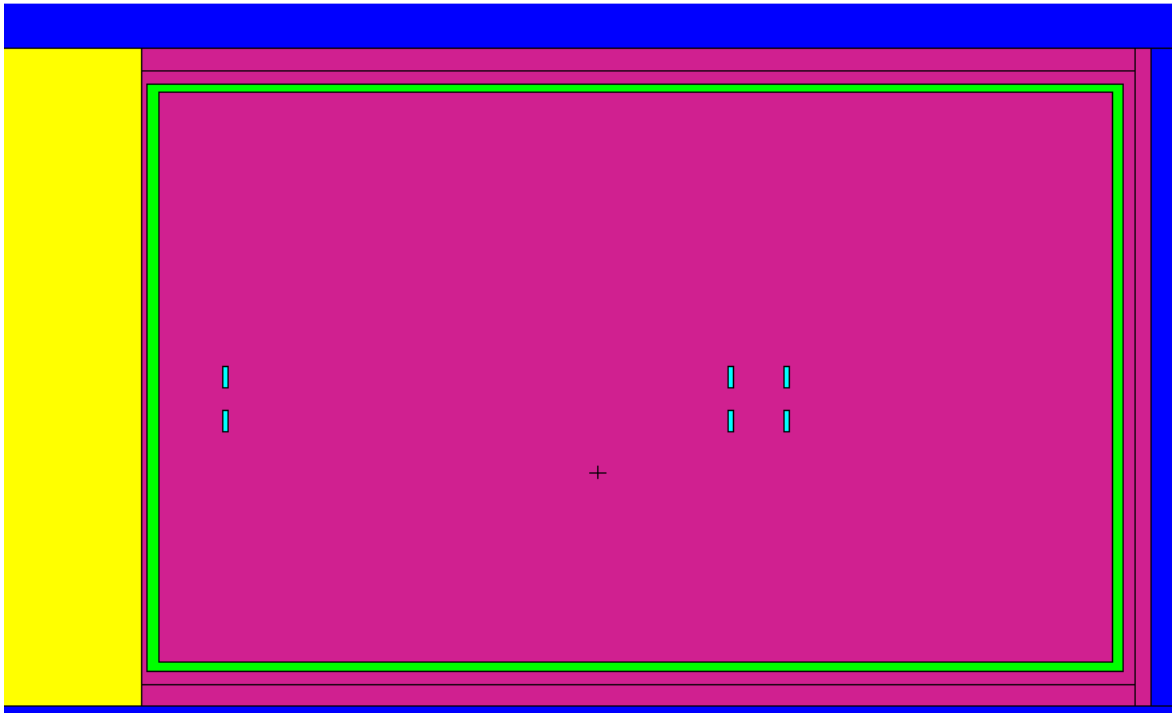


Figura 4.9: Vista superior de los detectores del fantoma.

Dado que no se conocía la composición de la grasa utilizada, se tomaron los valores de referencia para el tejido adiposo de ICRU [42]. Tomando una muestra de la grasa del fantoma, se determinó la densidad, mediante la medición de su masa y volumen. Con los resultados experimentales obtenidos para el fantoma de agua y con los cálculos obtenidos con el modelo simplificado de la CT se realizó un ajuste para determinar el factor de intensidad de la fuente, que luego se utilizó en el fantoma de grasa para escalar los cálculos. Se consideraron tratamientos térmicos para los demás isótopos presentes en la simulación, en los casos que correspondiera y se contara con tales datos.

Los cálculos en el fantoma de grasa se realizaron utilizando las bibliotecas de hidrógeno en agua, de hidrógeno en polietileno y el modelo de gas libre. Se calcularon las diferencias relativas entre cálculos y mediciones y se graficaron todos estos resultados.

Se estudiaron otros factores de incerteza presentes en este experimento, como la densidad y la composición del fantoma de grasa utilizado. Dejando fija la composición de la grasa se estudió el impacto del cambio en la densidad, utilizando una cota superior y otra inferior. Para ello, se varió la densidad de grasa de modo que la densidad de hidrógeno fuera la

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

misma que en el caso del agua. De esta manera se obtuvo un valor para la densidad de grasa un 5% superior al caso inicial. Para obtener una cota inferior, se supuso una densidad de grasa un 5% inferior al caso inicial. Se realizaron estas simulaciones para los casos con biblioteca de agua y de polietileno y se graficaron los resultados. Por otro lado, dejando fija la densidad se estudió el impacto del cambio en la composición de la grasa. Para ello, se consideraron otras dos composiciones de grasa. Por un lado se utilizó la composición para el tejido adiposo según NIST [57], y por otro lado se utilizó la composición de grasa bovina promedio informada mediante comunicación privada por la empresa Reciento S.A., encargada de comercializar la grasa utilizada en esta experiencia. Los porcentajes de ^1H , ^{12}C , ^{14}N y ^{16}O en tales composiciones se muestran en la Tabla 4.1.

	H (% masa)	C (% masa)	N (% masa)	O (% masa)
Tejido adiposo (NIST)	11.9	63.7	0.8	23.2
Grasa bovina (Reciento S.A.)	12.2	77.4	-	10.4

Tabla 4.1: Composición elemental en tejido adiposo y en grasa bovina.

Se compararon estas simulaciones para los casos con biblioteca de agua y de polietileno y se graficaron los resultados.

4.3.3. Resultados y discusiones

En la Figura 4.10 se presenta el histograma de diferencias relativas realizado con el objetivo de determinar los puntos de máxima diferencia en el fantoma, en los que se posicionarían los alambres (detectores).

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

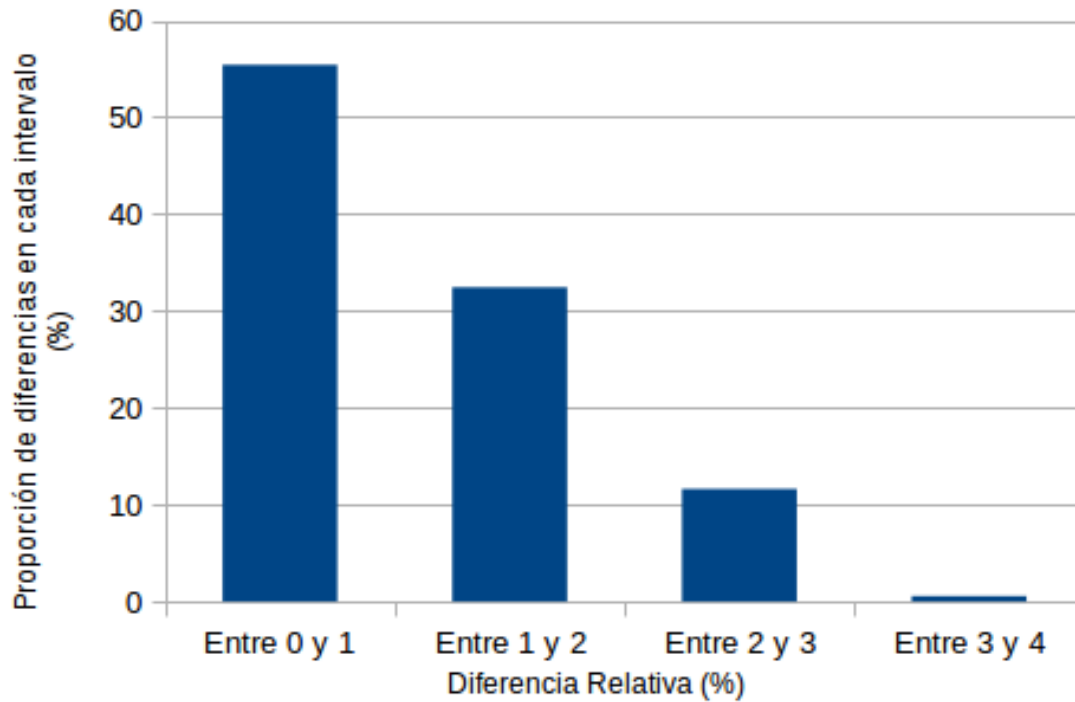


Figura 4.10: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos.

El máximo valor obtenido de las diferencias fue de 3.6%. El error relativo de esta diferencia fue del 8.3%.

La Figura 4.11 presenta un mapa de las diferencias para un plano perpendicular a la dirección del haz incidente a 10.44 cm en profundidad.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

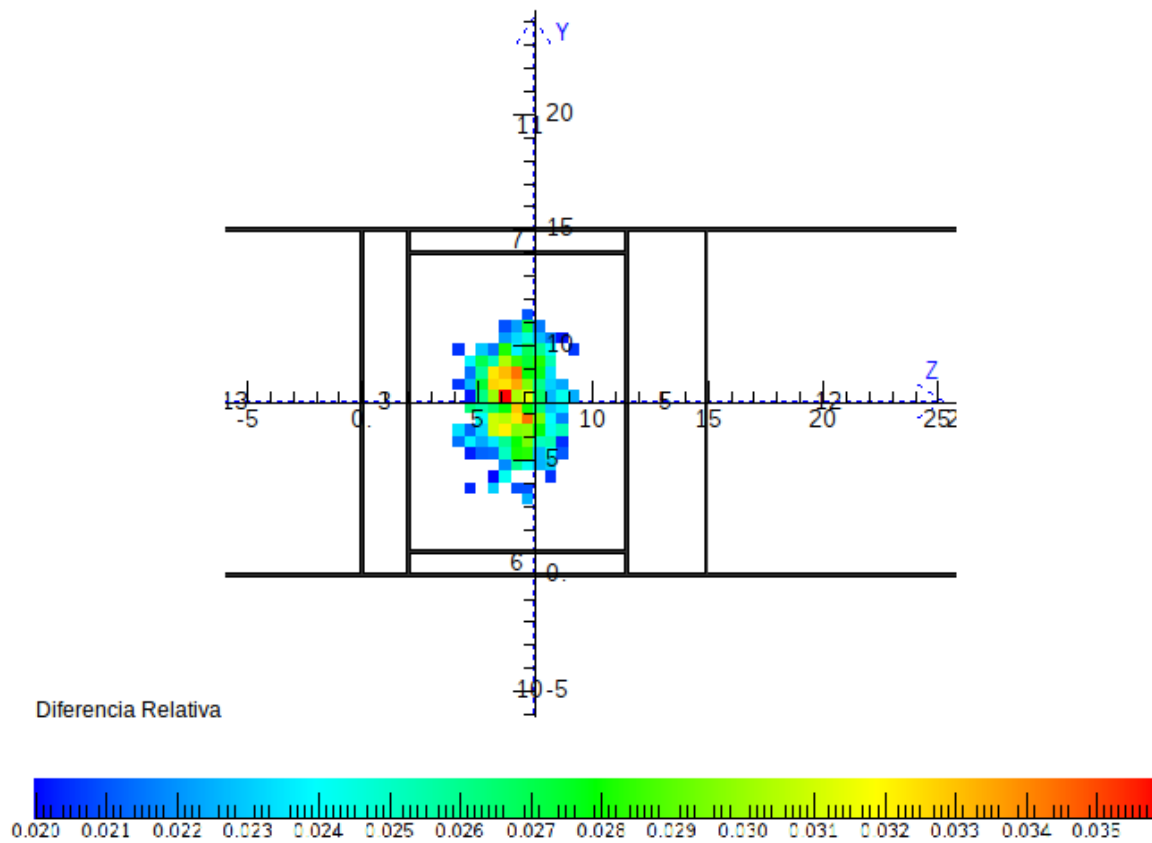
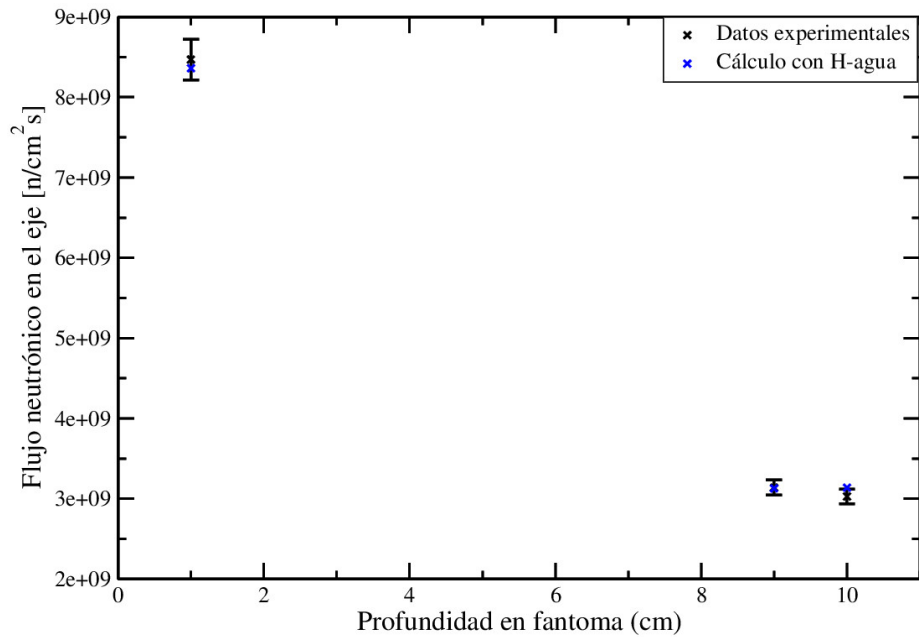


Figura 4.11: Diferencias relativas en el fantoma.

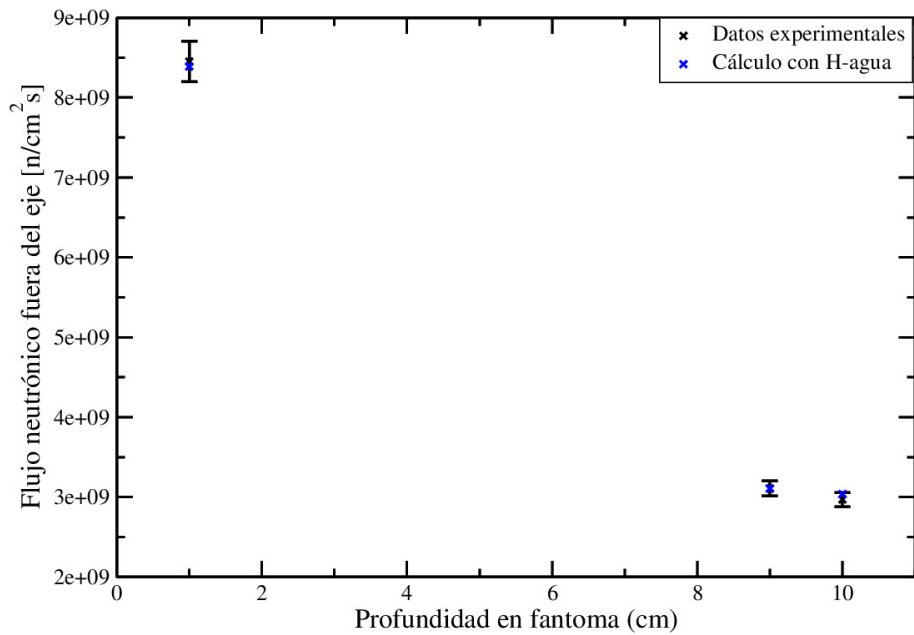
En esta figura se observan en rojo las máximas diferencias en la región interior del fantoma. Del análisis de estos mapas de flujo, se determinaron las posiciones de los alambres en el fantoma.

En la Figura 4.12 se presenta el gráfico de los valores de flujo medidos y el ajuste realizado con los cálculos para el caso del fantoma de agua, tanto para los alambres colocados en el eje (Figura (a)) como fuera del eje (Figura (b)). Los resultados de flujo obtenidos para Au y Cu se muestran en el apéndice. Del ajuste se obtuvo el factor de intensidad de la fuente, que se utilizó luego para comparar los cálculos con el experimento del fantoma de grasa.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



(a) Alambres en el eje central del fantoma.



(b) Alambres desplazados 1 cm del eje central del fantoma.

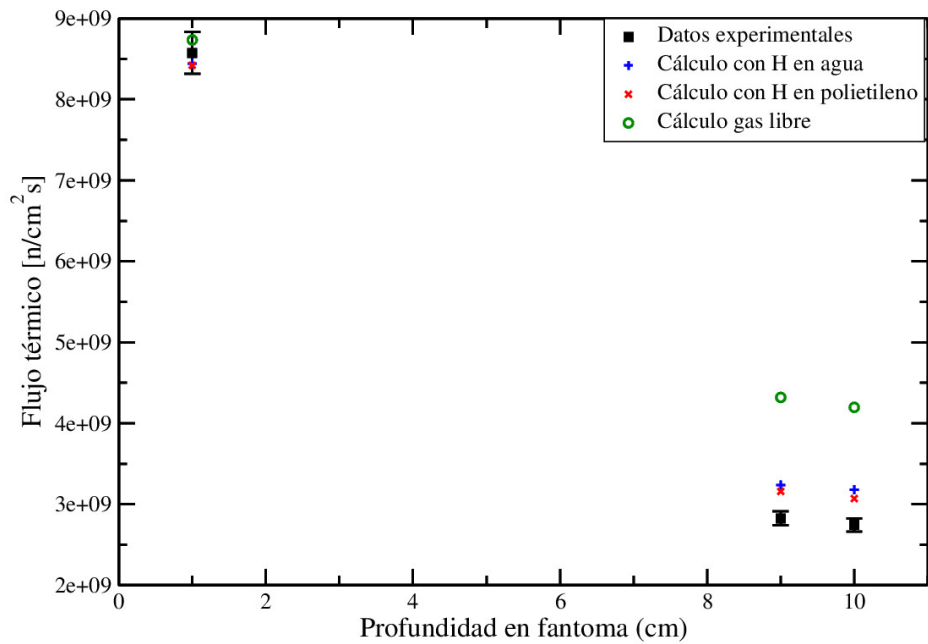
Figura 4.12: Medición y cálculo ajustado para el caso del fantoma de agua.

En la Figura 4.13 se presenta el gráfico de los valores de flujo medidos y calculados para el caso del fantoma de grasa utilizando la composición de tejido adiposo de ICRU [42]. En

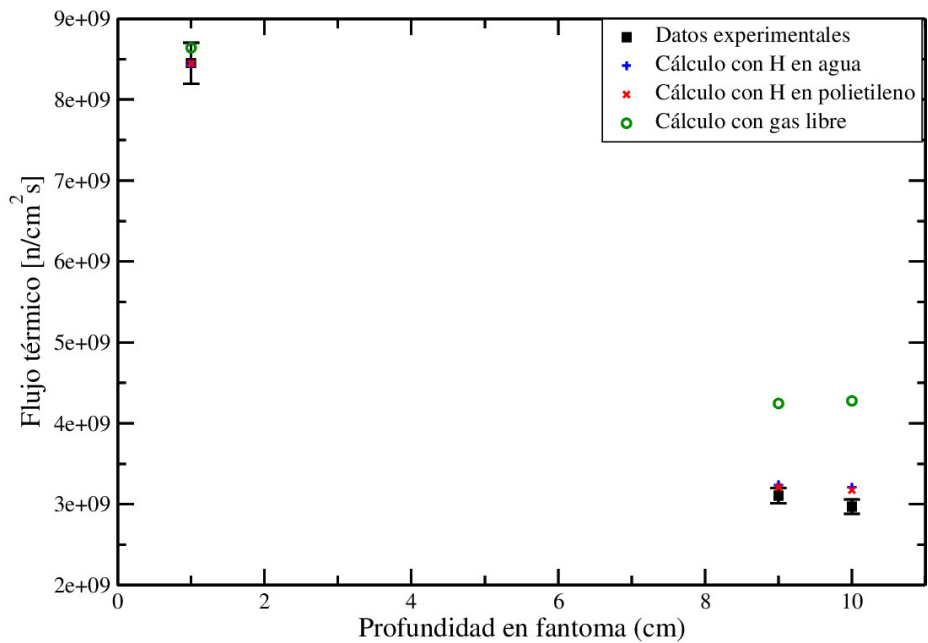
4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

este caso se presentan los cálculos con biblioteca de hidrógeno en agua, de hidrógeno en polietileno y de hidrógeno en gas libre, tanto para los detectores colocados en el eje (Figura (a)) como fuera del eje (Figura (b)).

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



(a) Alambres en el eje central del fantoma.



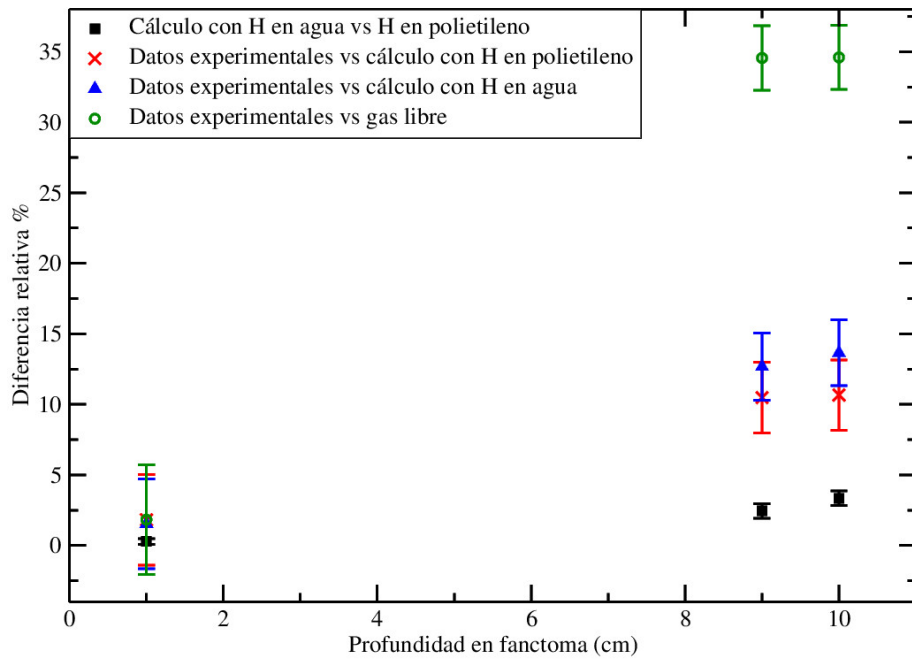
(b) Alambres desplazados 1 cm del eje central del fantoma.

Figura 4.13: Medición y cálculo ajustado para el caso del fantoma de grasa.

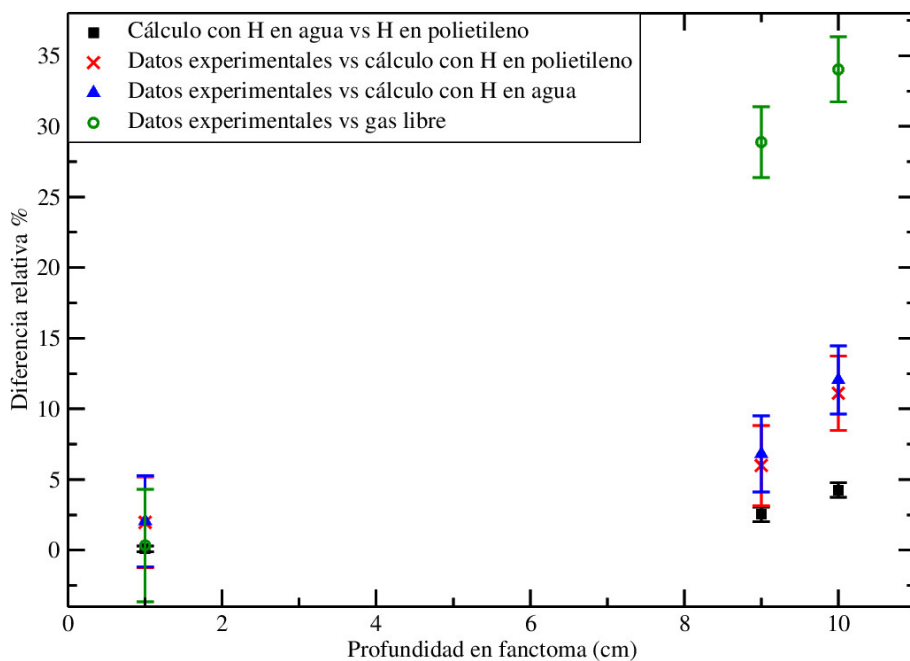
En la Figura 4.14 se presenta el gráfico de las diferencias relativas en el flujo de neutrones térmicos calculadas comparando los datos experimentales con cada uno de los resultados

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

numéricos, y los cálculos entre sí.



(a) Alambres en el eje central del fantoma.



(b) Alambres desplazados 1 cm del eje central del fantoma.

Figura 4.14: Diferencias relativas para el fantoma de grasa en el RA-3.

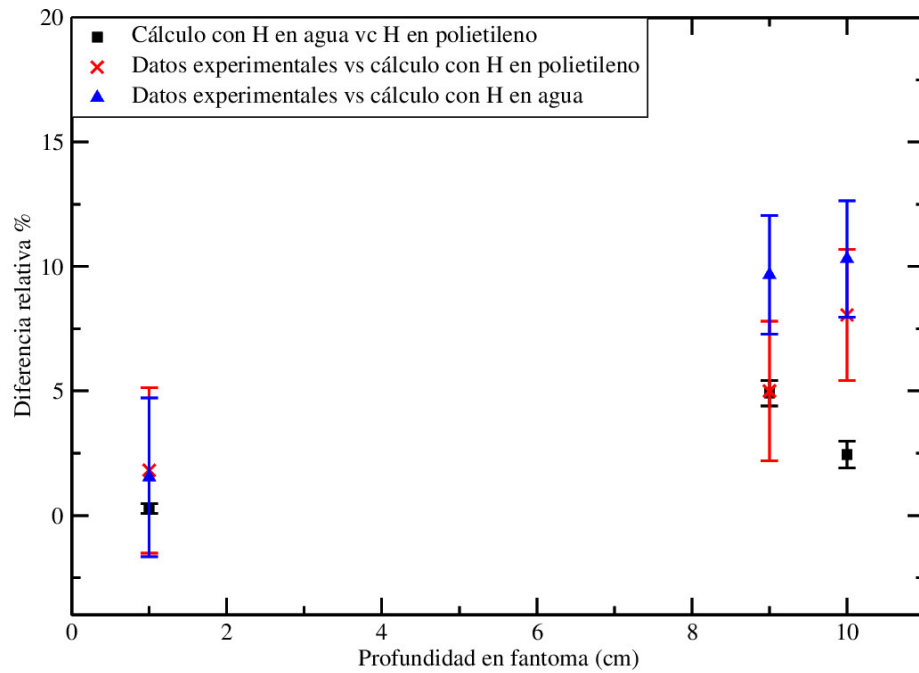
4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

En la parte (a) de esta figura se observó una coincidencia entre los cálculos y los datos experimentales para el detector ubicado a 1 cm en profundidad. Para el detector ubicado a los 9 cm, la diferencia fue del orden del 9% para el caso de la biblioteca de hidrógeno en polietileno, del 13% para el caso de la biblioteca de hidrógeno en agua y del 35% para el caso del modelo de gas libre. Para los 10 cm en profundidad, la diferencia fue del orden del 10% para el caso de la biblioteca de hidrógeno en polietileno, del 14% para el caso de la biblioteca de hidrógeno en agua y del 35% para el caso del modelo de gas libre. En todos los casos, el error relativo en estas diferencias fue el orden del 3% y estuvo asociado a la incerteza experimental.

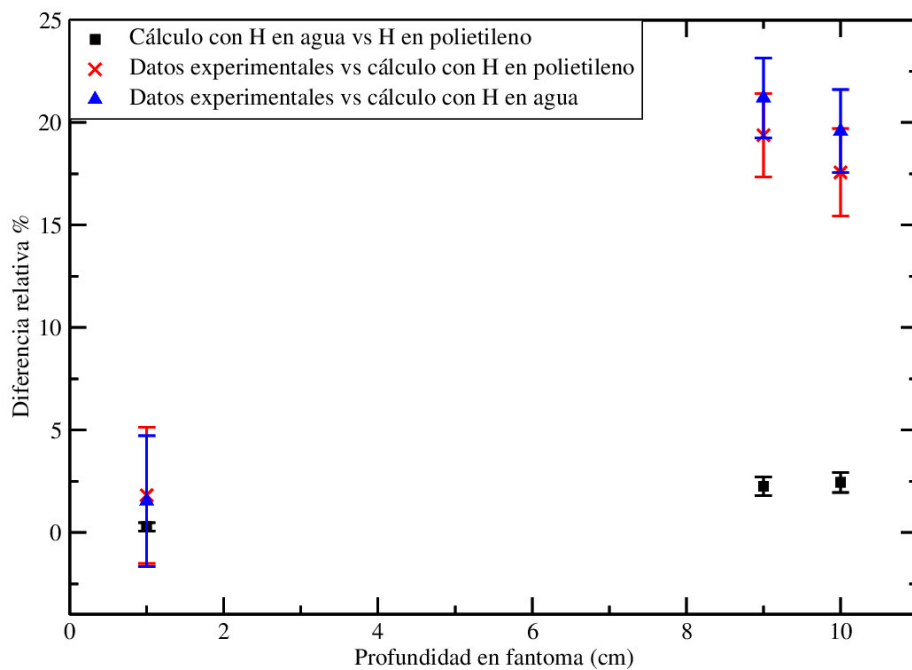
Resultados similares se observaron en la parte (b) de esta figura, para los alambres colocados fuera del eje central del fantoma. En todos los casos, los cálculos con biblioteca de hidrógeno en polietileno se acercaron más a las mediciones.

En la Figura 4.15 se muestran las diferencias relativas en el flujo de neutrones térmicos para los alambres colocados en el eje, en el caso de considerar diferentes densidades para la grasa. En la parte (a) se considera una densidad 5% mayor a la medida y en la parte (b) se considera una densidad 5% menor a la medida.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



(a) Densidad 5% mayor a la medida.



(b) Densidad 5% menor a la medida.

Figura 4.15: Diferencias relativas en el flujo térmico considerando diferentes densidades para la grasa.

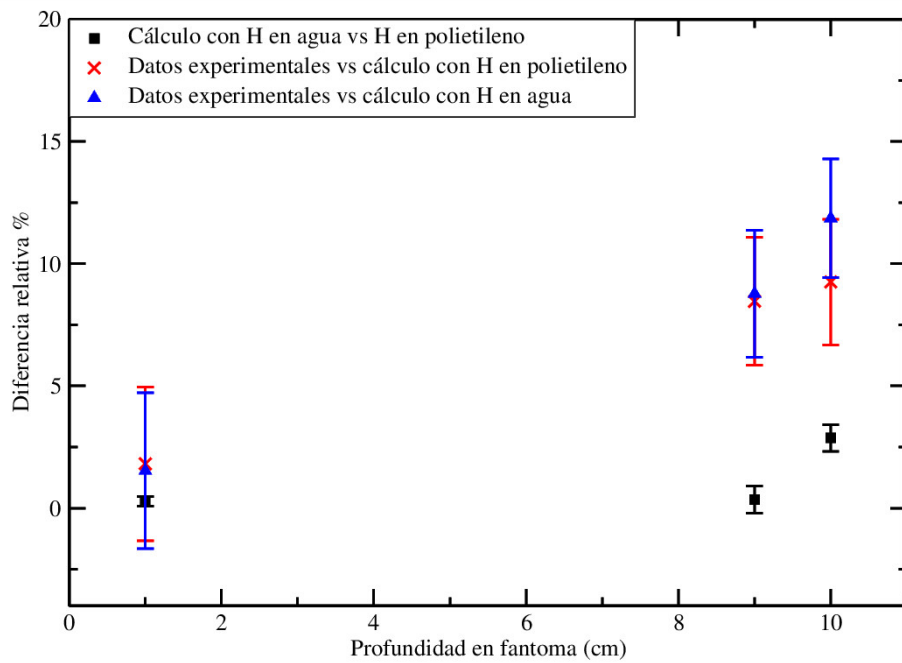
4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

En la parte (a) de esta figura se observó que, en el caso de aumentar la densidad de la grasa, las diferencias entre cálculo y experimento disminuyeron a valores menores al 11 % para el caso de considerar hidrógeno en agua, y a valores menores al 8 % para el caso de considerar hidrógeno en polietileno. En la parte (b) de esta figura se observó que, en el caso de disminuir la densidad de la grasa, las diferencias entre cálculo y experimento se incrementaron a valores que alcanzaron el 21 % para el caso de considerar hidrógeno en agua, y el 19 % para el caso de considerar hidrógeno en polietileno. El error relativo en estas diferencias fue el orden del 3 % y estuvo asociado a la incerteza experimental. En futuros estudios, estas incertezas en las mediciones deberán ser tenidos en cuenta para la optimización del experimento.

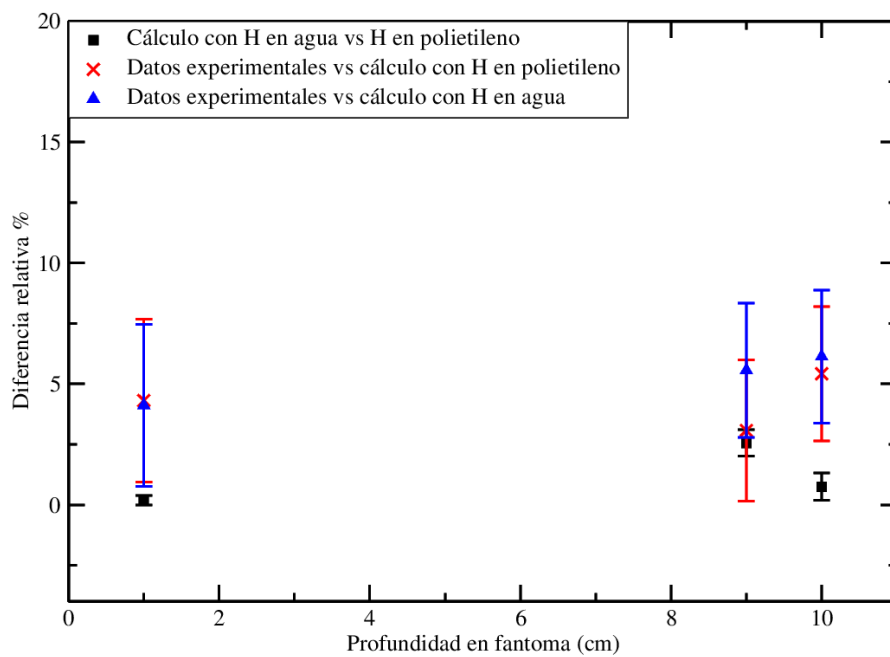
En todos los casos existieron resultados más cercanos a las mediciones para el caso de considerar hidrógeno ligado en polietileno. Similares resultados se observaron para los detectores ubicados fuera del eje.

En la Figura 4.16, se muestran las diferencias relativas en el flujo de neutrones térmicos para los alambres colocados en el eje, en el caso de considerar diferentes composiciones para la grasa. En la parte (a) se presentan los resultados para la composición del NIST y en la parte (b) para la composición de la grasa bovina informada por Reciento S.A.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



(a) Cálculo con la composición de tejido adiposo del NIST



(b) Cálculo con la composición de grasa bovina informada por Reciento S.A.

Figura 4.16: Diferencias relativas en el flujo térmico considerando diferente composición para la grasa.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

En la parte (a) de esta figura se observó que las diferencias entre cálculo y medición del flujo de neutrones térmicos se mantuvieron debajo del 11 %. El error relativo de estas diferencias fue del orden del 3 % y estuvo asociado al error experimental. En este caso también, los resultados para el caso de considerar hidrógeno ligado en polietileno fueron más cercanos a las mediciones que en el caso de considerar hidrógeno en agua. Similares resultados se observaron para los detectores ubicados fuera del eje.

En la parte (b) de esta figura se observó que, para el caso de considerar la biblioteca de hidrógeno en polietileno, para los 9 cm en profundidad, las diferencias fueron del orden del 3 % y para los 10 cm en profundidad las diferencias alcanzaron el 5 %. Para el caso de considerar la biblioteca de hidrógeno en agua, para los 9 cm y 10 cm en profundidad, las diferencias fueron del orden del 6 %. El error relativo en estas diferencias fue el orden del 3 % y estuvo asociado al experimento. Resultados similares se observaron para los alambres colocados fuera del eje.

De todos los casos analizados, las menores diferencias entre cálculo y experimento se observaron cuando se consideró la composición de la grasa bovina informada por la empresa que la comercializa, y a la vez, el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno.

Como resultado de los estudios de sensibilidad considerando cambios en la densidad y en la composición de la grasa, se observó que, al variar estos parámetros siguieron existiendo diferencias entre mediciones y cálculos. Estas diferencias podrían estar relacionadas con la representación adoptada para el tratamiento térmico. Por otro lado, al considerar para la grasa el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno, los resultados de los cálculos presentaron, sistemáticamente, un ajuste más cercano a los datos experimentales. Como ya se discutió en el capítulo anterior, si bien la sección eficaz del polietileno podría representar mejor que la del agua el tratamiento térmico en el tejido real, se debe tener en cuenta que en el modelo de polietileno no se consideran los fenómenos atómico-moleculares existentes en las complejas estructuras microscópicas y macroscópicas que componen la grasa.

Debido a las dimensiones de la columna térmica del reactor RA-3, no fue posible en este experimento estudiar el impacto del scattering en distancias mayores a los 10 cm en

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

profundidad. Para realizar tales estudios, se realizaron experimentos en la columna térmica del reactor TRIGA de Pavia, considerando fantomas con mayores dimensiones.

4.4. Experimentos en el Reactor Triga de Pavia

4.4.1. Descripción de la facilidad de irradiación

El Laboratorio de Aplicaciones de la Energía Nuclear (LENA) es un centro de investigación dependiente de la Universidad de Pavia (Italia) y del INFN, en el cual se encuentra operando el reactor TRIGA Mark II. Este es un reactor de investigación tipo piletas de 0.25 MW de potencia térmica y presenta un flujo neutrónico térmico máximo de 1.8×10^{13} n/cm²s [58] [59].

Tiene una columna térmica (CT) [60], ubicada en un sector del blindaje del reactor. En la Figura 4.17 se muestra un esquema del núcleo del reactor con la columna térmica y en la Figura 4.18 se muestra una fotografía de la vista superior de la columna térmica del reactor.

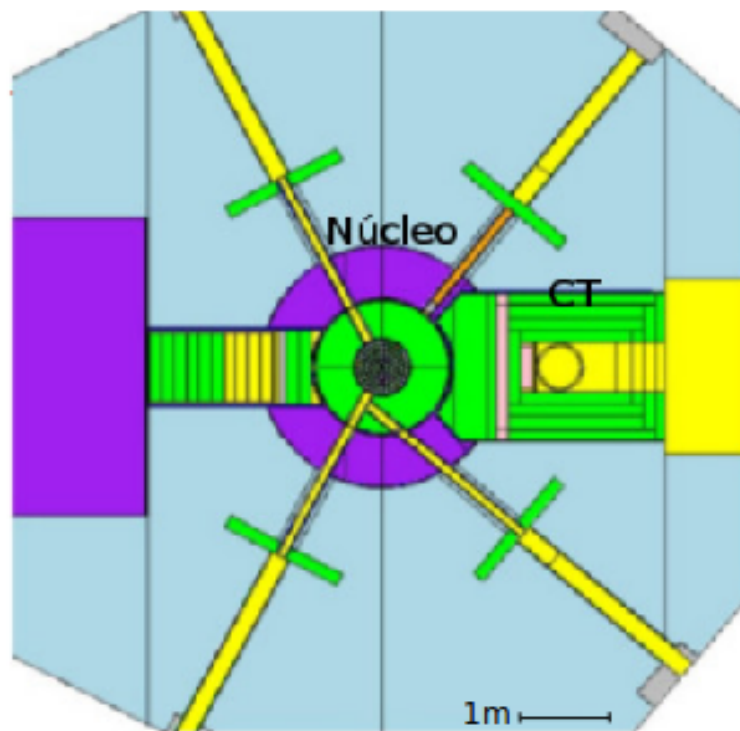


Figura 4.17: Esquema del reactor TRIGA con la columna térmica (CT).

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas



Figura 4.18: Vista superior de la columna térmica del reactor TRIGA.

El flujo térmico medio en aire que se puede obtener en la CT es del orden de 2×10^9 n/cm²s [59].

4.4.2. Métodos

Dado las mayores dimensiones de la columna térmica, y con el objetivo de estudiar el scattering para mayores profundidades que las que permitía la columna térmica del reactor RA-3, se diseñaron dos fantomas de acrílico con forma de paralelepípedo de 26 cm de largo, 18 cm de ancho y 16 cm de alto. Los fantomas se rellenaron con agua y con grasa comercial bovina, respectivamente. La figura 4.19 muestra una foto de los fantomas de grasa y agua.

Se utilizó en este caso un único alambre de Cu, colocado a lo largo del eje central del fantoma (paralelo a la dirección del haz incidente).

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

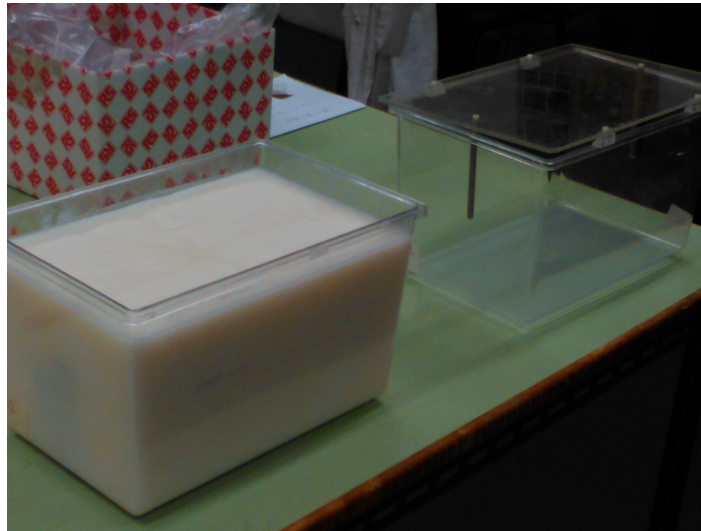


Figura 4.19: Fantomas de grasa y agua con el alambre central.

Los fantomas se irradiaron de a uno por vez durante una hora aproximadamente en la columna térmica del reactor. Luego, se cortó cada alambre en trozos de 1 cm de longitud aproximadamente. En cada uno de estos alambres resultantes se midió el número de cuentas y se calculó el ritmo de activación en función de la profundidad en el fantoma.

La discriminación para obtener el número de fotones se realizó teniendo en cuenta el decaimiento β del ^{64}Cu cuya aniquilación produce dos fotones de 511 keV.

Para realizar los cálculos con el código MCNP se diseñó un modelo de la columna térmica simplificada del reactor, con una fuente térmica superficial plana. Un esquema de este modelo se muestra en la figura 4.20.

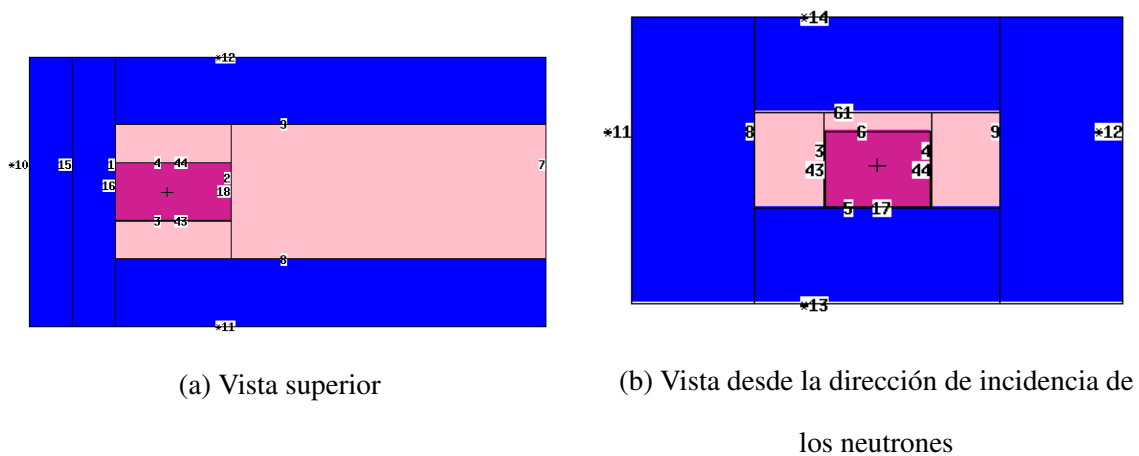


Figura 4.20: Modelo simplificado de la columna térmica utilizado en MCNP.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

En la Figura 4.21 se muestra una vista superior del plano medio del fantoma donde se colocaron los detectores (detectores en color azul y fantoma en color verde). La celda de cada detector tenía la longitud correspondiente de cada alambre en los que fue cortado el alambre inicial.

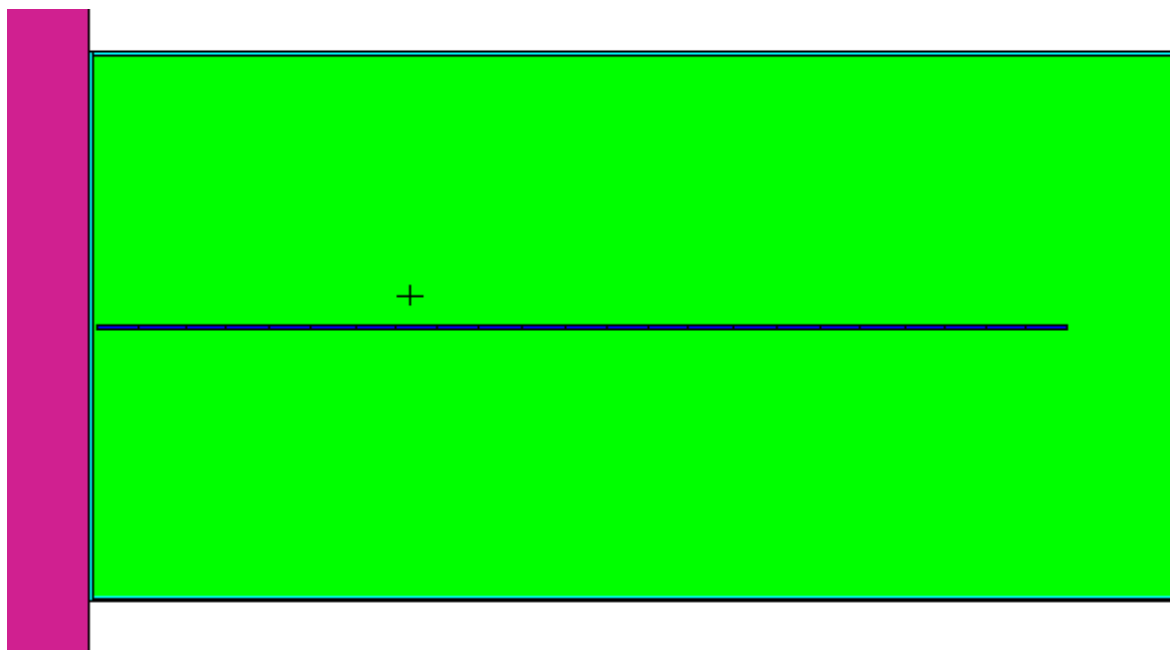


Figura 4.21: Vista superior de los detectores del fantoma.

Dado que no se conocía la composición de la grasa utilizada, se tomaron los valores de referencia para el tejido adiposo de ICRU [42]. Tomando una muestra de la grasa del fantoma, se determinó la densidad, mediante la medición de su masa y volumen.

Los cálculos se realizaron utilizando las bibliotecas de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno.

Con los resultados obtenidos para el fantoma de agua y los cálculos del modelo simplificado se realizó un ajuste, que luego se utilizó en el fantoma de grasa. Se graficaron todos estos resultados para todos los puntos medidos.

4.4.3. Resultados y discusiones

En la Figura 4.22 se presenta el gráfico de los valores de flujo medidos y el ajuste realizado con los cálculos para el caso del fantoma de agua (los datos medidos se presentan en el

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

apéndice). Del ajuste se obtuvo el factor de intensidad de la fuente, que se utilizó luego para comparar los cálculos con el experimento del fantoma de grasa.

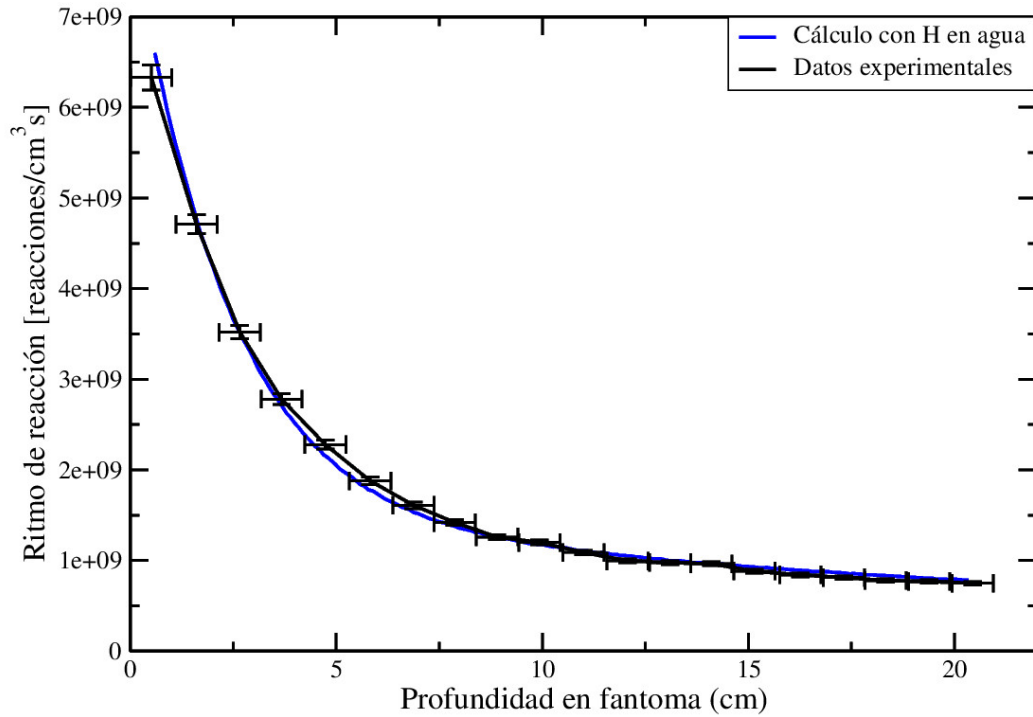


Figura 4.22: Medición y cálculo ajustado para el caso del fantoma de agua.

En la Figura 4.23 se presenta el gráfico de los valores de flujo medidos y calculados para el caso del fantoma de grasa. En este caso se presentan los cálculos con biblioteca de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

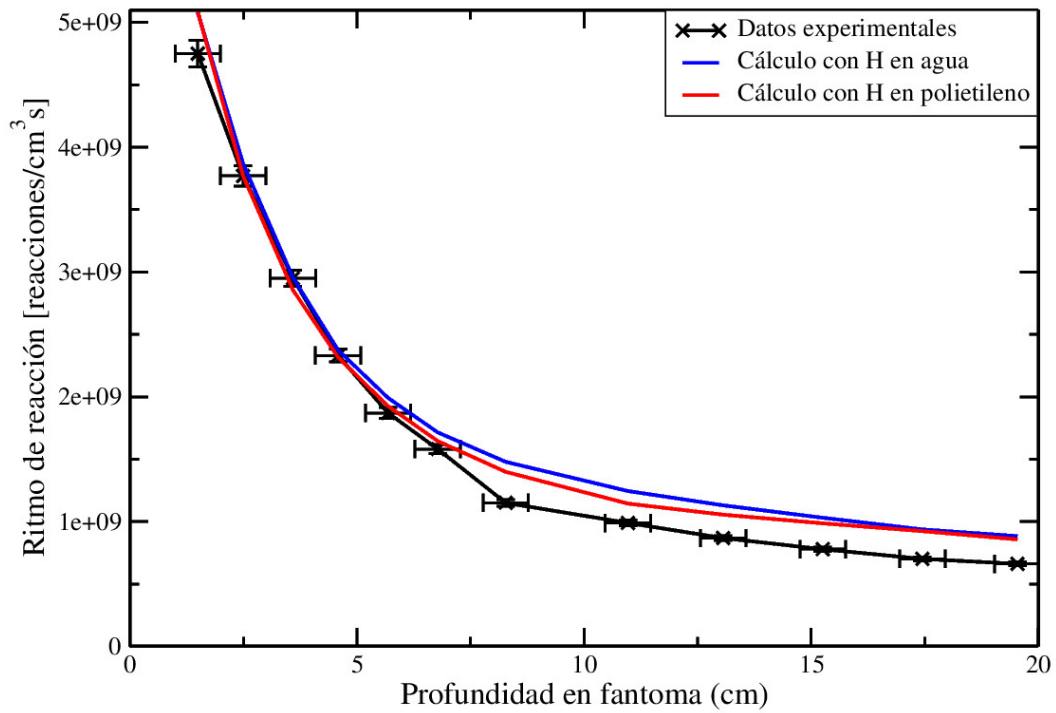


Figura 4.23: Medición y cálculo ajustado para el caso del fantoma de grasa.

En la Figura 4.24 se presenta el gráfico de las diferencias relativas entre los valores medidos y los calculados.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

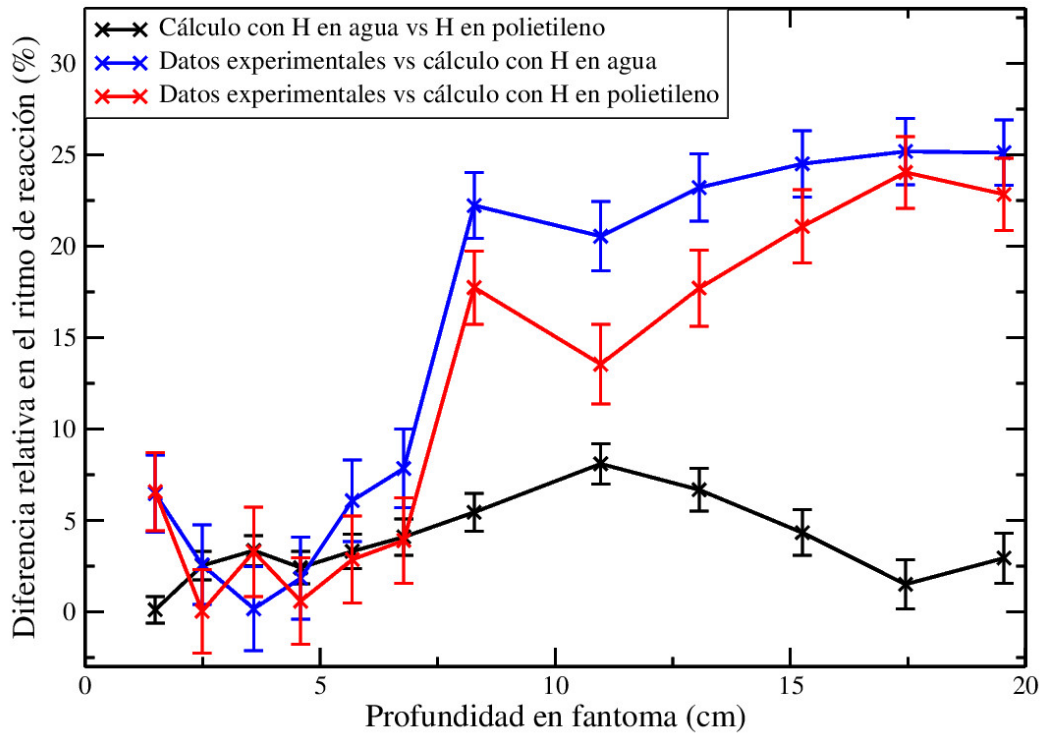


Figura 4.24: Diferencias relativas entre los valores medidos y los calculados.

Estas figuras mostraron que a partir de los 6 cm y hasta los 20 cm en profundidad, existieron diferencias significativas entre los casos con biblioteca de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno. Se observó un mejor ajuste para el caso de considerar la biblioteca de hidrógeno en polietileno que para el caso de considerar la biblioteca de hidrógeno en agua.

4.5. Discusiones generales de los experimentos

Uno de los principales resultados que se extrajo de los experimentos realizados está relacionado con la importancia de considerar el tratamiento térmico para el hidrógeno en los cálculos. En el caso de no considerar el tratamiento térmico (utilizar el modelo de gas libre) los cálculos para el caso del experimento en el reactor RA-3 mostraron un gran apartamiento de las mediciones (del orden del 35%). Esta diferencia disminuyó considerablemente a valores menores al 13% para el caso de considerar un tratamiento térmico para el hidrógeno.

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

Si bien en los experimentos se observaron diferencias significativas entre los resultados de las mediciones y los cálculos, en los casos de utilizar fuentes térmicas (RA-3 y TRIGA), los cálculos con biblioteca de hidrógeno en polietileno presentaron valores más cercanos a los datos experimentales que los cálculos que consideraban el tratamiento térmico para hidrógeno en agua. Esto se debió a las similitudes de estructura entre la grasa y el polietileno. En el caso de considerar la fuente epitérmica (RA-6) no se observaron diferencias significativas entre los cálculos con diferentes tratamientos térmicos, aunque existieron diferencias significativas entre mediciones y cálculos (del orden del 10% como máximo).

Entre las principales fuentes de incertezas que existieron en estos estudios, se encontraron algunas relacionadas con el modelo de cálculo y otras propias del experimento. Los modelos simplificados de la columna térmica de los reactores RA-3 y TRIGA, en los cuales las zonas de irradiación y sus entornos eran semejantes a las facilidades, se utilizaron con el objetivo de reducir la incertidumbre numérica sin hacer uso intensivo de recursos computacionales. Para ello, se realizaron las mediciones con el fantoma de agua (tratamiento térmico conocido) y se obtuvieron los factores de intensidad de las respectivas fuentes. Esto no descarta la realización de futuros experimentos más detallados (usando modelos tan completos como sean necesarios). Por otro lado, entre las incertezas relacionadas con el experimento, se pueden mencionar la composición y la densidad del fantoma utilizado. Éste estaba compuesto por grasa comercial bovina y se utilizaron para los cálculos las composiciones del tejido adiposo presentes en ICRU para humanos (que podrían presentar diferencias con las composiciones reales de la grasa utilizada). Para estudiar tales incertezas se realizaron cálculos con diferentes densidades y composiciones en el caso del experimento en el reactor RA-3. Se observó que, al variar estos parámetros, siguieron existiendo diferencias entre los valores calculados y los medidos. Cuando se utilizó la composición promedio de grasa bovina obtenida de un análisis de ácidos grasos realizado por la empresa que comercializa tal grasa, los resultados de los cálculos presentaron menores diferencias con las mediciones que para otros casos. Para esta composición, el ajuste que más se acercó a los datos medidos fue el calculado con la biblioteca de hidrógeno en polietileno. Sin embargo, siguieron existiendo diferencias

4. Impacto del scattering de neutrones en experimentos: transporte real en fantomas

entre cálculos y experimentos que se podrían atribuir a las secciones eficaces de scattering térmico. Como se mencionó anteriormente, si bien existen semejanzas estructurales entre el polietileno y varios de los lípidos que conforman la grasa, se debe tener en cuenta que el modelo de lípidos no contempla las complejas estructuras microscópicas y macroscópicas presentes en un tejido real.

Capítulo 5

Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

Considerando los resultados obtenidos en los capítulos anteriores y con el objetivo de mejorar los resultados en un caso de dosimetría numérica en BNCT utilizando bibliotecas ya validadas [61], se presenta en este capítulo el estudio del método de pseudo-materiales en MCNP, el cual permite utilizar más de una biblioteca de secciones eficaces para un mismo isótopo. Este método, ya había sido utilizado en diversas aplicaciones de ingeniería nuclear, pero hasta el momento no se había aplicado al scattering térmico en tejidos orgánicos. En este trabajo, se realiza el estudio y la implementación de pseudo-materiales mediante los cálculos que corresponden al caso real de la irradiación de un hígado animal en la columna térmica del reactor RA-3.

5.1. Validez de las bibliotecas disponibles en MCNP en cálculos de tejidos orgánicos

Según se mencionó en capítulos anteriores, el hidrógeno se encuentra presente en los tejidos orgánicos bajo diferentes formas: en moléculas de agua bulk, en moléculas de agua nano-confinadas, en moléculas de agua en suspensión, en moléculas de agua interfacial y

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

en macromoléculas (proteínas, lípidos, DNA, etc.). A su vez, estas moléculas se encuentran conformando complejas estructuras que afectarán el cálculo de las secciones eficaces térmicas a la hora de considerar los modos vibracionales intermoleculares e intramoleculares de los átomos de hidrógeno.

Por otro lado, según se determinó en el capítulo anterior, el scattering térmico en ciertos tejidos (como en el tejido adiposo), podría estar mejor representado por la sección eficaz de hidrógeno en polietileno, en lugar de por hidrógeno en agua, debido a las semejanzas estructurales entre ciertas macromoléculas y las moléculas de polietileno. Por lo tanto, para el caso de un tejido orgánico conformado por agua y por macromoléculas, es posible pensar en un esquema en el cual el scattering térmico en los átomos de hidrógeno presentes en las moléculas de agua esté representado por el tratamiento térmico de hidrógeno en agua bulk, y que el scattering térmico en los átomos de hidrógeno presentes en las macromoléculas esté representado por el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno.

En contraposición al modelo actual (hidrógeno en agua bulk), en este esquema estarán representados los modos correspondientes a las vibraciones intramoleculares de los enlaces C-H y los modos roto-traslacionales de los grupos funcionales CH₂ de las macromoléculas. Por tal motivo, si bien se debe considerar que este modelo no representa exactamente la física del problema en estudio, ya que no considera todos los efectos atómico-moleculares existentes en las estructuras del tejido real, desde un punto de vista molecular, esta aproximación mejora la representación del tratamiento térmico utilizado actualmente.

5.2. Método de los pseudo-materiales en MCNP

El método de los pseudo-materiales permite resolver el problema existente cuando se quieren aplicar dos o más tratamientos térmicos diferentes a un mismo isótopo [62].

Actualmente, la imposibilidad práctica de utilizar más de un tratamiento térmico para un mismo isótopo a partir de bibliotecas conocidas es un problema de “código” (no existe una rutina dentro de MCNP que permita resolver este problema).

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

Para el caso de tejidos orgánicos, conociendo el porcentaje de hidrógeno ligado en agua y en macromoléculas, el método de los pseudo-materiales permite utilizar un tratamiento térmico para los átomos de hidrógeno ligados en macromoléculas y otro para los átomos de hidrógeno ligados en agua. La combinación lineal que supone este método no tiene en cuenta los efectos de interacción entre las moléculas de agua y las macromoléculas que componen los tejidos, pero como se describió en la sección 5.1, mejora la representación actual que se utiliza para el scattering térmico de los átomos de hidrógeno presentes en las macromoléculas.

Para implementar este método en MCNP se debe crear un nuevo isótopo con las mismas características que el hidrógeno ya existente, y se debe redefinir la composición del tejido, considerando las fracciones de hidrógeno ligado en agua y en macromoléculas. Luego, se debe indicar qué tratamiento térmico se utilizará para cada caso.

5.3. Caso de estudio

Con el objetivo de aplicar y de conocer el impacto del método de pseudo-materiales, se seleccionó el caso de irradiación de un hígado en la columna térmica del reactor RA-3 [20] [49], ya estudiado en la sección 3.4 de esta tesis.

Para los cálculos se utilizó el modelo de fantoma utilizado en [49]. Con el objetivo de simplificar los cálculos se utilizó el modelo simplificado de la columna térmica presentado en el capítulo 4. Se utilizaron meshtallies de $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$. Se calculó la dosis boro, la dosis de neutrones y el flujo térmico de neutrones en cada cubo del mallado.

Según ICRU [42], el hígado en humanos se encuentra compuesto en un 71 % por agua y en un 29 % por macromoléculas (la composición elemental se muestra en la Tabla 3.2 del capítulo 3). Los cálculos se realizaron dos veces. En primer lugar utilizando el tratamiento térmico actual (100 % de hidrógeno en agua), y en segundo lugar, utilizando pseudo-materiales considerando 71 % de hidrógeno en agua y 29 % de hidrógeno en polietileno.

Se obtuvieron los resultados para cada tratamiento térmico y se compararon calculando

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

la diferencia relativa porcentual entre cada punto del mallado considerado. Se graficó la diferencia máxima obtenida en las comparaciones de cálculos, en función de la distancia en la dirección de vuelo de los neutrones incidentes. Se realizó un histograma de la proporción de valores obtenidos en las diferencias relativas para diferentes intervalos de valores de tales diferencias.

5.4. Resultados y Discusiones

En la Figura 5.1 se presenta la diferencia relativa para el flujo neutrónico térmico en función de la distancia en la dirección de vuelo de los neutrones incidentes, comparando los dos tratamientos térmicos considerados (hidrógeno en agua versus pseudo-materiales).

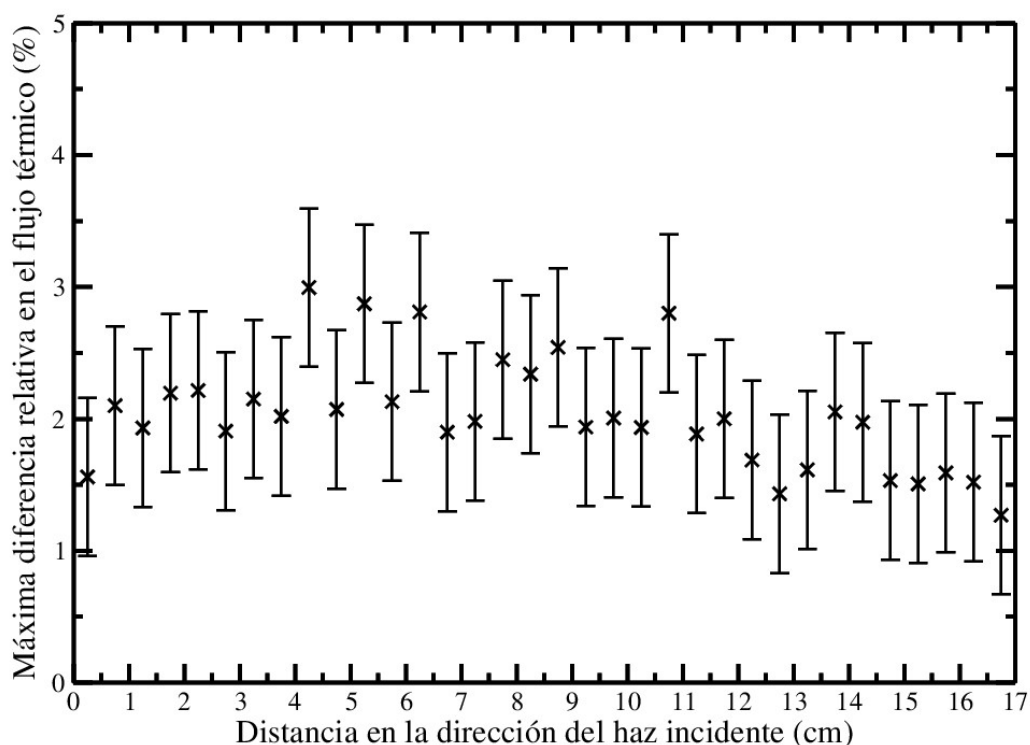


Figura 5.1: Máxima diferencia relativa en el flujo térmico.

En esta figura se observa que la máxima diferencia relativa en el flujo térmico fue del orden del 3% para los 4.5 cm en profundidad. Para los 5.5 cm, 6.5 cm y 11 cm, las dife-

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

rencias fueron cercanas al 3%, y para las demás distancias los valores se mantuvieron entre el 1.2% y el 3%. Se debe tener en cuenta que como las diferencias relativas máximas están graficadas en función de la distancia en la dirección del haz incidente, mayor distancia no indica necesariamente mayor profundidad en el hígado. Por lo tanto, es esperable obtener variabilidad con las diferencias en función de la distancia.

En la Figura 5.2 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para los cálculos de flujo térmico.

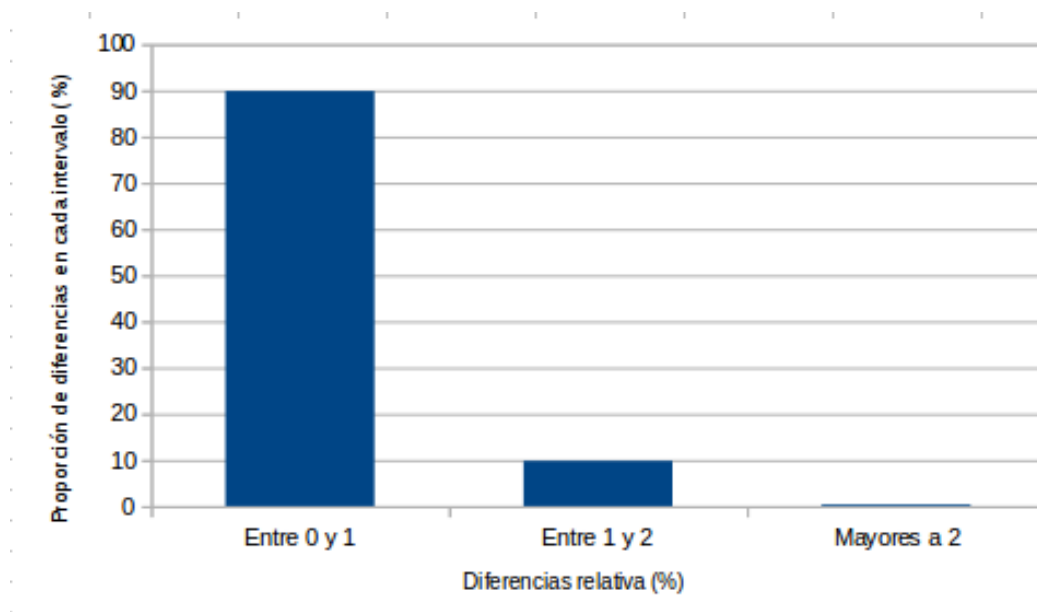


Figura 5.2: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para el flujo de neutrones.

En este caso se observa que, aproximadamente, el 90% de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1%, el 9% presentaron un valor entre el 1% y el 2%, y el 1% presentaron un valor mayor al 2%.

En la Figura 5.3 se presenta la diferencia relativa para la dosis por neutrones comparando los dos tratamientos térmicos considerados.

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

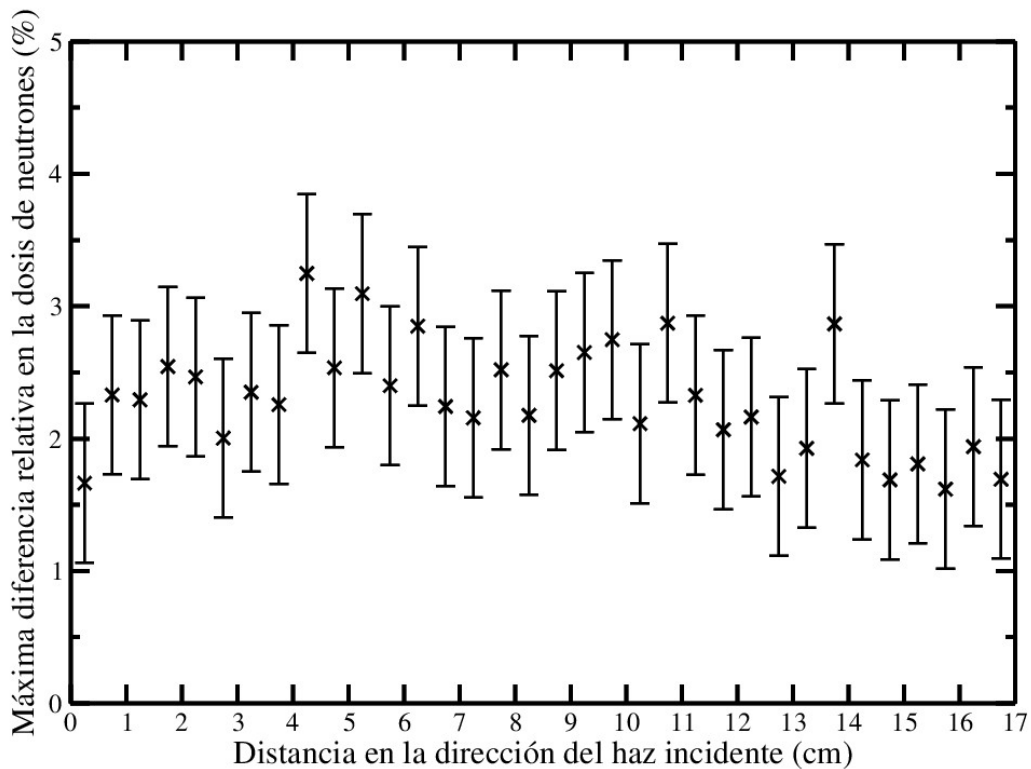


Figura 5.3: Máxima diferencia relativa en la dosis de neutrones.

En esta figura se observa que la máxima diferencia relativa en la dosis por neutrones fue del orden del 3.3% para los 4.5 cm en profundidad. Para los 5.5 cm, 6.5 cm, 11 cm y 14 cm, las diferencias fueron cercanas al 3%, y para las demás distancias los valores se mantuvieron entre el 1.5% y el 2.8%. Estos valores siguieron el mismo comportamiento que se observa en el gráfico de flujo térmico, aunque las diferencias relativas se incrementaron.

En la Figura 5.4 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis por neutrones.

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

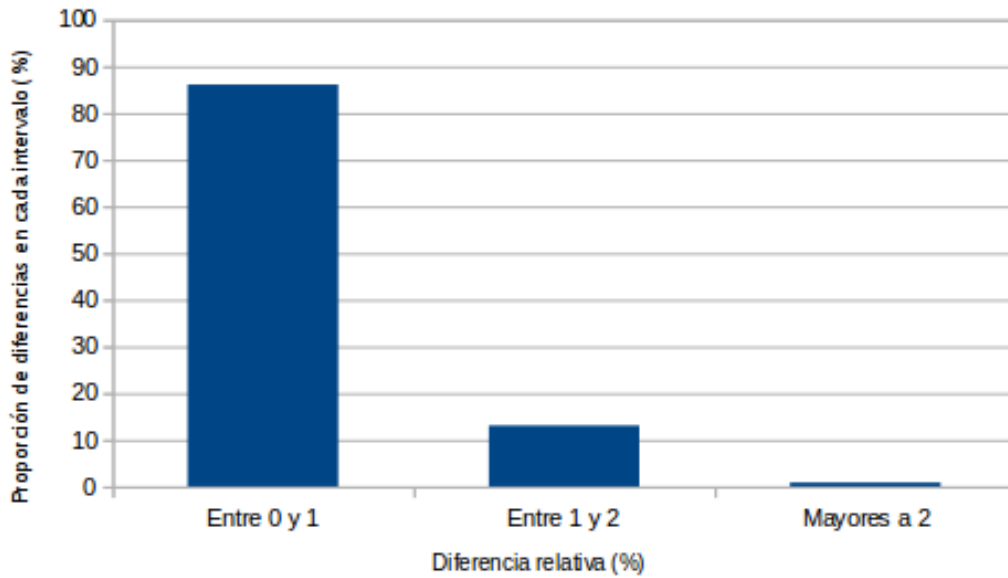


Figura 5.4: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis por neutrones.

En este caso se observa que, aproximadamente, el 87 % de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1 %, el 13 % presentaron un valor entre el 1 % y el 2 %, y el 1 % presentaron un valor mayor al 2 %.

En la Figura 5.5 se presenta la diferencia relativa para la dosis boro comparando los dos tratamientos térmicos considerados.

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

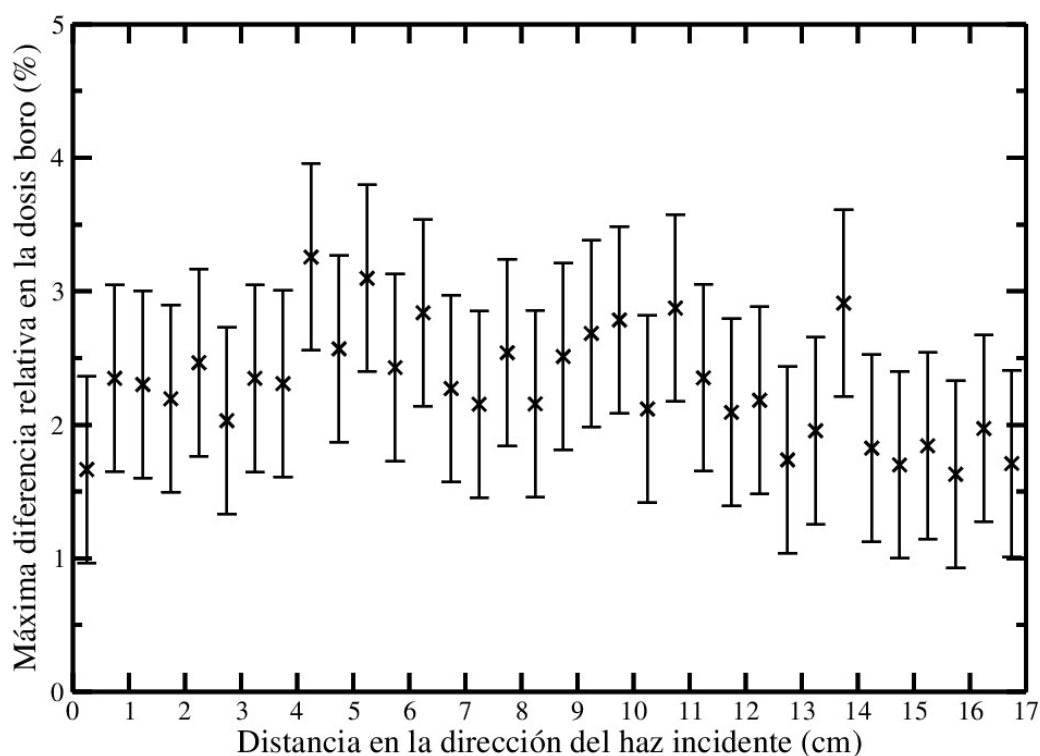


Figura 5.5: Máxima diferencia relativa en la dosis boro.

En esta figura se observa que la máxima diferencia relativa en la dosis boro fue del orden del 3.3% para los 4.5 cm en profundidad. Para los 5.5 cm, 6.5 cm, 11 cm y 14 cm, las diferencias fueron cercanas al 3%, y para las demás distancias los valores se mantuvieron entre el 1.5% y el 2.8%. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en el caso de la dosis de neutrones.

En la Figura 5.6 se presenta el histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis boro.

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

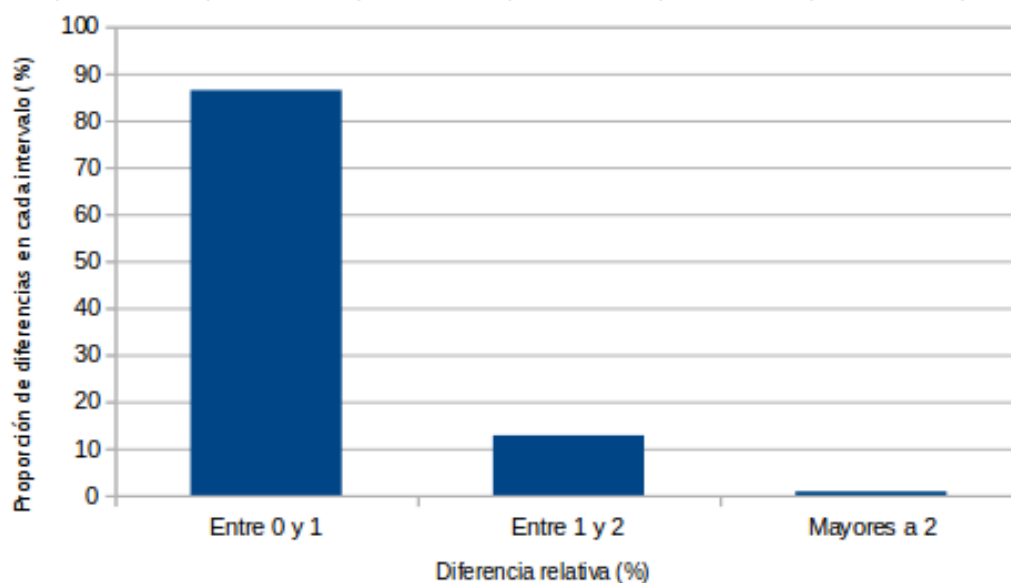


Figura 5.6: Histograma de diferencias relativas agrupadas por intervalos para la dosis boro.

En este caso se observa que, aproximadamente, el 87 % de las diferencias obtenidas comparando los cálculos con diferentes tratamientos térmicos presentaron un valor menor al 1 %, el 13 % presentaron un valor entre el 1 % y el 2 %, y el 1 % presentaron un valor mayor al 2 %.

Del análisis de los 3 histogramas se observó que las máximas diferencias se dieron en aproximadamente el 1 % de los valores calculados. Aunque este porcentaje es bajo, las diferencias encontradas dieron lugar a la presencia de regiones en el fantoma en las cuales las diferencias entre utilizar el tratamiento térmico actual o pseudo-materiales, eran significativas. Estas diferencias fueron menores que las obtenidas en el capítulo 3 cuando se compararon los resultados considerando el tratamiento térmico actual y el de hidrógeno en polietileno.

Si bien el impacto total de las diferencias encontradas en este capítulo es bajo comparado con otras fuentes de incertezas, se debe tener en cuenta que la implementación del método de pseudo-materiales es sencilla, rápida y ofrece una mejora a la representación actual del scattering.

En el caso de contar con bibliotecas validadas para hidrógeno en macromoléculas, éstas se podrían utilizar para obtener una mejor representación del scattering térmico del hidrógeno

5. Múltiples tratamientos térmicos para un nucleido en MCNP

en tales moléculas (en lugar de utilizar polietileno).

En este trabajo se implementó el método de pseudo-materiales para el caso de hígado, no obstante, este método puede ser utilizado en otros tejidos, considerando los porcentajes de moléculas de agua y macromoléculas que correspondan.

Capítulo 6

Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

Con el objetivo de obtener una representación más realista del scattering en los tejidos orgánicos que la ofrecida por el método de pseudo-materiales, en este capítulo se presentan los estudios de una metodología para la generación de secciones eficaces para líquidos orgánicos mediante dinámica molecular. Se calculan los espectros de frecuencia con la herramienta GROMACS en líquidos orgánicos y en sistemas compuestos por un péptido y moléculas de agua en diferentes proporciones. Con estos resultados y el código NJOY se generan las bibliotecas de secciones eficaces en formato ACE para MCNP. Los resultados obtenidos para el caso del péptido en agua se utilizan para generar una biblioteca de scattering térmico aproximada para un tejido muscular. Finalmente se realizan cálculos en fantasmas con las bibliotecas generadas.

6.1. Metodología para la generación de secciones eficaces

Debido a que la dinámica molecular ofrece una herramienta poderosa para obtener información microscópica del movimiento molecular en líquidos, en este trabajo, se seleccionó la siguiente metodología para la generación de bibliotecas de secciones eficaces de scattering

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

térmico:

- Generación de espectros de frecuencia mediante estudios de dinámica molecular con la herramienta GROMACS.
- Generación de bibliotecas de scattering térmico en formato ACE para MCNP con el código NJOY, a partir de los espectros de frecuencia generados con GROMACS.

Esta metodología se utilizó en estudios anteriores para calcular el tratamiento térmico de hidrógeno en agua [39]. Los cálculos de espectro de frecuencias del agua a partir de dinámica molecular y modelos flexibles mostraron un buen acuerdo con resultados experimentales existentes. Con la idea de continuar con el desarrollo de esta metodología, e implementarla en líquidos orgánicos, se comenzó con el estudio de las moléculas orgánicas sencillas de las cuales se disponía de datos experimentales previos.

6.2. Casos de estudio

Se generaron espectros de frecuencia con GROMACS 5.1.2 [1] para los átomos de hidrógeno presentes en los siguientes sistemas: metano líquido a 100 K, etanol líquido a 298 K y para un péptido en una caja de agua a 298 K. Con estos resultados se propuso un espectro de frecuencias aproximado para un tejido muscular. Se utilizaron los campos de fuerza OPLS-AA [40] [41]. El estudio de las moléculas orgánicas simples (metano, etanol) permitió comparar los resultados obtenidos mediante esta técnica con resultados existentes, y también, permitió obtener información de las macromoléculas orgánicas, dado que las moléculas simples están presentes como grupos funcionales en las grandes moléculas orgánicas.

6.2.1. Metano líquido a 100 K

El metano [63] es el hidrocarburo alcano más sencillo, cuya fórmula química es CH_4 y su estructura molecular se presenta en la Figura 6.1. Cada uno de los átomos de hidrógeno

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

está unido al carbono por medio de un enlace covalente. Es una sustancia no polar que se presenta en forma de gas a temperaturas y presiones ordinarias. A la temperatura de 100 K se presenta en estado líquido y su densidad es de $0,656 \text{ g/cm}^3$.

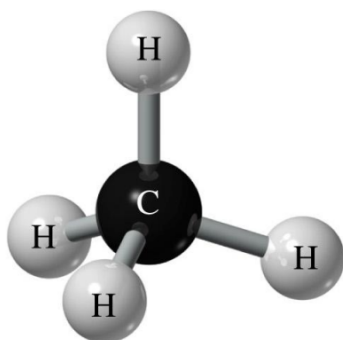


Figura 6.1: Estructura de una molécula de metano.

Para generar la topología y la configuración del metano se utilizó el comando de GROMACS "gmx pdb2gmx" y los campos de fuerza de OPLS-AA. Para esto fueron necesarios los siguientes pasos:

- Se creó el residuo CH_4 en el archivo aminoacids.rtp del directorio de GROMACS.
- En la carpeta oplsaaff, se creó el archivo methane.rtp. Este archivo contó con la información necesaria para que GROMACS utilice los parámetros adecuados para los cálculos de los potenciales que rigen las interacciones ligadas y no ligadas.
- Se creó el archivo methane.pdb, mediante el programa Avogadro [64]. Este archivo contuvo la información de las posiciones de los átomos en la molécula.
- Utilizando el comando de GROMACS "gmx pdb2gmx" -f "methane.pdb" y eligiendo el campo de fuerza OPLS, se crearon los archivos .top y .gro.
- Dado que el interés de este trabajo era simular una caja de moléculas de metano, se modificó el archivo .gro con el comando "genconf" para generar una caja con 512 moléculas de metano.
- Mediante el comando "editconf" se ajustó el tamaño de la caja para obtener la densidad del metano a 100 K.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

Luego de este proceso se obtuvieron los archivos de topología y de configuración.

Con estos archivos se realizó una corrida de minimización de energía, cuatro corridas de equilibración (NVE, NPT, NVT y NPT, en ese orden), y finalmente una corrida de producción.

Con el comando "velacc" se obtuvo la función de autocorrelación de velocidades para los átomos de hidrógeno. Con esta información se calculó el espectro de frecuencia para los átomos de hidrógeno en metano líquido. Estos resultados se compararon con los obtenidos con el modelo de Agrawal y Yip [2].

6.2.2. Etanol a 298 K

El compuesto químico etanol [65], es un alcohol que se presenta en condiciones normales de presión y temperatura como un líquido incoloro e inflamable con un punto de ebullición de 78.4 C. Su fórmula química es C_2H_6O y su estructura molecular se muestra en la Figura 6.2. Presenta una densidad a 298 K de 0.789 g/cm^3 .

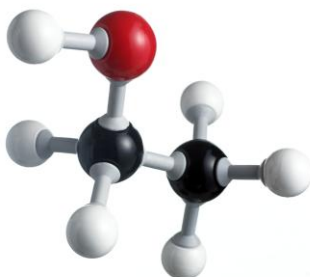


Figura 6.2: Estructura de una molécula de etanol. Las esferas negras representan los átomos de carbono, las blancas los átomos de hidrógeno y la roja el oxígeno.

Para obtener los archivos de topología y configuración se realizaron los mismos pasos que para el metano líquido, utilizando los campos de fuerza de OPLS-AA.

Con este espectro se calculó la sección eficaz total de hidrógeno ligado en etanol utilizando el código NJOY. Estos resultados se compararon con resultados experimentales y con cálculos existentes [66].

6.2.3. Péptido en agua a 298 K

Los péptidos son un tipo de moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos [43]. Los péptidos, al igual que las proteínas, están presentes en la naturaleza y son responsables de un gran número de funciones, muchas de las cuales todavía no se conocen. La unión de aminoácidos formando estructuras complejas da lugar a un péptido si el número de aminoácidos es bajo, y a una proteína si el número es alto, aunque los límites entre ambos no están definidos.

La ribonucleasa A [67] es una enzima digestiva, secretada por el páncreas. La enzima puede producir ribonucleasa S, un complejo catalíticamente activo formado por el péptido S (residuos 1-20) y por la proteína S (residuos 21-124), unidos entre sí por múltiples enlaces no covalentes.

El Péptido S ha sido estudiado de muchas maneras, tanto experimental como teóricamente (simulación) debido al alto contenido de hélices α en solución, lo que es notable en un péptido tan pequeño. En la Figura 6.3 se presenta la estructura del péptido S.

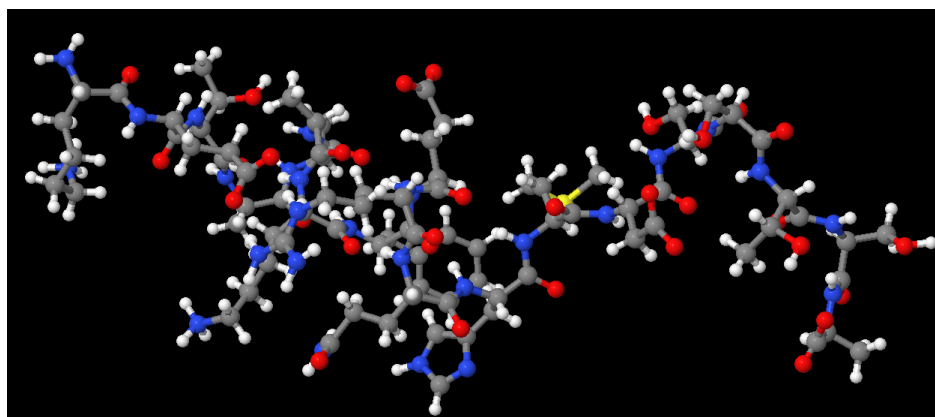


Figura 6.3: Estructura del péptido S. Las esferas grises representan los átomos de carbono, las rojas los átomos de oxígeno, las blancas los de hidrógeno, las azules los de nitrógeno y la amarilla el azufre.

Con el objetivo de estudiar el espectro de frecuencias de los átomos de hidrógeno de un sistema compuesto por una molécula orgánica y agua, se consideraron los siguientes casos:

- Caso 1: Péptido S.
- Caso 2: Caja con 521 moléculas de agua y una molécula del péptido S.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

- Caso 3: Caja con 870 moléculas de agua y una molécula del péptido S.

Estos casos se consideraron para estudiar la interacción entre proteínas y agua en proporciones similares a las presentes en algunos tejidos orgánicos. Para cada uno de estos casos se realizaron las corridas de minimización de energía, equilibrio y producción, siguiendo los pasos propuestos en el manual de GROMACS [67]. Con estos resultados y el comando "velacc" se calcularon los espectros vibracionales de los átomos de hidrógeno presentes en cada caso.

6.2.4. Hidrógeno en músculo a 298 K

Con los resultados obtenidos se calculó un espectro aproximado para músculo teniendo en cuenta los modos normales presentes en los casos 1, 2, 3 y junto a los cálculos realizados previamente para la molécula de agua [39].

Dado que el tejido muscular está compuesto en promedio por un 79 % de agua, un 17 % de proteína, un 2.2 % de lípidos y el resto de otras macromoléculas [42], se calculó el espectro de músculo pesando los espectros de agua y del péptido (caso 1) con los porcentajes 79 % y 21 %, respectivamente.

A partir del espectro vibracional se calculó una sección eficaz para un músculo utilizando el código NJOY. Se comparó esta sección eficaz con la de hidrógeno ligado en agua.

6.2.5. Aplicación de la biblioteca generada a un cálculo en MCNP

Con la biblioteca generada y el código MCNP, se realizó el cálculo del flujo neutrónico térmico en función del radio de un fantoma esférico de 7.75 cm de radio con fuente térmica superficial. Este cálculo se repitió considerando el tratamiento térmico para hidrógeno en agua. Se compararon ambos resultados mediante el cálculo de las diferencias relativas.

6.3. Resultados y Discusiones

6.3.1. Metano líquido a 100 K

En la Figura 6.4 se presenta el espectro de frecuencias obtenido con GROMACS para la caja de moléculas de metano. También se muestra el espectro correspondiente a los modos difusivos.

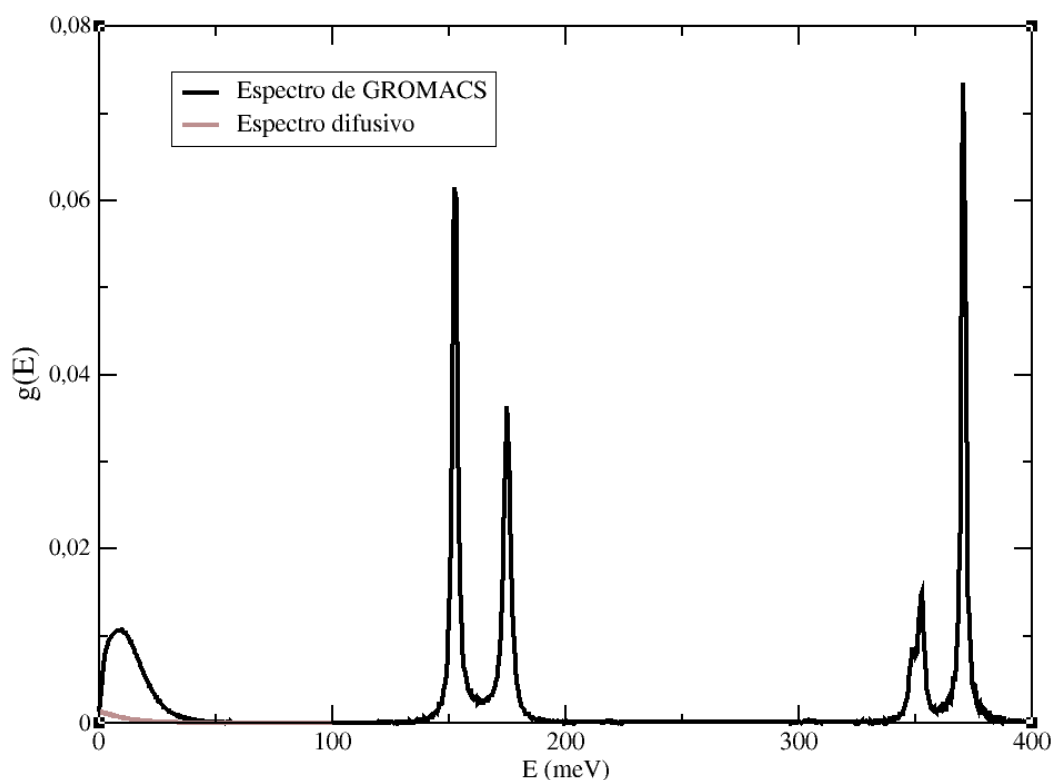


Figura 6.4: Espectro de frecuencias del metano calculado con GROMACS y componente difusiva.

En esta figura se observan cuatro modos vibracionales de mayor energía correspondiente a las vibraciones intramoleculares del metano, y una componente continua de menor energía relacionada con los modos intermoleculares.

En la Figura 6.5 se compara la resta de los espectros de la Figura 6.4 con el espectro propuesto en el modelo de Agrawal y Yip [2].

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

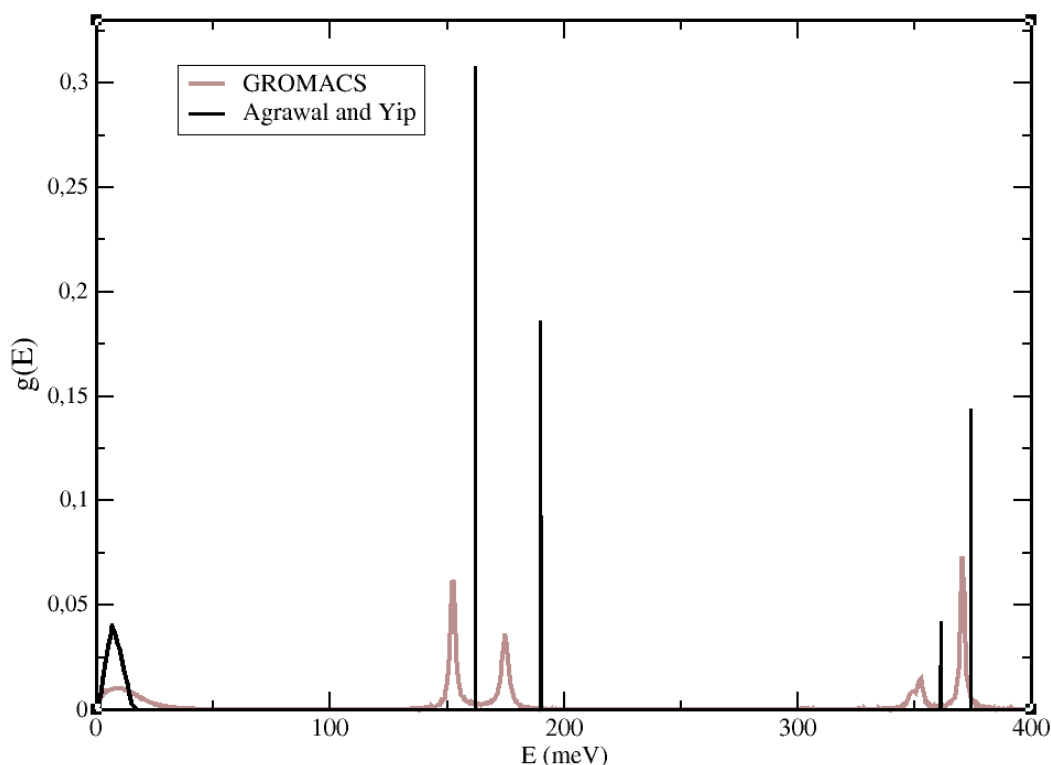


Figura 6.5: Espectro de frecuencias del metano calculado con GROMACS y propuesto en el modelo de Agrawal y Yip.

En esta figura se observan los cuatro modos vibracionales de mayor energía en ambos modelos. Según los resultados de GROMACS estos picos están centrados en las energías de 152 meV, 175 meV, 352 meV y 370 meV con un peso respectivo de 0.258, 0.189, 0.112 y 0.241. Según el modelo de Agrawal y Yip estos picos están en las energías de 162 meV, 190 meV, 361 meV y 374 meV, con pesos de 0.308, 0.186, 0.042 y 0.144, respectivamente.

Para la componente continua del espectro de Agrawal y Yip, el peso asignado en el modelo es de 0.32, en tanto que para el cálculo de GROMACS, el peso de esta componente es de 0.20.

6.3.2. Etanol a 298 K

En la Figura 6.6 se presenta el espectro de frecuencias obtenido con GROMACS para la caja de moléculas de etanol. También se muestra el espectro correspondiente a los modos difusivos.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

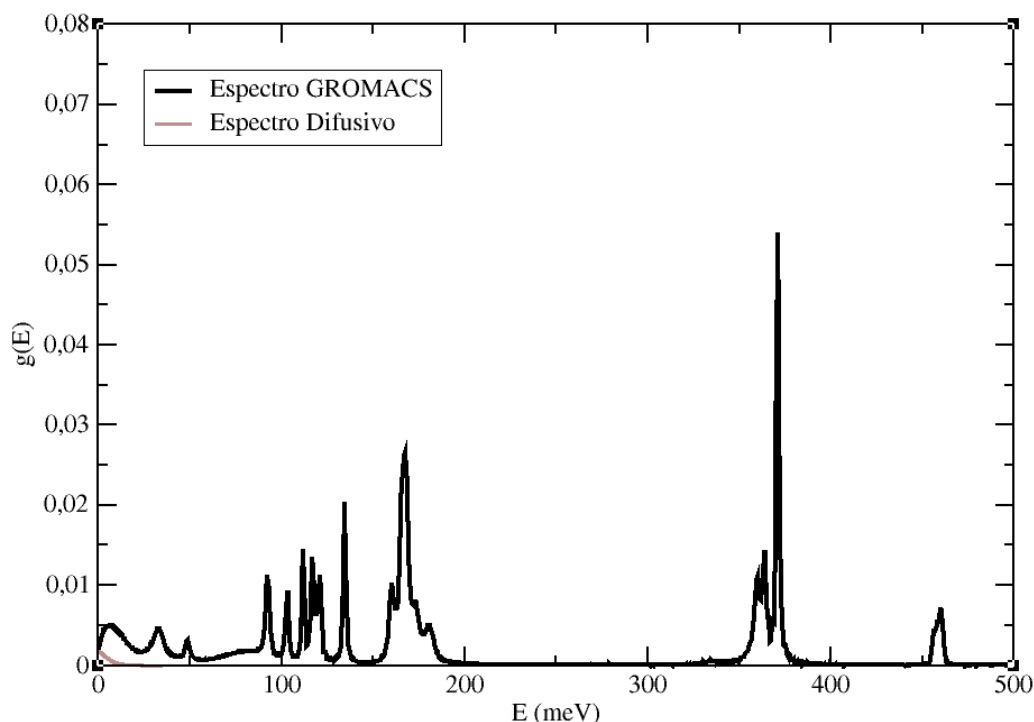


Figura 6.6: Espectro de frecuencias del etanol calculado con GROMACS y componente difusiva.

En esta figura se observan los modos vibracionales de mayor energía correspondiente a las vibraciones intramoleculares del etanol, y una componente continua de menor energía.

Las energías de los modos vibracionales intramoleculares se compararon con los propuestos en el modelo sintético [66] presentados en la siguiente tabla:

Modos vibracionales	Modelo sintético	GROMACS
Grupo CH_3	170 meV	167 meV
Grupo CH_3	380 meV	370 meV
Grupo CH_2	150 meV	135 meV
Grupo CH_2	360 meV	360 meV
Grupo CH_2	205 meV	181 meV
Grupo CH_2	481 meV	460 meV

Tabla 6.1: Energía de los modos vibracionales intramoleculares del etanol según el modelo sintético y los cálculos de GROMACS.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

El modelo sintético busca obtener las leyes de scattering a partir de valores efectivos de masa y energía. Esta aproximación no representa la ley de scattering real en detalle. Las vibraciones moleculares internas están representadas por osciladores de Einstein sin considerar acoplamiento entre los diferentes modos. La traslación de la unidad molecular se aproxima con la de un gas ideal de una masa igual a la masa de la molécula, o a la de un conjunto de moléculas para representar el comportamiento colectivo.

Comparando los casos de metano y etanol se observan los modos intramoleculares correspondientes a los enlaces C-H en ambos espectros (entre 350 y 380 meV). El modo relacionado con el estiramiento O-H no está presente en el metano y sí en el etanol debido a la presencia de oxígeno en esta molécula.

Con el espectro obtenido en GROMACS se calculó la sección eficaz total para hidrógeno en etanol con el código NJOY. Los resultados se compararon con los datos experimentales [66]. En la Figura 6.7 se presentan tales resultados.

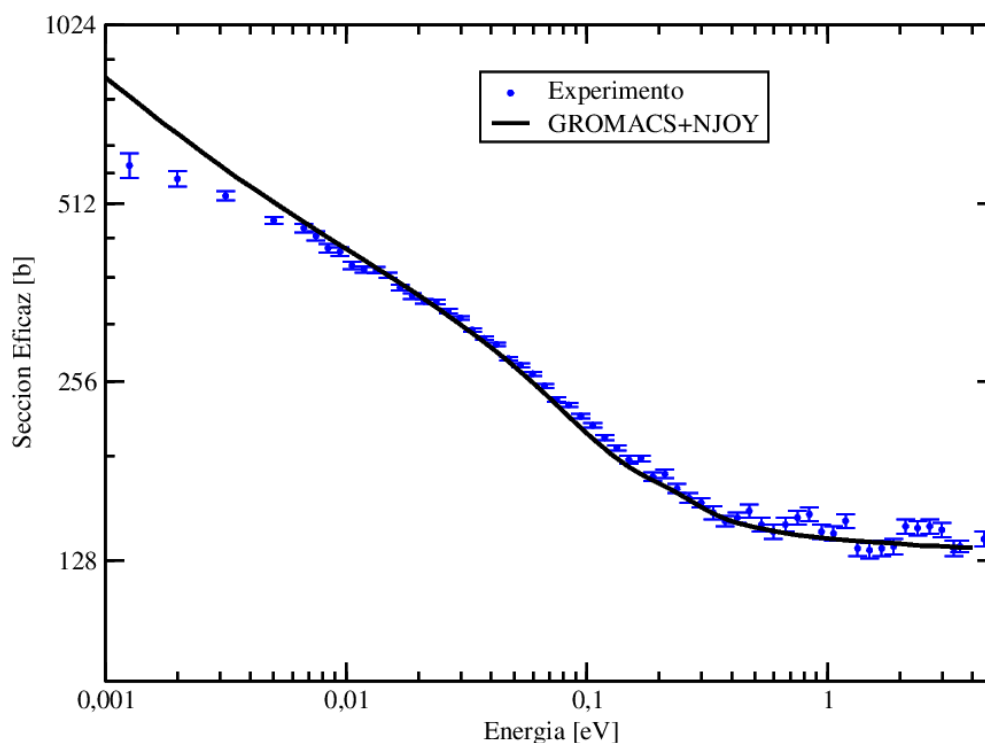


Figura 6.7: Sección eficaz total para H en etanol.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

Se observó un buen acuerdo entre el cálculo y el experimento, sin embargo, para las energías más bajas, los resultados calculados y medidos se apartaron.

En la Figura 6.8 se presenta la gráfica extraída del trabajo [66], donde se compararon los mismos datos experimentales utilizados en la Figura 6.7, con los calculados con el modelo sintético.

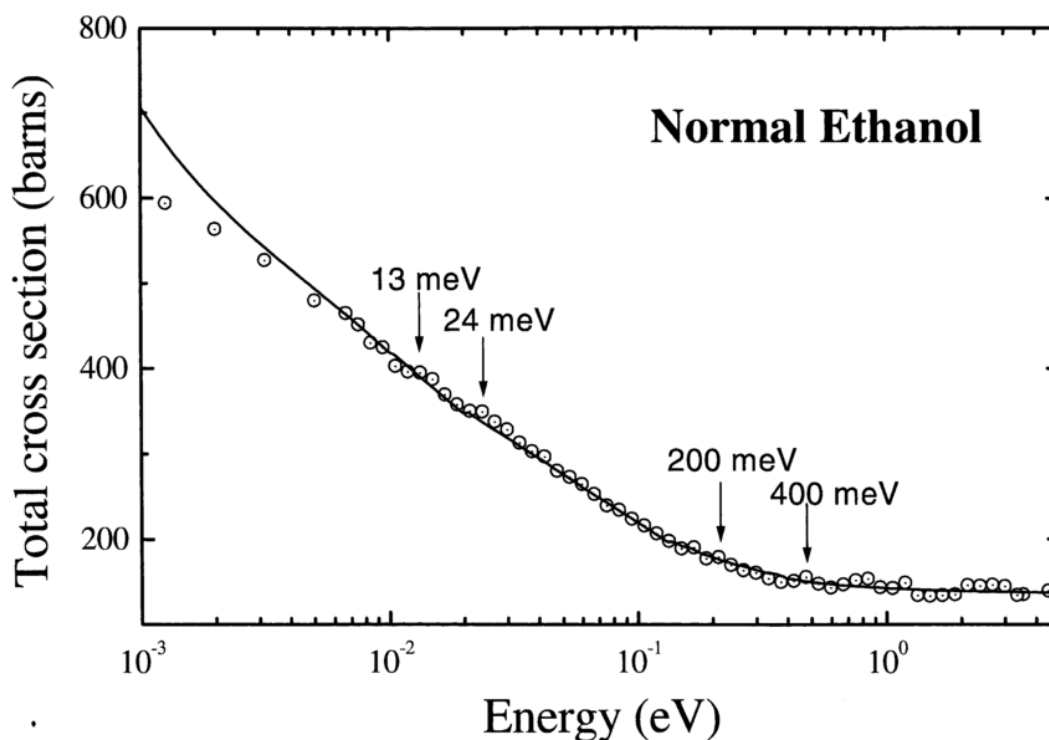


Figura 6.8: Sección eficaz total para H en etanol.

En esta gráfica se observa un apartamiento a bajas energía entre el cálculo y el experimento, similar al obtenido en la Figura 6.7.

6.3.3. Péptido en agua a 298 K

En la Figura 6.9 se presentan los resultados para los espectros de las simulaciones realizadas con GROMACS para los casos 1, 2 y 3, descritos en la sección 6.2.3.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

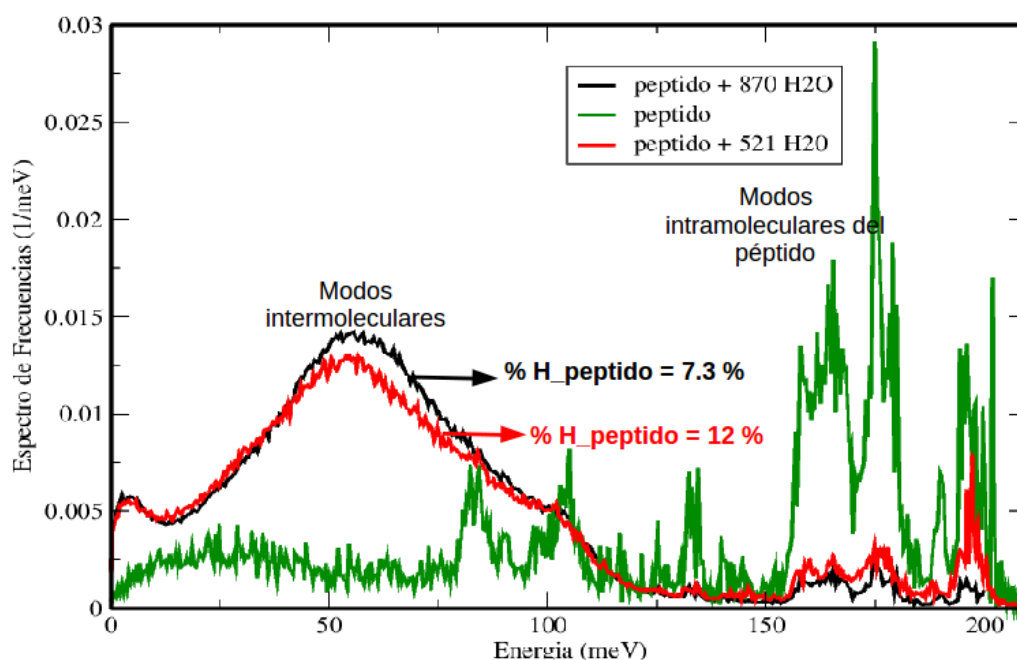


Figura 6.9: Espectros de frecuencia para los casos 1, 2 y 3, descritos en la sección 2.3.

En el caso del péptido se observaron picos en la región entre 150 y 200 meV relacionados con los modos vibracionales de grupos como CH_2 , CH_3 y NH_2 presentes en el péptido. Para los casos 2 y 3 (péptido en una caja de agua) se observaron estos modos debido a la presencia del péptido. La intensidad de estos modos fue mayor para el caso en el que la caja tenía menos moléculas de agua. A bajas energías se observó el espectro continuo debido a la presencia de las moléculas de agua. Sin embargo, este espectro continuo no aumentó proporcionalmente con el aumento de la proporción de moléculas de agua, debido a la interacción entre los átomos de las moléculas de agua y los átomos del péptido.

Por el modelo que se utilizó en GROMACS, no se observó en el gráfico el modo vibracional correspondiente al stretching entre los átomos de carbono y de hidrógeno. Este enlace se ubicaba en la energía de 0.37 eV aproximadamente según la bibliografía [44] y los casos estudiados anteriormente en este trabajo.

6.3.4. Hidrógeno en músculo a 298 K

Con la idea de representar un material neutrónicamente equivalente al tejido muscular desde el punto de vista de las interacciones de scattering térmico, utilizando los datos de las simulaciones anteriores y los del espectro de agua [39], se calculó un espectro aproximado para un tejido muscular [68]. Tales resultados se observan en la Figura 6.10.

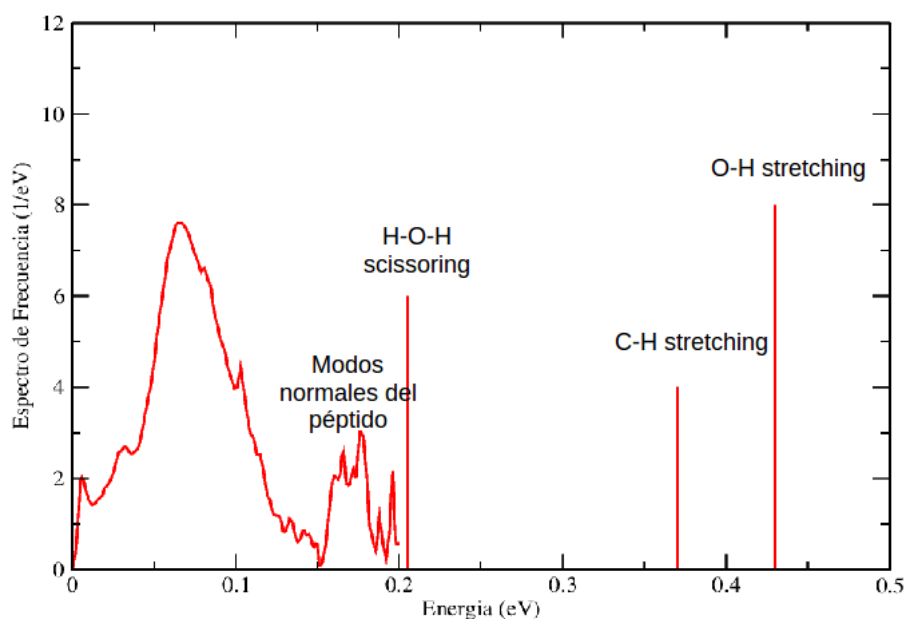


Figura 6.10: Espectro aproximado para un tejido muscular.

Debido a que este espectro estaba calculado como una combinación lineal de los espectros de agua y péptido, la información de la interacción entre ambas moléculas no se tuvo en cuenta. Por lo tanto, el espectro obtenido fue un espectro aproximado.

Con este espectro se calculó, utilizando el código NJOY, una biblioteca para H en músculo. En la Figura 6.11 se presenta el gráfico de la sección eficaz total de scattering calculada, comparada con la sección eficaz total de scattering para H en agua.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

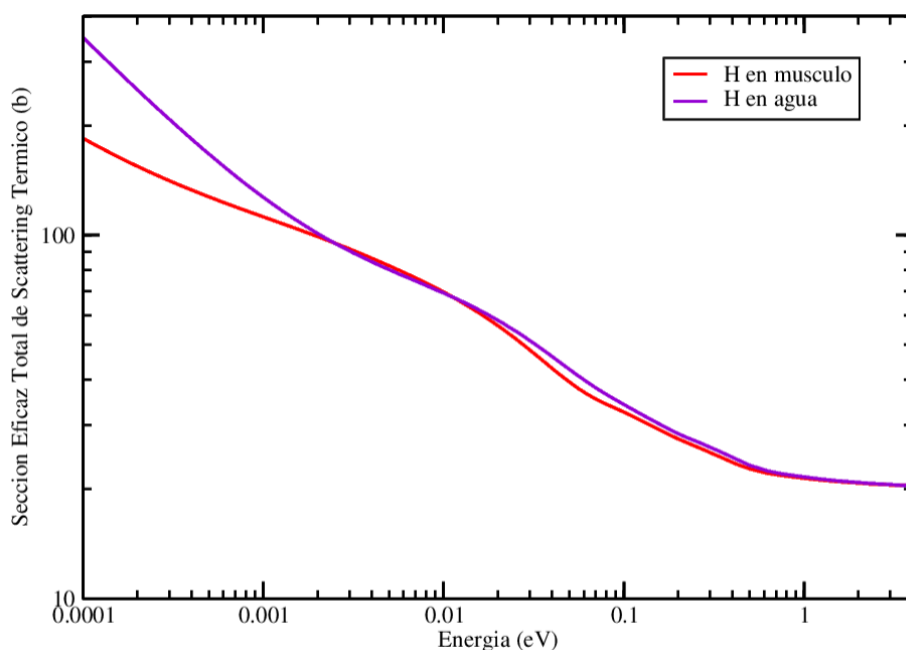


Figura 6.11: Sección eficaz de scattering para hidrógeno en tejido muscular y en agua.

6.3.5. Alcance de los resultados obtenidos mediante dinámica molecular

Para discutir el alcance de los resultados obtenidos mediante dinámica molecular, se deben tener en cuenta, por un lado, las limitaciones de la herramienta de cálculo, y por otro, la descripción del modelo elegido para representar la estructura y la organización de los átomos y de las moléculas en el tejido real.

Con respecto a la herramienta de cálculo, no se debe perder de vista que usar la ecuación de movimiento de Newton implica asumir la validez de la mecánica clásica para describir el movimiento de los átomos. Esto puede presentar inconvenientes en algunos casos puntuales, aunque resulta correcto para la mayoría de los isótopos. El movimiento de los átomos de hidrógeno en particular, debido a su baja masa, puede presentar un carácter mecánico cuántico [67]. La mecánica estadística de un oscilador armónico clásico difiere de la de un oscilador cuántico real cuando la energía de resonancia $h\nu$ se aproxima o excede de k_bT . A temperatura ambiente, el número de onda en el que $h\nu=k_bT$ es aproximadamente 200 cm^{-1} . Por lo tanto, para frecuencias superiores a este valor, como las existentes en las vibraciones de enlace y ángulo, pueden existir diferencias en las simulaciones clásicas. En el mode-

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

lo utilizado en esta tesis para el péptido, se trataron a los enlaces con restricciones en las ecuaciones de movimiento (es decir, se mantuvieron constantes las longitudes de los enlaces covalentes de H). La razón para considerar esto se basa en que un oscilador cuántico en su estado fundamental se asemeja más a un enlace restringido que a un oscilador clásico. Como consecuencia, en este caso no se obtuvo en el espectro el modo correspondiente al stretching del hidrógeno. En una primera aproximación, es válido realizar esta suposición, incluyendo en el espectro de músculo el valor del stretching del enlace de hidrógeno, según los datos obtenidos en los estudios de moléculas sencillas. Sin embargo, en estudios futuros se podrían realizar simulaciones de dinámica-cuántica, ya que desde el punto de vista del scattering térmico en hidrógeno es necesario tener una descripción detallada de todas las vibraciones, incluyendo los modos de mayor energía donde el hecho de no considerar efectos cuánticos puede conducir a errores en los resultados.

Considerando los modelos elegidos para representar la estructura y la organización del tejido real, se debe tener en cuenta que, como se describió en la sección 3.2 de esta tesis, las estructuras moleculares que componen los tejidos orgánicos presentan altísimos niveles de organización y de compartimentalización. Tanto las células como los líquidos extracelulares contienen una gran variedad de macromoléculas. En el caso estudiado en esta tesis, se consideró la dinámica del péptido para representar a todas las macromoléculas presentes en el tejido muscular. Si bien, por un lado, esto implica una mejora respecto a las consideraciones que realizan los modelos actuales, por otro lado, no se debe perder de vista que el péptido no representa necesariamente la dinámica de una proteína completa. Como se mencionó anteriormente, el péptido-S está formado por 20 aminoácidos. Las proteínas pueden contener cientos de aminoácidos con niveles de arrollamientos muy complejos, no considerados en el modelo del péptido. Estas estructuras permitirán también la existencia de ciertas formas de confinamiento para las moléculas de agua tampoco presentes en el modelo utilizado. Por otro lado, en el caso del músculo, para calcular los modos vibracionales de mayor energía, se utilizaron los modelos de moléculas de metano y etanol. Esto supuso despreciar los efectos de estructura y compartimentalización que afectan a las unidades carbonadas presentes en las

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

macromoléculas reales. Considerando estas suposiciones realizadas en el modelo estudiado, y con el objetivo de tener una representación más realista de lo que ocurre en los tejidos orgánicos, en estudios futuros, sería conveniente incorporar a los cálculos de dinámica molecular modelos que incluyan estructuras de macromoléculas mayores a las estudiadas en esta tesis (proteínas completas, lípidos, etc.). Esto permitiría tener una representación más exacta ya que consideraría niveles de confinamiento y compartimentalización no contemplados en el modelo utilizado.

6.3.6. Aplicación de la biblioteca generada a un cálculo en MCNP

En esta sección se utilizó la biblioteca calculada con el objetivo de analizar su impacto en un cálculo con MCNP. En la Figura 6.12 se presentan los cálculos de flujo térmico realizados para un fantoma compuesto de tejido muscular con forma esférica de 7.75 cm de radio y fuente superficial. Estos cálculos se realizaron con biblioteca de hidrógeno en músculo y con biblioteca de hidrógeno en agua.

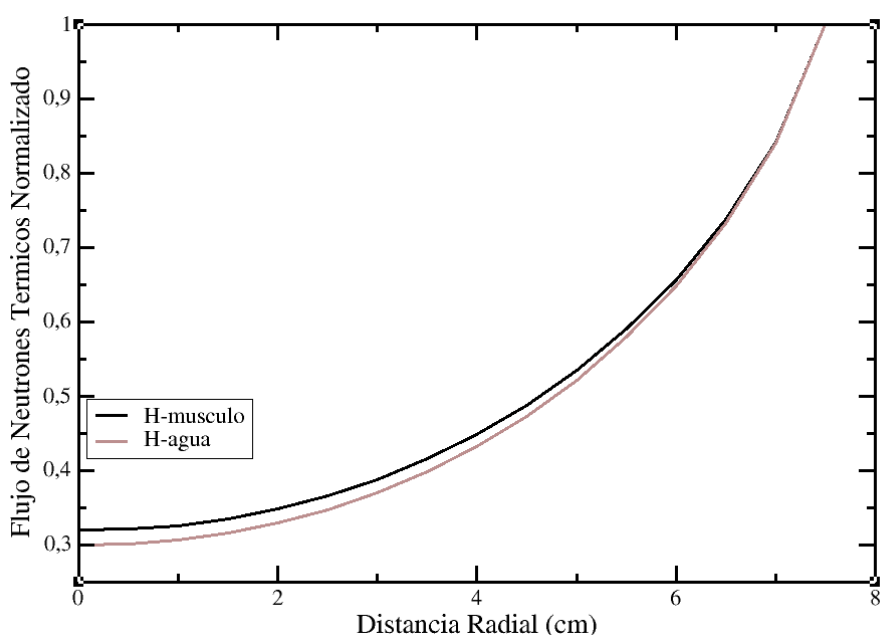


Figura 6.12: Flujo de neutrones térmicos normalizado calculado con biblioteca de agua y de músculo.

En la Figura 6.13 se presentan las diferencias relativas para los cálculos de la Figura 6.12.

6. Generación de secciones eficaces de scattering para líquidos orgánicos

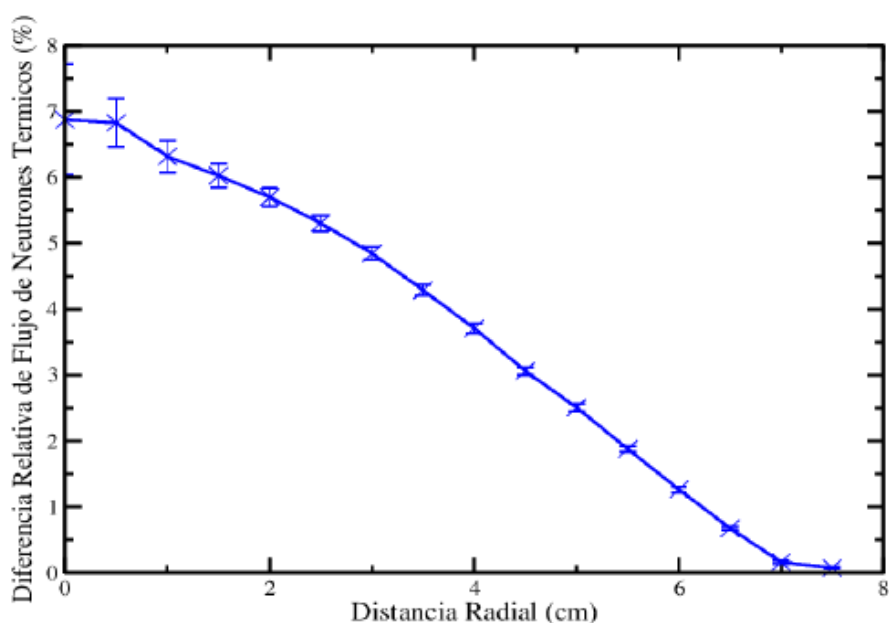


Figura 6.13: Diferencia relativa para los flujos de la Figura 6.12.

Las máximas diferencias de flujo térmico considerando las diferentes bibliotecas fueron del orden del 7% para la parte central de la esfera, donde la distancia de transporte de los neutrones era mayor (fuente superficial de neutrones). El orden de magnitud de estas diferencias coincidió con los resultados obtenidos previamente para los cálculos en perfiles lineales en fantasmas [69]. Si bien el péptido puede representar de una manera más adecuada la dinámica del tejido real que la biblioteca de hidrógeno en agua, se debe considerar que podrían existir mayores diferencias entre estos modelos y la realidad, ya que ambos tratamientos no contemplan todos los aspectos de la dinámica real del tejido (descritos en la sección 3.2).

Finalmente, se debe tener en cuenta que, todas las bibliotecas que se generen en estudios futuros requerirán de una validación mediante la realización de experimentos que permitan contrastar los resultados de los cálculos con datos experimentales. Uno de los experimentos potenciales sería el de n-TOF (neutron Time of Flight), que permite obtener la sección eficaz total de un isótopo para un intervalo de energía dado.

Conclusiones

Durante la planificación del tratamiento en BNCT es indispensable contar con datos nucleares confiables y completos de los tejidos presentes en el cuerpo humano. Ante la ausencia de las bibliotecas que representen las interacciones de scattering térmico en cada tejido orgánico, el objetivo de esta investigación fue estudiar el impacto de estas secciones eficaces en la dosimetría numérica y determinar una metodología que permita generarlas.

En primer lugar, se estudió la relevancia de los elementos que componen los tejidos orgánicos respecto del scattering térmico de neutrones. Para realizar esto, se definió como factor de mérito a la sección eficaz macroscópica de cada isótopo relativa a hidrógeno, para cada tejido orgánico de interés en BNCT. De este estudio se determinó que, desde el punto de vista del scattering térmico, el isótopo más relevante es el hidrógeno, presentando un ritmo de reacciones de scattering promedio dos órdenes de magnitud superior al de los demás isótopos (^{12}C , ^{14}N y ^{16}O). Además de este factor de mérito, se estudió la energía promedio transferida en las colisiones de scattering. Se observó que los neutrones pierden en promedio entre 3 y 4 veces más energía al interactuar con hidrógeno que con los demás isótopos considerados. Por todos estos motivos, en este trabajo se estudió el impacto del scattering térmico de neutrones en hidrógeno.

Según los aspectos teóricos de la teoría del scattering, se observó que el scattering de neutrones no sólo dependía de las propiedades nucleares de los elementos, sino también de las formas en las que estos se vinculaban para formar las moléculas y las estructuras de los tejidos. Por tal motivo, se estudiaron las principales moléculas y macromoléculas que componían los tejidos de interés en BNCT. Se observó que en los tejidos orgánicos existe

un altísimo grado de estructuración y compartimentalización, que afecta tanto a la dinámica de las macromoléculas como a las de las moléculas de agua. Estas estructuras deberán ser tenidas en cuenta a la hora de calcular la Ley de Scattering para los átomos de hidrógeno existentes en cualquier tejido orgánico.

Luego de analizar estos aspectos, se realizaron cálculos en fantomas y en casos reales de irradiación, con el objetivo de estudiar el impacto de las bibliotecas en los cálculos dosimétricos. Se consideraron cálculos que involucraron tejidos y órganos tales como: hígado, piel, músculo y tejido adiposo. En todos los casos estudiados se realizaron los cálculos de dosimetría actual considerando el tratamiento térmico de hidrógeno en agua, y luego, se repitieron los mismos cálculos considerando el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno. Este último presentaba en su estructura enlaces del tipo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, los cuales presentaban mayores similitudes con las macromoléculas, que los existentes en las moléculas de agua. Ambas secciones eficaces se encontraban validadas y disponibles en MCNP.

En el estudio de los cálculos volumétricos en casos reales de irradiación, se observó que las diferencias en los resultados de las dosis que se obtenían cuando se utilizaban los diferentes tratamientos térmicos no eran significativas (dosis medias menores al 1% en el caso del paciente en el reactor RA-6, y para el caso del hígado en el RA-3, sólo en un 4% del volumen, los valores de dosis presentaron entre un 2% y 3% de diferencia). Sin embargo, cuando se estudiaron los perfiles lineales en fantomas de tejido adiposo, existieron diferencias numéricamente significativas entre la utilización de ambos tratamientos térmicos (valores que llegaron al $(10 \pm 1)\%$). Las mayores diferencias se obtuvieron cuando la fuente de neutrones era de espectro térmico. Estas diferencias en flujos y dosis alcanzaron valores del orden del 10% a los 15 cm en profundidad en el fantoma. A medida que se aumentó la energía de las fuentes de neutrones, las diferencias disminuyeron. También se observó que para los casos de fuentes térmicas las diferencias máximas se dieron para las máximas profundidades, es decir, que tales diferencias se incrementaron con la distancia de transporte. Debido a que los neutrones térmicos se utilizan para tumores superficiales, las células normales (no tumorales) pueden encontrarse desde la superficie hasta profundidades de varios centímetros, como las

estudiadas en los perfiles lineales. Para calcular la dosis en tejido normal, se debe calcular el flujo a tales distancias.

Si bien en los cálculos dosimétricos actuales en BNCT existen otras fuentes de error con incertezas superiores a las encontradas en este trabajo, de estos estudios se desprende que un error sistemático no despreciable está involucrado cuando no se considera el tratamiento térmico adecuado para cada tejido orgánico. Las diferencias encontradas podrían incrementarse, ya que ni el agua ni el polietileno representan el tratamiento térmico del tejido real. Estos modelos no contemplan todos los niveles de estructura y compartimentalización que existen en un tejido real y que afectan la dinámica de las moléculas de agua y de las macromoléculas. Por otro lado, se debe tener en cuenta que esta tesis abarca hasta un aspecto básico de la dosimetría como es el cálculo de valores de dosis, pero no incluye abordajes más complejos ni el impacto en factores de mérito dosimétrico más integrales, tales como el Normal Tissue Complication Probability (NTCP), Tumor Control Probability (TCP), u otros (los cuales podrían abordarse en el futuro).

Luego de estos cálculos, se realizaron experimentos en diferentes facilidades de BNCT utilizando fantomas de agua y grasa comercial bovina. Se determinaron valores de flujo térmico mediante la técnica de análisis por activación neutrónica. Los resultados de los experimentos se compararon con cálculos utilizando diferentes bibliotecas para el scattering térmico. En el caso del reactor RA-6, no se observó diferencia significativa entre los resultados de los cálculos con biblioteca de hidrógeno en agua y de hidrógeno en polietileno. Esto se debió a la componente epitérmica presente en el haz (coincidente con los cálculos obtenidos en el capítulo 3). En el caso del reactor RA-3 se determinó la importancia de considerar el tratamiento térmico para el hidrógeno en los cálculos. En el caso de utilizar el modelo de gas libre, los valores calculados se apartaron de las mediciones, dando diferencias del orden del 35 %. Esta diferencia disminuyó considerablemente a valores menores al 13 % para el caso de considerar un tratamiento térmico para el hidrógeno. En el caso de ambas fuentes térmicas (reactores TRIGA y RA-3) se observó que los resultados de los cálculos eran más cercanos a los datos experimentales en el caso de utilizar el tratamiento térmico para hidrógeno en

polietileno. Esta tendencia se mantuvo cuando se variaron la composición y la densidad del material del fantoma. Esto se debió a las similitudes estructurales entre el polietileno y los lípidos que componen el tejido adiposo.

Con el objetivo de reducir la incertidumbre numérica sin hacer uso intensivo de los recursos computacionales, para los casos RA-3 y TRIGA, se utilizaron modelos simplificados de las columnas térmicas. Para ello, se realizaron las mediciones con el fantoma de agua (tratamiento térmico conocido) y se obtuvieron los factores de intensidad de las respectivas fuentes. Para el caso del experimento en el reactor RA-3, se realizaron los cálculos considerando la composición de grasa bovina obtenida de un análisis de ácidos grasos realizado por la empresa que comercializa tal grasa. Los resultados de estos cálculos presentaron menores diferencias con las mediciones que los demás resultados. Para esta composición, los cálculos presentaron un menor apartamiento de los datos medidos cuando se utilizó la biblioteca de hidrógeno en polietileno. Sin embargo, siguieron existiendo diferencias entre cálculos y experimentos que se podrían atribuir a las secciones eficaces de scattering térmico.

Debido a los resultados obtenidos en los estudios de impacto dosimétrico, y con el objetivo de mejorar la representación actual del scattering utilizando bibliotecas ya validadas y disponibles en MCNP, se implementó el método de los pseudo-materiales. Éste, permitió resolver el problema de considerar más de un tratamiento térmico para el caso del hidrógeno presente en un tejido orgánico. Se propuso considerar el tratamiento térmico de hidrógeno en agua para los átomos de hidrógeno ligados en agua y el tratamiento térmico de hidrógeno en polietileno para los átomos de hidrógeno ligados en macromoléculas. En el caso estudiado (hígado animal en la columna térmica del RA-3), se observaron diferencias máximas en la dosis boro y de neutrones del orden del 3.3%. Estas diferencias se dieron en aproximadamente el 1% de los valores calculados. Si bien este porcentaje fue bajo, las diferencias encontradas dieron lugar a la presencia de regiones en el fantoma en las cuales las diferencias entre utilizar el tratamiento térmico actual o pseudo-materiales, eran significativas (del orden del 3%). Este método es de fácil y rápida utilización y puede ser considerado en la dosimetría actual para obtener una representación más realista de la dinámica de los átomos

de hidrógeno presentes en las macromoléculas. Si bien en este caso se estudió el método de pseudo-materiales para el caso de hígado, este método puede ser utilizado en otros tejidos, considerando los porcentajes de moléculas de agua y macromoléculas que componen cada tejido.

Finalmente, se estudió una metodología alternativa para generar secciones eficaces para líquidos orgánicos de forma de obtener una representación del scattering térmico más realista que la ofrecida por el método de pseudo-materiales. Mediante el estudio de la dinámica molecular, se generaron los espectros de frecuencias para líquidos orgánicos tales como metano y etanol. Los resultados obtenidos mostraron un buen acuerdo con otros cálculos y experimentos ya existentes. Se planteó la utilización de esta técnica como herramienta para generar espectros de frecuencias de mezclas de un péptido y moléculas de agua, en diferentes proporciones. Con estos resultados y el código NJOY se generó una biblioteca para hidrógeno en tejido muscular, en formato ACE para MCNP. Esta biblioteca representó la sección eficaz de un único material neutrónicamente equivalente al tejido muscular para las interacciones de scattering. Esta biblioteca se utilizó para el caso del cálculo de un fantoma esférico en MCNP. Se compararon los resultados en el cálculo del flujo térmico de neutrones entre los casos de considerar la biblioteca de hidrógeno en agua (tratamiento actual) y de hidrógeno en músculo. Se observaron diferencias que llegaron a valores del 7%.

De lo expuesto anteriormente, se desprende que el scattering de neutrones térmicos en hidrógeno produce una fuente de error sistemático en los cálculos dosimétricos. Si bien estos errores pueden ser poco relevantes respecto a otros involucrados en la dosimetría actual en BNCT, debería considerarse el tratamiento térmico adecuado para los átomos de hidrógeno en cada tejido orgánico para reducir el error total en los cálculos. En este sentido, en primer lugar, se propone la implementación del método de pseudo-materiales utilizando bibliotecas ya validadas en MCNP y, en segundo lugar, se propone la utilización de bibliotecas generadas mediante la técnica GROMACS-NJOY. Más allá del código MCNP (seleccionado para realizar los cálculos), el trabajo y los avances realizados en esta tesis en el área de las bibliotecas de datos nucleares pueden ser aplicados a cualquier otro código Monte Carlo que se

utilice para realizar los cálculos del transporte de neutrones.

De las investigaciones realizadas, diferentes líneas de trabajo se desprenden para el futuro. En primer lugar, se plantea la continuidad del estudio de la dinámica molecular para el desarrollo de las secciones eficaces térmicas para hidrógeno en los diferentes tejidos y órganos de interés en BNCT. Se debería analizar la necesidad de incorporar aspectos cuánticos en las simulaciones, no considerados hasta el momento, y que podrían tener un impacto no despreciable en los modos vibracionales de mayor energía del hidrógeno, según se menciona en la bibliografía [67]. También, estos estudios, deberían considerar estructuras de macromoléculas mayores a las estudiadas en esta tesis (proteínas completas, lípidos, etc.). Esto permitiría incorporar en las simulaciones información sobre la compartimentalización y el nanoconfinamiento de las moléculas en los tejidos reales. Otra de las líneas de trabajo que se desprende de los avances y resultados obtenidos en esta tesis, está relacionada con la necesidad de validar experimentalmente las secciones eficaces que se generen. Debido a la variabilidad de la composición en los diferentes tejidos, más allá de los experimentos de impacto realizados en esta tesis, se deberían diseñar nuevos experimentos que permitan obtener información de las secciones eficaces calculadas. Estas líneas de trabajo tienen como objetivo final mejorar la representación actual del scattering térmico de neutrones en hidrógeno y reducir el error total en la dosimetría numérica en BNCT. Más allá de BNCT, estos estudios serán de utilidad para todas aquellas aplicaciones que involucren la interacción de los neutrones térmicos con los tejidos orgánicos.

Apéndice

A.1 Mediciones para el experimento del reactor RA-6

En la Figura 6.14 se presenta la Tabla de mediciones realizadas para el caso del reactor RA-6.

Prof. [cm]	ID	Masa [mgr]	Hora de Inicio	T Real (s)	T Vivo (s)	Dead Time	Fotón (KeV)	Area	
1	I	29,8	11/6/2014 15:01	366,44	351,38	1,043	846,764	21989	149
1	D	30,4	11/6/2014 15:27	353,92	337,72	1,048	846,764	23149	155
5	I	34,9	11/6/2014 12:53	607,96	586,48	1,037	846,764	30586	178
5	D	35,7	11/6/2014 12:38	529,22	510,88	1,036	846,764	26418	165
9	I	36	11/6/2014 12:09	1537,86	1520,42	1,011	846,764	24222	158
9	D	38,2	11/6/2014 11:24	2140	2110,08	1,014	846,764	38739	200

Figura 6.14: Tabla de mediciones realizadas para el caso del reactor RA-6.

Con estos datos y con las ecuaciones de activación se calcularon los valores presentados en el capítulo correspondiente.

A.2 Mediciones para el experimento del reactor RA-3

En la Figura 6.15 se presentan los valores del flujo de neutrones obtenidos considerando Au y Cu en el fantoma de agua. Para el procesamiento de los datos, se promediaron estos valores y se compararon con el valor de flujo calculado con MCNP.

AGUA			núcleo †		
SPND A0 castillo [pA]	9,87 ±0,02		W35	W33	5
SPND A1 castillo [pA]	9,79 ±0,01				1 cm
Flujo th con A0 [nv]	4,84E+09 ±4E+08				
Flujo th con A1 [nv]	4,81E+09 ±4E+08				
Potencia (por N16) [MW]	7,93 ±0,06				
Tiempo irradiación [min]	30				
Flujos térmicos a partir de activación alambres (incerteza ±3%)					
	Au	Cu	Au/Cu		
	nv	nv			
W35	8,53E+09	8,40E+09	102%		
W33	8,42E+09	8,48E+09	99%		
W29	3,16E+09	3,12E+09	101%		
W3	3,14E+09	3,08E+09	102%		
W34	3,06E+09	3,00E+09	102%		
W28	2,97E+09	2,97E+09	100%		

Figura 6.15: Valores del flujo de neutrones para el fantoma de agua en el reactor RA-3.

En la Figura 6.16 se presentan los valores del flujo de neutrones obtenidos considerando Au y Cu en el fantoma de grasa.

	GRASA		núcleo †	
SPND A0 castillo [pA]	9,80	±0,02		
SPND A1 castillo [pA]	9,81	±0,01		
Flujo th con A0 [nv]	4,81E+09	±4E+08		
Flujo th con A1 [nv]	4,82E+09	±4E+08		
Potencia (por N16) [MW]	7,92	±0,06		
Tiempo irradiación [min]	30			
Flujos térmicos a partir de activación alambres (incerteza ±3%)				
	Au nv	Cu nv	Au/Cu	
W40	8,57E+09	8,65E+09	99%	
W1	8,58E+09	8,56E+09	100%	
W7	3,03E+09	3,01E+09	100%	
W27	2,81E+09	2,84E+09	99%	
W14	2,83E+09	2,82E+09	100%	
W13	2,78E+09	2,71E+09	102%	

Figura 6.16: Valores del flujo de neutrones para el fantoma de grasa en el reactor RA-3.

A.3 Mediciones para el experimento del reactor TRIGA

En la Figura 6.17 se presenta la Tabla de mediciones realizada para el caso del reactor TRIGA con el fantoma de agua.

Foil ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mass (g)	0,00444	0,005075	0,004075	0,004701	0,00451	0,004931	0,00421	0,004467	0,00444
Ta (sec)	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900
Total Tw (s)	77374	95143	82623	95295	82250	95520	81743	95763	81195
Live Tc (s)	173,54	68,36	242,16	154,46	272,66	185,92	350,98	237,92	454,64
Real Tc (s)	174,46	68,36	242,16	154,46	272,66	185,92	350,98	237,92	454,64
Peak Net Counts	45162	11564	29659	14258	24068	12117	20594	10539	22255
Sigma (Abs)	224	112	183	128	165	119	196	108	161
Foil ID	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mass (g)	0,0045	0,00476	0,00449	0,00451	0,004119	0,005	0,004632	0,00454	0,004276
T irradiacion (s)	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900	9900
Total Tw (s)	96112	80651	96442	80063	96845	79504	98372	78562	97857
Live Tc (s)	275,04	459,2	338,14	501,78	371,86	419,2	412,5	545,24	453,94
Real Tc (s)	275,04	459,2	338,14	501,78	371,86	419,2	412,5	545,24	453,94
Peak Net Counts	10341	21022	10492	19614	10174	16569	10805	18235	10256
Sigma (Abs)	109	158	110	150	108	138	116	148	114
Foil ID	19	20							
Mass (g)	0,00487	0,004305							
Ta (sec)	9900	9900							
Total Tw (s)	77958	161430							
Live Tc (s)	300,78	1218,3							
Real Tc (s)	300,78	1218,3							
Peak Net Counts	10329	10113							
Sigma (Abs)	109	114							

Figura 6.17: Tabla de mediciones realizada para el caso del reactor TRIGA con el fantoma de agua.

En la Figura 6.18 se presenta la Tabla de mediciones realizada para el caso del reactor TRIGA con el fantoma de grasa.

Foil ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mass (g)	0,00421	0,004758	0,004551	0,004322	0,004946	0,004382	0,004482	0,004565	0,004678
Ta (sec)	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600
Total Tw (s)	150667	78543	151320	79740	152168	82557	153236	81778	154848
Live Tc (s)	461,28	203	804,88	351	979,16	455,3	1458,36	718,58	1876,5
Real Tc (s)	461,28	203	804,88	351	979,16	455,3	1458,36	718,58	1876,5
Peak Net Counts	10701	12634	12375	12037	10231	10233	10891	12454	10105
Sigma (Abs)	114	112	128	119	119	111	115	127	118
Foil ID	10	12	14	16	18				
Mass (g)	0,0045	0,004648	0,004755	0,004688	0,004812				
Ta (sec)	3600	3600	3600	3600	3600				
Total Tw (s)	81009	80153	78808	77558	76466				
Live Tc (s)	700,72	792,16	866,74	904	997,66				
Real Tc (s)	700,72	792,16	866,74	904	997,66				
Peak Net Counts	10381	10768	11024	10399	11279				
Sigma (Abs)	119	121	121	121	120				

Figura 6.18: Tabla de mediciones realizada para el caso del reactor TRIGA con el fantoma de grasa.

Con estos datos y con las ecuaciones de activación se calcularon los valores presentados en el capítulo correspondiente.

Referencias

- [1] D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A. Mark and H. Berendsen, GROMACS: fast, flexible and free, *Journal of computational chemistry*, 26, 1701-1718, 2005.
- [2] R. E. MacFarlane and D. W. Muir, NJOY Nuclear Data Processing System, Los Alamos National Laboratory, New Mexico, USA, 1994.
- [3] D. Pelowitz, MCNP6 User's Manual, Version 1.0, LA-CP-13-00634, Rev. 0, Los Alamos National Laboratory, New Mexico, USA, 2013.
- [4] R. J. Barth, A critical assessment of boron neutron capture therapy: an overview, Department of Pathology, The Ohio State University, Columbus, OH, USA, *Journal of Neuro Oncology* 62, 1–5, 2003.
- [5] R. J. Barth, A.H. Soloway, and R. G. Fairchild, Boron Neutron Capture Therapy of Cancer, The Ohio State University, Columbus, USA, *Cancer Research*, 50, 1061-1070, 1990.
- [6] Rogus et al., Mixed field dosimetry of neutron beams for Boron Neutron Capture Therapy at the Massachusetts Institute of Technology, *Cancer Neutron Capture Therapy*, Edited by Mishima, Plenum Press, 457-466, 1996.
- [7] R. J. Barth, M. G. Vicente, O. K. Harling, W. S. Kiger, K. J. Riley, P. J. Binns, F. M. Wagner, M. Suzuki, T. Aihara, I. Kato, S. Kawabata, Current status of

boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer, *Radiation Oncology* 7-146, 2012.

- [8] H. J. Taylor, M. Goldhaber, Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion, *Nature* 135-341, 1935.
- [9] G.L. Locher, Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons, *Radium Therapy*, 36, 1-13, 1936.
- [10] D. N. Slatkin, A History of Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumours, *Brain*, 114, 1609-1629, 1991.
- [11] H. Hatanaka et al, Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas - a comparison with conventional chemo-immuno-radiotherapy, in *Boron-Neutron Capture Therapy for tumours*, Ed. H.Hatanaka, Niigata, Japan: Nishimura, 1986.
- [12] Y. Mishima, M. Ichihashi, S. Hatta, C. Honda, K. Yamamura, T. Nakagawa, New thermal neutron capture therapy for malignant melanoma: melanogenesis-seeking ^{10}B molecule - melanoma cell interaction from in vitro to first clinical trial, *Pigment Cell*, 2, 226–234, 1989.
- [13] A. D. Chanana, J. Capala, M. Chadha, J. A. Coderre, A. Z. Diaz, E. H. Elowitz, J. Iwai, D. D. Joel, H. B. Liu, R. Ma, N. Pendzick, N. S. Peress, M. S. Shady, D. N. Slatkin, G. W. Tyson, L. Wielopolski, Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies, *Neurosurgery* 44(6), 1182-1192, 1999.
- [14] P. M. Busse, O. K. Harling, M. R. Palmer, W. S. Kiger, J. Kaplan, I. Kaplan, C. F. Chuang, J. T. Goorley, K. J. Riley, T. H. Newton, G. A. Santa Cruz, X. Lu, R. G. Zamenhof. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease, *Neuro-Oncol* 62, 111-121, 2003.

- [15] A. Z. Diaz, Assessment of the results from the Phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from a clinicians point of view, *Neuro-Oncol* 62, 101-109, 2003.
- [16] S. González et al, First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome, *Appl Radiat Isot*, 61(5), 1101-5, 2004.
- [17] L. Kankaanranta, T. Seppala, H. Koivunoro, K. Saarilahti, T. Atula, J. Collan, E. Salli, M. Kortensniemi, J. Uusi-Simola, P. Valimaki, A. Mäkitie, M. Seppanen, H. Minn, H. Revitzer, M. Kouri, P. Kotiluoto, T. Seren, I. Auterinen, S. Savolainen, H. Joensuu, Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1), 67-75, 2012.
- [18] L. W. Wang et al., BNCT for locally recurrent head and neck cancer: preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor, *Appl Radiat Isot* 69(12), 1803-6, 2011.
- [19] A. Zonta, T. Pinelli, U. Prati, L. Roveda, C. Ferrari, A. M. Clerici, C. Zonta, G. Mazzini, P. Dionigi, S. Altieri, S. Bortolussi, P. Bruschi, F. Fossati, Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: What was learned and what is still to be learned, *Applied Radiation and Isotopes* 67, S67-S75, 2009.
- [20] M. Gadan, V. Crawley, S. Thorp, M. Miller, Preliminary liver dose estimation in the new facility for biomedical applications at the RA-3 reactor, *Applied Radiation and Isotopes* 67, S206-S209, 2009.
- [21] R. Farías et al., Toward a clinical application of ex situ boron neutron capture therapy for lung tumors at the RA-3 reactor in Argentina, *Med Phys.*, 42(7):4161-73, 2015.

- [22] G. Santa Cruz, Reporte General Proyecto BNCT año 2014. Dpto. Coordinación BNCT, Química Nuclear y Ciencias de la Salud, GAATEN, CNEA, 2014.
- [23] F. Sporleder, Extension de la dosimetría del haz clínico de la facilidad de BNCT del reactor RA-6, Instituto Balseiro, CNEA, 2005.
- [24] IAEA website: <https://nucleus.iaea.org/RRDB/Content/Util/BNCT.aspx>
- [25] O. K. Harling, Fission reactor based epithermal neutron irradiation facilities for routine clinical application in BNCT - Hatanaka memorial lecture, Appl Radiat Isot 67, S7-11, 2009.
- [26] J. R. Lamarsh, A. J. Baratta, Introduction to Nuclear Engineering, Third Edition, Prentice Hall, 2001.
- [27] J. J. Duderstadt, L. J. Hamilton, Nuclear Reactors Analysis, Wiley, 1976.
- [28] K. O. Ott, W. A. Bezella, Introductory Nuclear Reactor Statics, American Nuclear Society, 1983.
- [29] G. J. Hine, G. L. Brownell, Radiation Dosimetry, Elsevier, 2013.
- [30] I. Sheino, V. Khokhlov, K. Zaitsev, Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy, Institute of Biophysics, Moscow, 2004.
- [31] J. T. Goorley, W. S. Kiger III, R. G. Zamenhof, Reference Dosimetry Calculations for Neutron Capture Therapy with Comparison of Analytical and Voxel Models, Nuclear Reactor Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Medical Physics, 29, 145-156, 2002.
- [32] S. Gonzáles, G. Santa Cruz, The photon-isoeffective dose in boron neutron capture therapy, Radiation Research 178, 609-621, 2012.

- [33] A. F. Bielajew, Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport, University of Michigan, Department of Nuclear Engineering and Radiological Sciences, 2000.
- [34] K. H. Beckurts and K. Wirtz, Neutron Physics, Springer-Verlag, 1964.
- [35] G. L. Squires, Introduction to the theory of thermal neutron scattering, 1st Edition, Dover Publications, 1997.
- [36] D. E. Parks, M. S. Nelkin, J. R. Beyster, and N. F. Wikner. Slow Neutron Scattering and Thermalization. W. A. Benjamin, 1970.
- [37] R. E. MacFarlane, New thermal neutron scattering files for ENDF/B-VI (Release 2), Los Alamos National Laboratory, 1994.
- [38] M. P. Allen, Introduction to Molecular Dynamics Simulation, Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins, Lecture Notes, 23, 1-28, 2004.
- [39] J. I. Marquez Damian, D. Malaspina, J. R. Granada, Vibrational spectra of light and heavy water with application to neutron cross section calculations, The Journal of Chemical Physics, 139 (2), 024504, 2013.
- [40] W. L. Jorgensen, J. Tirado Rives, The OPLS potencial Function for proteins. Energy Minimization for Crystals of Cyclic Peptides and Crabim, Journal of the American Nuclear Society, 110, 6, 1988.
- [41] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado Rives, Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids, Journal of the American Nuclear Society, 118, 11225-11236, 1996.

- [42] ICRU 44, Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurements, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1989.
- [43] A. Blanco, Química Biológica, El Ateneo, 2006.
- [44] I. Michalarias, X. Gaa, R. C. Ford, Jichen Li, "Recent progress on our understanding of water around biomolecules", Journal of Molecular Liquids, 117. (2005) 107-116.
- [45] E. E. Lampi, G. D. Freier, and J. H. Williams, The Total Scattering Cross Section of Neutrons by Hydrogen and Carbon, Phys. Rev. 80, 853, 1990.
- [46] V. F. Sears, Neutron News, 3, 29-37, 1992.
- [47] I. Auterinen, T. Sere, K. Anttila, A. Kosunen and S. Savolainen, Measurement of free beam neutron spectra at eight BNCT facilities worldwide, Applied Radiation and Isotopes, 61, 1021-1026, 2004.
- [48] M. Szejnberg and M. Miller, Controlled nuclear fusion for neutron generation: development in CNEA of a facility, Proceedings of AATN 2014, Argentine Association for Nuclear Technology, Buenos Aires, Argentina, 2014.
- [49] M. Gadan et al., Computational dosimetry evaluation for the new proposal of BNCT treatment of multiple liver metastases at the RA-3 reactor, 15 ICNCT, Japón, 2012.
- [50] M. Casal, S. González y G. Santa Cruz. Reporte Final, Paciente Número 7, 2007.
- [51] A. Beceiro, Análisis de diferentes formas de cálculo de dosis en terapias por captura neutrónica utilizando MCNP. Tesis de Especialización, Instituto Dan Beninson, UNSAM, 2014.

- [52] Facilidad Argentina para BNCT: <http://www.cab.cnea.gov.ar/index.php/proyectos/bnct>.
- [53] S. Bazzana, Desarrollo, análisis y evaluación de experimentos neutrónicos en el RA-6, Tesis de maestría, Instituto Balseiro, 2012.
- [54] J. M. Longhino, H. R. Blaumann, Current status of the RA-6 BNCT facility. In: Liberman, S., Kreiner, A., (Eds.), *New Challenges in Neutron Capture Therapy. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy*. Buenos Aires, Argentina, pp. 391–394, 2010.
- [55] E. Pozzi, Diseño y caracterización de un nuevo blindaje neutrónico para la aplicación de BNCT en un modelo experimental de cáncer bucal en el reactor RA-3, Trabajo final de la Carrera de Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares, Instituto Dan Beninson, UNSAM, 2012.
- [56] M. Miller, J. Quintana, J. Ojeda, S. Langan, S. Thorp, E. Pozzi, M. Szejnberg, G. Estryk, R. Nosal, E. Saire, H. Agrazar, F. Graiño, New irradiation facility for biomedical applications at the RA-3 reactor thermal column, *Appl Radiat Isot* 67, S226-229, 2009.
- [57] NIST website, <https://physics.nist.gov/>.
- [58] F. Cingoli, N. Genova, TRIGA MARK II Reactos at L.E.N.A operation and security, University of Pavia, LENA, Laboratory of Applied Nuclear Energy, University of Pavia, Italy, 2015.
- [59] D. Alloni, M. Prata, Neutron facilities and main activities, Laboratory of Applied Nuclear Energy, University of Pavia.
- [60] N. Protti, S. Bortolussi, M. Prata, P. Bruschi, S. Altieri, D. W. Nigg, Neutron Spectrometry for the University of Pavia TRIGA Thermal Neutron Source Facility, *Transactions of the American Nuclear Society*, 107, San Diego, California, November 11–15, 2012.

- [61] J. Conlin, D. Parsons, S. Gardiner, M. Gray, A. Kahler, M. Beth Lee and M. White, Verification and Validation of the ENDF/B-VII.1–Based Continuous-Energy Data Tables for MCNP6, *Journal Nuclear Technology*, vol. 188, pages 218-227, 2014.
- [62] J. I. Marquez Damian, *Dispersión de neutrones térmicos en iones H+ en soluciones ácidas acuosas*, ITE-EN-GIN-FN-002, CNEA.
- [63] Pub Chem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methanesection>
- [64] Sitio oficial del programa: <http://avogadro.cc/>
- [65] Pub Chem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethanol>
- [66] J. Dawidowski, J.R. Granada, J.J. Blostein, Neutron total cross-sections of normal and deuterated ethanol in the thermal and epithermal energy ranges, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 168, 462-466, 2000.
- [67] M. Abraham, B. Hess, D. van der Spoel and E. Lindahl, *GROMACS Reference Manual*, The GROMACS development teams at the Royal Institute of Technology and Uppsala University, Sweden, 2016.
- [68] R. L. Ramos, F. Cantargi, J. I. Marquez Damian, M. Szejnberg, Study of thermal scattering nuclear data for organic tissues through molecular dynamic, *The European Physical Journal Conferences* 146:13008, 2017.
- [69] R. L. Ramos, M. L. Szejnberg, F. Cantargi, Bioneutronics: Thermal scattering in organics tissues and its impact on BNCT dosimetry, *Applied Radiation and Isotopes*, 104, 55-59, 2015.

Publicaciones y Premios

Publicaciones con referato:

- R. Ramos, F. Cantargi, J. Marquez Damian, M. Szejnberg. Study of thermal scattering nuclear data for organic tissues through molecular dynamic. The European Physical Journal Conferences 146:13008, 2017.
- R. Ramos, M. Szejnberg, F. Cantargi. Bioneutronics: thermal scattering in organic tissues and its impact on BNCT dosimetry. Applied Radiation and Isotopes 104 55-59, 2015.

Proceedings en conferencias nacionales:

- R. Ramos, M. Szejnberg, F. Cantargi. Estudio de Secciones Eficaces de Scattering Térmico para tejidos orgánicos. XLI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Tecnología Nuclear, Buenos Aires, Argentina, 2015.
- R. Ramos, M. Szejnberg, F. Cantargi. Bioneutrónica: necesidad de cálculo de secciones eficaces de scattering térmicas para tejidos orgánicos. XL Reunión Anual de la Asociación Argentina de Tecnología Nuclear, Buenos Aires, Argentina, 2014.

Resúmenes en conferencias internacionales:

- R. Ramos, F. Cantargi, M. Szejnberg. Thermal scattering libraries in neutron transport for BNCT dosimetry. IX Young International Congress on Neutron Capture Therapy, Kyoto, Japan, 2017.

- R. Ramos, F. Cantargi, J.I. Marquez Damian, M. Szejnberg. Study of thermal scattering nuclear data for organic tissues through molecular dynamic. International conference on nuclear data for science and technology, Bruges, Belgium, 2016.
- R. Ramos, S. Bortolussi, N. Protti, S. Altieri, M. Prata, S. Thorp, P. Curotto, E. Pozzi, E. Boggio, J. Longhino, F. Cantargi, M. Szejnberg. Thermal scattering libraries and their impact on neutron transport for BNCT dosimetry: experimental assessments. 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, Missouri, United States, 2016.
- R. Ramos, F. Cantargi, M. Szejnberg. Study of thermal scattering nuclear data for dosimetry calculations. VIII Young International Congress on Neutron Capture Therapy, Pavia, Italy, 2015.
- R. Ramos, M. Szejnberg, F. Cantargi. Bioneutronics: thermal scattering in organic tissues and its impact on BNCT dosimetry. 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, Helsinki, Finland, 2014.

Tesis de posgrado dirigidas:

- S. Mildemberger: Análisis de métodos de reducción de varianza y factores de dosis aplicados a cálculos de blindajes mediante el método Monte Carlo. Instituto Dan Beninson, Universidad Nacional de San Martín. Carrera de Especialización en Reactores Nucleares y su Ciclo de Combustible, 2017.
- A. Beceyro: Análisis de diferentes formas de cálculo de dosis en terapias por captura neutrónica utilizando MCNP. Instituto Dan Beninson, Universidad Nacional de San Martín. Carrera de Especialización en Reactores Nucleares y su Ciclo de Combustible, 2014.

Becas y Premios obtenidos

- *Best Presentation Award*, IX International Young Congress on BNCT, Kyoto, Japón, 2017.

- *First Kent Riley Award*, VIII International Young Congress on BNCT, Pavia, Italia, 2015.
- *Travel Grant* to attend to the VIII International Young Congress on BNCT, Pavia, Italia, 2015.
- *IAEA Fellowship* to attend to the Workshop on Nuclear Data for Neutron Dosimetry and Analytical Methods by Applying Research Reactors, ICTP, Trieste, Italia, 2015.
- *Ralph Fairchild Award* to young scientist for making significant contributions to the development of Neutron Capture Therapy, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, Helsinki, Finlandia, 2014.

Glosario

- **Absorción, reacción nuclear de:** reacción entre un neutrón y un núcleo en la cual el neutrón desaparece del sistema dando lugar a la aparición de otras partículas.
- **Acelerador de partículas:** generador eléctrico de radiación en el cual se aumenta la velocidad de un haz de partículas cargadas (electrones, protones, etc.). Según el tipo de aceleración se dividen en aceleradores circulares (betatrones, ciclotrones, etc.) o lineales (linacs). En radioterapia las partículas cargadas pueden ser utilizadas directamente (electroterapia, terapia de protones, etc.) o por intermedio de un blanco que, al recibir el haz de partículas, emite rayos X de alta energía (más de 5 MeV) o neutrones.
- **Activación:** mecanismo por el cual un átomo que no es radiactivo se convierte en otro que lo es al someterse a un proceso de irradiación con neutrones o partículas cargadas.
- **Becquerel (Bq):** unidad de la actividad; es la actividad de una cierta cantidad de material radiactivo que sufre una desintegración atómica espontánea cada segundo.
- **Biblioteca de datos nucleares:** archivo con formato específico en el que se encuentra la información de la interacción de una partícula con un isótopo determinado.
- **BNCT (Boron Neutron Capture Therapy):** terapia experimental para el tratamiento de tumores malignos basada en la reacción nuclear que ocurre cuando un isótopo estable del boro 10 es irradiado con neutrones térmicos.
- **Captura, reacción nuclear de:** reacción entre un neutrón y un núcleo en la cual el neutrón desaparece del sistema dando lugar a la aparición de un rayo γ .

- **Detector de radiaciones:** instrumento que mide un campo de radiación o la cantidad de material radiactivo en una muestra o en una superficie.
- **Dinámica molecular, simulación de:** técnica de cálculo molecular computacional que permite analizar el comportamiento o evolución de un sistema (físico, químico o biológico) a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos que lo conforman mediante las ecuaciones del movimiento de Newton.
- **Dosis absorbida:** representa el valor medio de la energía impartida por unidad de masa en un dado volumen de control.
- **Dosis equivalente:** es el producto de la dosis absorbida por un factor de ponderación que refleja la capacidad del tipo particular de radiación para provocar daño.
- **Espectro de frecuencias:** espectro que contiene los modos vibracionales de los isótopos presentes en un sistema determinado. Estos pueden estar relacionados con vibraciones o rotaciones de las moléculas individuales, o con movimientos colectivos.
- **Fantoma:** aparato o elemento utilizado para la irradiación y que contiene en su interior materiales de características similares a los del organismo que se quiere estudiar.
- **Facilidad de irradiación:** Instalación utilizada para realizar las irradiaciones.
- **Fisión nuclear, reacción de:** reacción nuclear en la que tiene lugar la ruptura de un núcleo pesado, generalmente en dos fragmentos cuyo tamaño son del mismo orden de magnitud, y en la cual se emiten neutrones y se libera gran cantidad de energía.
- **Fuente radiactiva:** material o sustancia que emite radiación ionizante.
- **Fusión nuclear, reacción de:** reacción entre núcleos de átomos ligeros que conduce a la formación de un núcleo más pesado que los iniciales, acompañada de la emisión de partículas elementales y de energía.
- **Gray (Gy):** unidad de la dosis absorbida en el Sistema Internacional de Unidades; es igual a un julio por kilogramo (J/kg).

- **GROMACS:** herramienta de simulación para el cálculo mediante la técnica de dinámica molecular.
- **Haz de radiación:** radiación que pasa a través de una ventana, abertura u otro dispositivo de colimación de una fuente de radiación ionizante.
- **LET, Lineal Energy Transfer:** es la cantidad de energía media que una radiación imparte al medio por unidad de longitud.
- **Lípido:** sustancia orgánica formada por ácidos grasos unidos a otros cuerpos, insoluble en agua y soluble en ciertos compuestos orgánicos.
- **MCNP, Monte Carlo N-Particle:** es un programa de transporte de partículas que permite realizar una descripción completa de la geometría de un sistema, usa secciones eficaces continuas en energía, tiene dependencia temporal y puede realizar cálculos acoplados de neutrones, radiación gama y electrones.
- **Neutrón epitérmico:** neutrón cuya energía se encuentra entre 0.5 eV y 10 KeV.
- **Neutrón rápido:** neutrón de energía mayor a 10 KeV.
- **Neutrón térmico:** neutrón de energía menor a 0.5 eV.
- **NJOY Nuclear Data System:** es un sistema de procesamiento de datos nucleares con formato ENDF (Evaluated Nuclear Data Files) que se utiliza para producir bibliotecas con diferentes formatos de acuerdo a su futura aplicación.
- **Preudo-materiales:** método que permite aplicar dos o más tratamientos térmicos diferentes a un mismo isótopo.
- **Péptido:** tipo de molécula orgánica formada por la unión de un número menor a 50 aminoácidos (aproximadamente) mediante enlaces peptídicos.
- **Proteína:** tipo de molécula orgánica formada por la unión de un número mayor a 50 aminoácidos (aproximadamente) mediante enlaces peptídicos.

- **Reactor nuclear:** instalación en la que puede iniciarse, mantenerse y controlarse una reacción nuclear en cadena. Está formado por el combustible, el refrigerante, los elementos de control, materiales estructurales y moderador (en el caso de los reactores "térmicos").
- **Sección eficaz microscópica para neutrones:** propiedad de los núcleos atómicos para las interacciones con neutrones relacionada con la probabilidad de ocurrencia de una dada reacción nuclear. Se puede interpretar como el área efectiva que presenta cada isótopo para la interacción con neutrones.
- **Scattering (dispersión), reacción nuclear de:** reacción entre un neutrón y un núcleo en la cual el neutrón sigue permaneciendo libre luego de la reacción.

Agradecimientos

Al Instituto Dan Beninson y a sus autoridades por permitirme realizar esta carrera.

A la UNSAM y a la CNEA.

A las autoridades del Doctorado en Tecnología Nuclear del IDB.

A mi directora Florencia.

A mi codirector Manuel.

Al grupo de BNCT perteneciente a la CNEA y a sus autoridades.

Al grupo de Física de Neutrones del CAB y a sus autoridades.

Al grupo de Instrumentación y Dosimetría del CAE y a sus autoridades.

Al grupo de BNCT del INFN de Pavia, Italia.

A la gente del reactor RA-3, del RA-6 y del reactor TRIGA de Pavia.

A mis compañeros del grupo de trabajo de BNCT del CAC, del CAE y del CAB.

A mis compañeros del IDB, especialmente a Ana María.

A mis compañeros de constituyentes, especialmente a Santi y a Luis.

A mis amigos.

A mi familia, especialmente a Diego y a Lady.

Y a todos los que de una manera directa o indirecta me acompañaron en este proceso.