

**Aplicaciones de aceleradores a la terapia por
captura neutrónica en boro BNCT (Boron
Neutron Capture Therapy) (*)**

por Lic. Alejandro Alfredo Burlon

Director

**Dr. Andrés Juan Kreiner
Dr. Mario Ernesto Debray**

**(*) Tesis para optar al título de *Doctor en Ciencia y Tecnología*
(Mención Física)**

República Argentina

2001

RESUMEN

La presente tesis se desarrolló en el marco de la aplicación de aceleradores de partículas a la implementación de la terapia para el tratamiento de tumores por captura neutrónica en boro [reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha\gamma)^7\text{Li}$] conocida como BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*). Esta terapia estuvo históricamente vinculada a los reactores nucleares en su función de generadores de neutrones. En los últimos años, sin embargo tuvo un fuerte impulso la idea de que si la BNCT se convirtiese en una técnica aceptada sería necesario contar con fuentes neutrónicas basadas en aceleradores de partículas. Esto se debe, entre otras razones, a su menor costo, mayor facilidad de operación y a la larga tradición de presencia de aceleradores en hospitales. Existen varias reacciones nucleares aplicables a la producción de neutrones para BNCT. En este trabajo se ensayaron dos de ellas: $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ y $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$. La primera se ensayó en el acelerador electrostático tipo tandem TANDAR de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Si bien este acelerador no está diseñado de acuerdo a los requerimientos para BNCT, permite encarar estudios de factibilidad en este contexto. La segunda reacción se ensayó en el acelerador electrostático tandem del Laboratory for Accelerator Beam Applications (LABA) dependiente del Massachusetts Institute of Technology (MIT) que está diseñado para estudios de BNCT con aceleradores. En ambos casos se realizaron determinaciones dosimétricas en modelos que simulaban cabezas humanas (fantomas) aplicando diversas técnicas de medición. En el caso de la reacción $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$, además se estudió la producción de neutrones mediante la detección de la radiación electromagnética asociada a la captura de neutrones en ^{10}B . En todos los casos los resultados fueron simulados mediante el código Monte Carlo de transporte de neutrones y fotones conocido como MCNP (Monte Carlo Neutron & Photon). Este programa es una herramienta de mucha utilidad en el diseño y optimización de un blanco de producción de neutrones. En esta tesis se realizó, además, un estudio de distintos diseños de blancos de producción sobre la base de simulaciones con MCNP.

El desarrollo de esta terapia requiere además de técnicas para detectar boro en muestras biológicas al nivel de algunas pocas partes por millón (ppm), a fin de estudiar las propiedades de localización y concentración selectiva de los distintos compuestos de boro propuestos. Por tal motivo otro de los temas investigados en esta tesis fue la aplicación de la técnica PIGE (siglas de Particle Induced Gamma Emission) para detectar trazas de boro en muestras biológicas.

A G R A D E C I M I E N T O S

Esta tesis no hubiera sido posible sin el empuje y la colaboración de mucha gente a la que quiero agradecer en este espacio:

A mis directores, los Doctores Andrés J. Kreiner y Mario E. Debray, por su guía permanente en este trabajo y por darme la oportunidad de hacerlo,

A los integrantes del grupo de Espectroscopía Nuclear del Departamento de Física de la CNEA, Pablo Stoliar, Cacho Somacal, José María Kesque, Mónica Vázquez, Chana Ozafrán, Jorge y Miguel Davidson, Juan Schuff, María E. Caraballo, Fabián Naab, Gad Levinton, por su colaboración en distintos aspectos de la tesis y por su amistad,

Al personal de los laboratorios de apoyo, talleres y operadores del acelerador TANDAR y fuente de iones, sin cuyo aporte no se habría concretado la parte experimental de esta tesis,

A Daniel Minsky por sus aportes en el tratamiento de los datos,

A Francisco Leszczynski (del CAB-CNEA) por su asesoramiento en materia de las simulaciones Monte Carlo,

A todo el personal del Departamento de Física,

.....

Finalmente, quiero dedicar este trabajo a mi padre, Alfredo y a la memoria de mi madre, Emma, que siempre me acompaña.

INDICE

Capítulo I: Conceptos preliminares.

I.1 Reseña Histórica.....	p 1
I.2 La captura neutrónica en boro.....	p 3
I.3 Aspectos dosimétricos.....	p 7
I.4 BNCT basado en aceleradores.....	p 11

Capítulo II: Detección de ^{10}B .

II.1 Introducción.....	p 14
II.2 Detección de ^{10}B utilizando P.I.G.E.....	p 14
II.3 Desarrollo experimental.....	p 15
II.4 Resultados.....	p 17
II.5 Conclusiones.....	p 20

Capítulo III: Estudios de aplicabilidad de la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ como fuente de neutrones para BNCT.

III.1 Introducción.....	p 22
III.2 La reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$	p 23
III.3 Materiales.....	p 27
III.4 Métodos experimentales.....	p 29
III.5 Cálculo de dosis.....	p 33
III.6 Simulaciones con el método Monte Carlo.....	p 36
III.7 Resultados.....	p 37
III.8 Conclusiones.....	p 40

Capítulo IV: Producción de neutrones vía la reacción $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ en el acelerador TANDAR.

IV.1 Introducción.....	p 41
IV.2 La reacción $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$	p 42
IV.3 Primeros ensayos de producción de neutrones en el acelerador TANDAR.....	p 44
IV.4 Irradiación de un fantoma de cabeza.....	p 49
A) Materiales.....	p 49
B1) Detección de la producción de neutrones. Método.....	p 50
B2) Detección de la producción de neutrones. Resultados.....	p 52
C1) Caracterización del flujo térmico. Método de activación.....	p 61
C2) Caracterización del flujo térmico. Resultados.....	p 62
D) Conclusiones.....	p 64

Capítulo V: Diseño de un blanco de producción de neutrones a partir de la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$.

V.1 Introducción.....	p 66
V.2 Moderadores y reflector.....	p 66
V.3 Simulaciones con MCNP.....	p 67
V.4 Resultados.....	p 72
V.5 Discusión y conclusiones.....	p 90
Resultados más importantes y conclusiones.....	p 106
Apéndice 1.....	p 111
Apéndice 2.....	p 116
Apéndice 3.....	p 122
Apéndice 4.....	p 124
Referencias.....	p 130

CAPÍTULO I

CONCEPTOS PRELIMINARES

I.1 Reseña Histórica.

La idea de usar radiaciones con alta transferencia lineal de energía (o LET iniciales de “Linear Energy Transfer”_en inglés) en el tratamiento del cáncer es de vieja data y está basada en un concepto simple: a igual dosis física, las radiaciones con alto LET producirán un mayor daño en las células blanco (este es el concepto de Eficacia Biológica Relativa o RBE, (Relative Biological Effectiveness)). En particular, es deseable alcanzar un “factor de ganancia terapéutico” de modo de preservar el tejido sano y con la misma dosis física, obtener un mayor efecto en el tumor. La experimentación con neutrones en radioterapia comenzó inmediatamente después del descubrimiento del neutrón por J. Chadwick de la Universidad de Cambridge, en 1932. La **terapia por captura neutrónica** fue sugerida por G. Locher del Franklin Institute en Pennsylvania en 1936. Su idea básica consistía en el uso de las propiedades físicas de algunos elementos como el boro que presenta una alta sección eficaz de captura de neutrones térmicos (3840 barn), para propósitos terapéuticos. La interacción del neutrón con núcleos de ^{10}B produce núcleos de ^4He y ^7Li , con alto LET. Estos productos de la reacción entregan su energía (cercana a 2 MeV) en el entorno que los rodea dentro de una esfera de entre 5 y 10 μm de radio, que es el típico tamaño de una célula. Por lo tanto es necesario contar con compuestos de boro apropiados que permitan fijar dentro del tumor los núcleos blancos de ^{10}B minimizando en todo lo posible, la fijación en el tejido sano. Tal terapia fue denominada **Terapia por Captura Neutrónica en Boro** o **BNCT** (Boron Neutron Capture Therapy) para distinguirla de otras terapias neutrónicas y subrayar la necesidad de un elemento externo capaz de capturar los neutrones.

Las primeras evidencias de concentraciones preferenciales de boro dentro de tumores se deben a W. Sweet¹ (1951) y el primer ensayo clínico comenzó hacia fines de la década de los '50 en el Brookhaven National Laboratory (BNL)

sobre diez pacientes. Posteriormente, entre 1959 y 1971, el grupo de Sweet trató otros dieciocho pacientes en el reactor del Massachusetts Institute of Technology (MIT) pero no se mostraron mejoras en la sobrevida. Los investigadores concluyeron que los compuestos de boro no se concentraban ni permanecían lo suficiente en las células tumorales, permanecían en altas concentraciones en sangre y piel y que los neutrones térmicos no penetraban hasta la profundidad adecuada. El resultado fue daño excesivo al tejido normal e inadecuada destrucción de tumores profundos.

Debe ponerse particular atención al trabajo de H. Hatanaka, neurocirujano japonés quien modificó la planificación de tratamientos en Japón después de haber trabajado en Boston con el Dr. Sweet. A su regreso a Japón, en la Teikyo University modificó la técnica e introdujo compuesto borado $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ (conocido como BSH) especialmente para el tratamiento de gliomas malignos e irradió su primer paciente en 1968. En primer lugar se realizaba la ablación quirúrgica de la mayor parte posible del tumor, luego se administraba una inyección arterial de BSH y finalmente se irradiaba con neutrones térmicos. Más de 100 pacientes, entre 1967 y 1992 han sido tratados mediante BNCT por Hatanaka y Mishima en especial en la cura de gliomas malignos y melanomas. Se emplearon ^{10}B -borofenilalanina (conocido como BPA) para melanomas y BSH para los gliomas².

En la actualidad, con el desarrollo de nuevos compuestos de boro y la mejora en las fuentes de irradiación, la técnica se encuentra en aplicación en el Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) en Japón y en el High Flux Reactor (HRF) en Petten, Holanda. También se están llevando a cabo ensayos clínicos en el reactor R2-0 en Studsvik, Suecia y se están construyendo salas de irradiaciones de pacientes en el MIT Research Reactor (MITR-II) en Estados Unidos y en el Reactor RA-6 del Centro Atómico Bariloche de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) de Argentina, además de las investigaciones desarrolladas en el Brookhaven Medical Laboratory (BNL) de Estados Unidos y en el Reactor FiR-1 ubicado en Espoo, Finlandia, para el tratamiento de glioblastomas multiformes.

1.2 La captura neutrónica en boro.

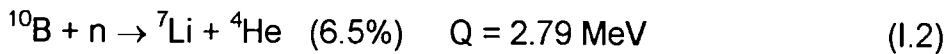
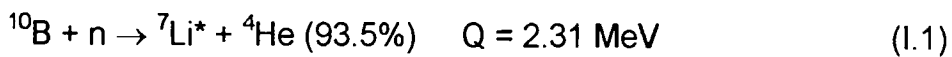
En BNCT el tejido tumoral es bombardeado con neutrones térmicos (en la clasificación generalmente aceptada en BNCT se consideran neutrones térmicos los que tienen menos de 0.5 eV de energía³). El tejido orgánico está compuesto principalmente de hidrógeno, oxígeno, carbono y nitrógeno. Los neutrones térmicos pueden ser dispersados o capturados por los diferentes elementos que se encuentran en el tejido. La dispersión elástica de los neutrones implica una reducción en su energía que es transferida al núcleo dispersado, mientras que la captura neutrónica implica la pérdida del neutrón y la generación de partículas energéticas. La energía transferida por los neutrones térmicos al núcleo dispersado en la dispersión elástica es, en general muy pequeña (ver la ecuación [V.2] en el Capítulo V), y no contribuye significativamente a la dosis entregada. La reacción de captura de neutrones térmicos en hidrógeno $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ produce un deuterón y un fotón de 2.22 MeV. Este fotón de alta energía contribuye a la dosis entregada en forma no localizada ya que el 90% de estos fotones son absorbidos dentro de los 50 cm de tejido*. La reacción de captura en nitrógeno $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ contribuye a la dosis mediante el protón emitido. Esta reacción es exotérmica y genera una energía $Q = 0.626$ MeV, que es entregada localmente al tejido debido al corto rango del protón de 0.584 MeV ($\approx 10 \mu\text{m}$) y del residuo de ^{14}C de 0.042 MeV ($\approx 0.15 \mu\text{m}$). Por lo tanto la energía se deposita localmente en el tejido luego de la captura neutrónica en nitrógeno.

En la terapia por captura neutrónica, un compuesto que contiene un elemento con gran sección eficaz de captura de neutrones, es suministrado al paciente de modo que dicho elemento se concentre selectivamente en el tumor, (los elementos constitutivos del tejido son: el hidrógeno, oxígeno, carbono y nitrógeno). Existen diferentes nucleidos que presentan una gran propensión a capturar neutrones de bajas energías o neutrones térmicos. De los distintos nucleidos que tienen alta sección eficaz de captura de neutrones térmicos, ^{10}B es uno de los más atractivos debido, entre otras, a las siguientes razones:

* El coeficiente de atenuación másico de 2.22 MeV en tejido equivalente A-150 es $0.0422 \text{ cm}^2/\text{g}$.

1. Es estable y accesible, representando aproximadamente el 20% del boro natural.
2. Las partículas emitidas por la reacción de captura $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ tienen alto LET y su rango es del mismo orden de magnitud que el diámetro de una célula.
3. Es bien conocida la química del boro que permite incorporarlo a diferentes estructuras moleculares.

Las reacciones que pueden ocurrir cuando se irradia el ^{10}B con neutrones térmicos son:



En la figura I.1 se esquematiza esta reacción

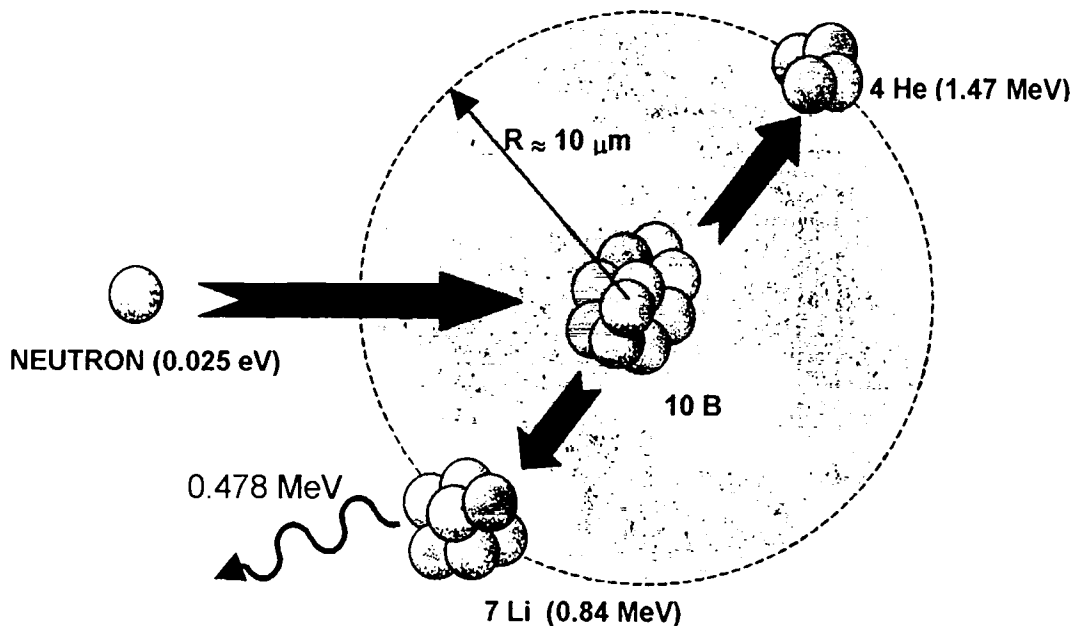


Figura I.1 Esquema de la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ que se utiliza en BNCT

En el 93.5% de todas las reacciones de captura se emite el ^7Li en su primer estado excitado (0.478 MeV) y sólo el 6.5% lo hace en su estado fundamental. En ambos casos, el valor Q de la reacción es grande comparado con la energía de los neutrones térmicos incidentes, por lo tanto la energía de los productos de la reacción (^7Li y ^4He) es esencialmente igual a Q . También el momento lineal de los neutrones incidentes es muy pequeño y en consecuencia los productos de la

reacción deben ser emitidos con momento lineal cercano a cero. De este modo los dos productos son emitidos en direcciones opuestas. Las energías cinéticas individuales del núcleo de litio (T_{Li}) y la partícula alfa (T_{α}) pueden ser calculados por conservación de la energía y el momento lineal (p) de la siguiente manera:

$$T_{Li^*} + T_{\alpha} = Q = 2.31 \text{ MeV} \tag{I.3}$$

$$p(Li^*) = p(\alpha) \Rightarrow (2 m_{Li} T_{Li^*})^{1/2} = (2 m_{\alpha} T_{\alpha})^{1/2} \tag{I.4}$$

Resolviendo las ecuaciones se obtiene $T_{Li^*} = 0.84 \text{ MeV}$ y $T_{\alpha} = 1.47 \text{ MeV}$ (en el 93.5% de los casos). Para el restante 6.5% de los casos se obtienen $T_{Li} = 1.01 \text{ MeV}$ y $T_{\alpha} = 1.78 \text{ MeV}$. Estas partículas tienen un rango corto dentro del tejido ($3 \mu\text{m}$ para el litio y $6 \mu\text{m}$ para la partícula alfa⁴) y depositan su energía localmente. El núcleo de litio excitado decaerá emitiendo un rayo gama de 0.478 MeV , el cual también contribuye a la dosis. El 95% de los rayos de 0.478 MeV emitidos se atenúan en 30 cm de tejido* .

La sección eficaz de captura de neutrones en ^{10}B se observa en la figura I.2 y como se dijo anteriormente es particularmente alta para neutrones térmicos.

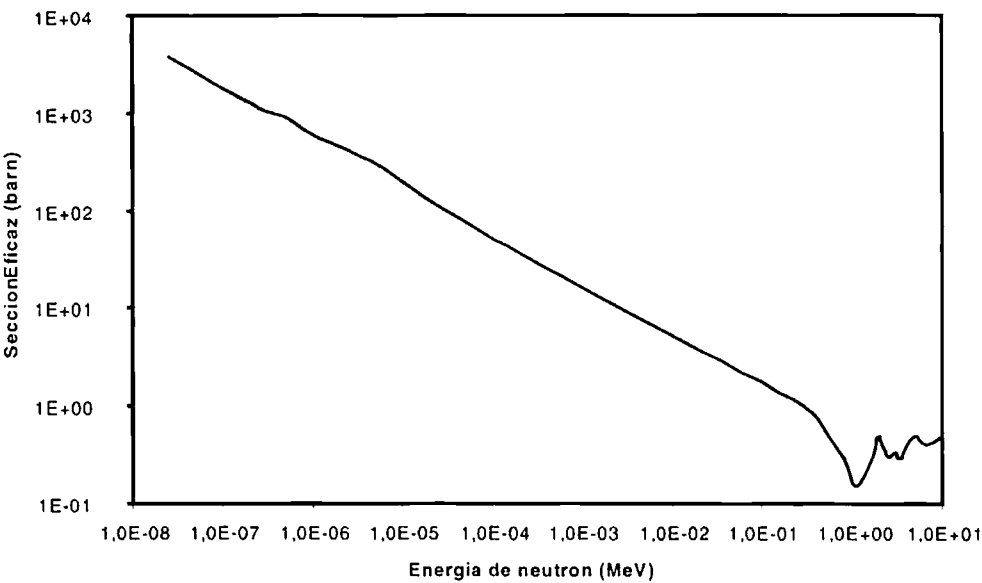


Figura I.2 Sección eficaz de la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ como función de la energía del neutrón (de G. Knoll ⁵)

* El coeficiente de atenuación másico de 0.478 MeV en tejido equivalente A-150 es $0.0893 \text{ cm}^2/\text{g}$.

La sección eficaz cae rápidamente a medida que aumenta la energía de los neutrones y es proporcional a $1/v$ donde v es la velocidad de los neutrones.

Previamente a la irradiación con neutrones térmicos se le suministra al paciente un compuesto borado por alguna vía, intravenosa o intramuscular, en general. El boro se concentra mayoritariamente en el tumor y en menor medida en el tejido sano. La relación entre la concentración de boro en tumor y en tejido sano es de aproximadamente 3.5 a 1 para BPA⁶. Si el tumor está localizado en la superficie de la piel (como los melanomas), entonces se puede utilizar el haz de neutrones térmicos directamente. Si en cambio el tumor está localizado bajo la superficie de la piel (o en el cerebro como en el caso de los glioblastomas), entonces se debe irradiar con un haz de neutrones epitérmicos o de energía intermedia. Los neutrones pierden energía por dispersión elástica con los núcleos del tejido circundante al tumor, y de esta manera llegan termalizados a la posición del tumor. En esta última situación, a fin de evaluar el potencial terapéutico de un determinado haz de neutrones, se define la *profundidad de ventaja*, como la profundidad para la cual la dosis entregada al tumor es igual a la máxima dosis entregada al tejido sano^{7,41}. Si el tumor se encuentra a una profundidad mayor que la profundidad de ventaja recibe una dosis menor que la máxima dosis que recibe el tejido sano reduciendo así la ventaja del tratamiento

El haz de neutrones térmicos o epitérmicos para fines terapéuticos se obtiene a través de la moderación de los neutrones emitidos por una fuente que por lo general los produce a más altas energías. La moderación se realiza mediante el transporte de los neutrones a través de un cierto material de manera tal que los neutrones pierdan su energía a partir de la dispersión elástica. El proceso de pérdida de energía por dispersión es un proceso estadístico, por lo tanto si se parte de un haz de neutrones monoenergéticos se tendrá luego de la moderación un haz de neutrones de distintas energías. La extensión del material de moderación es elegida de forma tal que el haz terapéutico esté maximizado en la posición del tumor y el flujo de neutrones rápidos o térmicos no terapéuticos se minimice en el tejido sano. Los materiales moderadores más usados son agua

pesada dopada con litio ($D_2O + {}^6Li$), óxido de berilio (BeO), flúental (Al/AlF_3) o parafina.

I.3 Aspectos Dosimétricos

La energía transferida por una partícula por unidad de longitud de camino recorrido (LET) en un tejido es una medida de la densidad de ionizaciones producidas a medida que la partícula penetra en el tejido. Cuando la radiación es absorbida en material biológico, las ionizaciones tienden a estar localizadas a lo largo del camino de la partícula ionizante de acuerdo a un patrón que depende del tipo de radiación involucrada. La cantidad de energía absorbida por unidad de masa de tejido se expresa en términos de *dosis absorbida* (o *dosis física*) en unidades de Gray (Gy, $1Gy = 1 J/kg$ y equivale a 100 rad). Dosis iguales pero suministradas por diferente tipo de radiación, sin embargo, no producen igual efecto biológico. Las diferencias radican en el patrón de deposición de energía a escala microscópica. Para comparar diferentes radiaciones fue definida la *Eficacia Biológica Relativa* (**RBE**, sus siglas en inglés) de la siguiente manera:

El RBE de una dada radiación (r) es el cociente D_{250}/D_r , donde D_{250} y D_r son respectivamente la dosis física de rayos X (generados por un tubo de 250 kV) y la dosis de la radiación r requeridas para obtener el mismo efecto biológico⁸ (el efecto biológico que se considera generalmente es la sobrevida del 10 % de las células del sistema sometido a la radiación).

El RBE como una función del LET se grafica en la figura I.3. Como puede observarse la curva presenta una zona donde se alcanzan los mayores valores de RBE (en el rango 4-5) que se extiende entre los 80 y 400 keV/ μm aproximadamente. La presencia de un máximo en esta curva obedece al siguiente motivo: a estos valores de LET la distancia promedio entre eventos ionizantes es comparable al diámetro de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), aproximadamente 2 nm. Por lo tanto radiaciones con esta densidad de ionización tienen mayor probabilidad de causar la doble ruptura del ADN, efecto que constituye la base para la inactivación celular. A densidades de ionización mayores (o sea a mayor LET) también habrá altas probabilidades de producir la

doble ruptura pero la energía entregada será “desperdiciada” debido a que los eventos de ionización se encuentran demasiado próximos (ver figura I.3). Dado que el RBE es un cociente de dosis para producir el mismo efecto biológico, la radiación con mayor densidad de ionización tendrá un RBE menor que el máximo⁷. Aquí, por lo tanto debe introducirse el concepto de *dosis equivalente* para una más adecuada cuantificación de los efectos biológicos. La dosis equivalente es el producto de la dosis absorbida (por ejemplo en Gy) por el RBE obteniéndose así la unidad denominada Gy-Eq o RBEGy.

En la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ la partícula alfa emitida a 1.47 MeV y el núcleo de litio emitido a 0.84 MeV presentan valores promedios de LET de 196 keV/ μm y 162 keV/ μm respectivamente³.

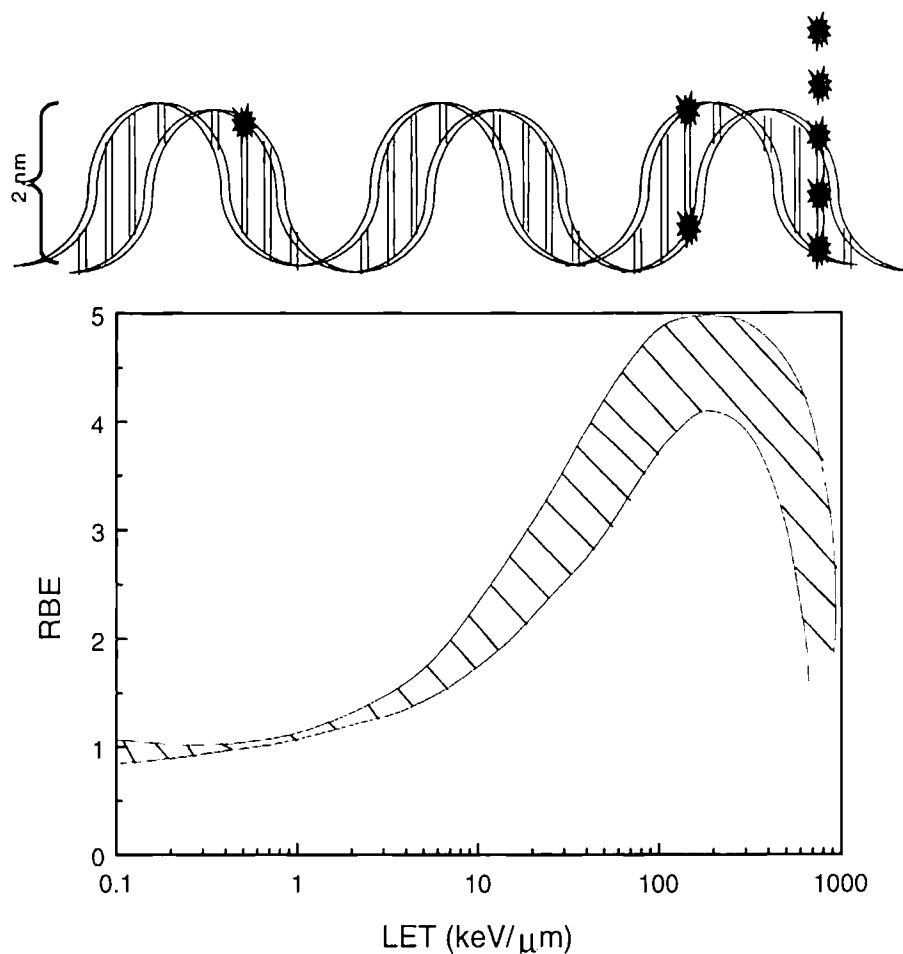


Figura I.3 Eficacia Biológica Relativa (RBE) en función de la Energía Transferida Linealmente (LET). En el diagrama superior se puede observar que para valores de LET de algunos cientos de keV/ μm la separación promedio entre eventos ionizantes coincide con el diámetro de la hélice de ADN siendo entonces más probable producir la doble ruptura.

Otro concepto importante es el de Probabilidad de Control de Tumor o TCP (Tumor Control Probability). La curva se obtiene a partir de experimentos en los cuales un gran número de animales con tumores de tamaño uniforme son irradiados con diferentes dosis. Luego los tumores son observados y la proporción de tumores que son localmente controlados es graficada en función de la dosis suministrada al tumor y de esta manera se puede determinar la TCP₅₀, o sea el valor de dosis con el cual el 50 % de los tumores son controlados. Asimismo existen modelos que permiten obtener esta curva. Empleando el modelo de Porter⁶ se puede calcular la TCP utilizando datos empíricos recopilados por Laramore⁹ quien sugirió una TCP del 50 % para una dosis de 30 RBE-Gy entregada al tumor. Este modelo teórico no intenta representar un tumor o paciente en forma individual. Es simplemente un método para comparar diferentes posibilidades de irradiación de manera relativa⁶. Se define, entonces la sobrevivencia (S) como el número de células clonogénicas (clonógenos) que siguen viviendo en un tumor (N) después de la aplicación de una cierta dosis física (D) respecto del número total de clonógenos previo a la irradiación (N₀). Esta sobrevivencia se relaciona con la dosis D y con la radiosensibilidad del tumor (α) a través de:

$$S = \frac{N}{N_0} = e^{-\alpha \cdot D} \quad [1.5]$$

Es claro, que esta relación puede expresarse en función de la dosis equivalente si se multiplica y divide el exponente por el RBE correspondiente. Así se llega a:

$$S = \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{\alpha \cdot \text{RBE} \cdot D}{\text{RBE}}} = e^{-\frac{D_{\text{eq}}}{D_0}} \quad [1.6]$$

El parámetro $D_0 = \alpha^{-1} \cdot \text{RBE}$ (de acuerdo al modelo de Porter-Laramore) se toma igual a 2.3 RBEGy⁹. El RBE asociado a las partículas generadas en la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (en un tumor dopado con 30 a 40 ppm de ^{10}B) se considera 3.8 [ver Cap III]. De estos valores se deduce una radiosensibilidad de 1.65 Gy⁻¹. La radiosensibilidad fue medida recientemente con haces externos de ^6Li en el acelerador TANDAR sobre diferentes tumores (líneas celulares PDV y PDVC57)

arrojando los siguientes valores: $(1.47 \pm 0.08) \text{ Gy}^{-1}$ y $(1.55 \pm 0.07) \text{ Gy}^{-1}$ (para ^6Li en las líneas celulares PDV y PDVC57 respectivamente) y $(1.72 \pm 0.17) \text{ Gy}^{-1}$ y $(1.88 \pm 0.03) \text{ Gy}^{-1}$ (para ^7Li en las líneas celulares PDV y PDVC57 respectivamente)¹⁰, que son comparables al valor señalado anteriormente. A partir de [1.6] se define la probabilidad de controlar (o sea matar) un clonógeno (q) como:

$$q = 1 - e^{-\frac{D_{eq}}{D_0}} \quad [1.7]$$

Bajo la hipótesis de que el control de los clonógenos sean eventos independientes y suponiendo una distribución uniforme de clonógenos en el tumor, la probabilidad de controlar los N_0 clonógenos presentes en el tumor se puede expresar como:

$$q^{N_0} = \left[1 - \frac{N_0 \cdot e^{-\frac{D_{eq}}{D_0}}}{N_0} \right]^{N_0} \quad [1.8]$$

La expresión [1.8] es la TCP pues representa la probabilidad de matar todas las células del tumor. En el límite de N_0 tendiendo a infinito y aplicando la propiedad del límite $\lim_{N \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{x}{N}\right)^N = e^{-x}$ la expresión [1.8] se convierte en:

$$\text{TCP} = e^{-N_0 \cdot e^{-\frac{D_{eq}}{D_0}}} \quad [1.9]$$

La TCP como función de la dosis equivalente suministrada al tumor se observa en la figura 1.4. Esta curva fue graficada considerando una densidad de 3.2×10^5 clonógenos/cm³ en el tumor de acuerdo a datos consignados en la literatura⁶.

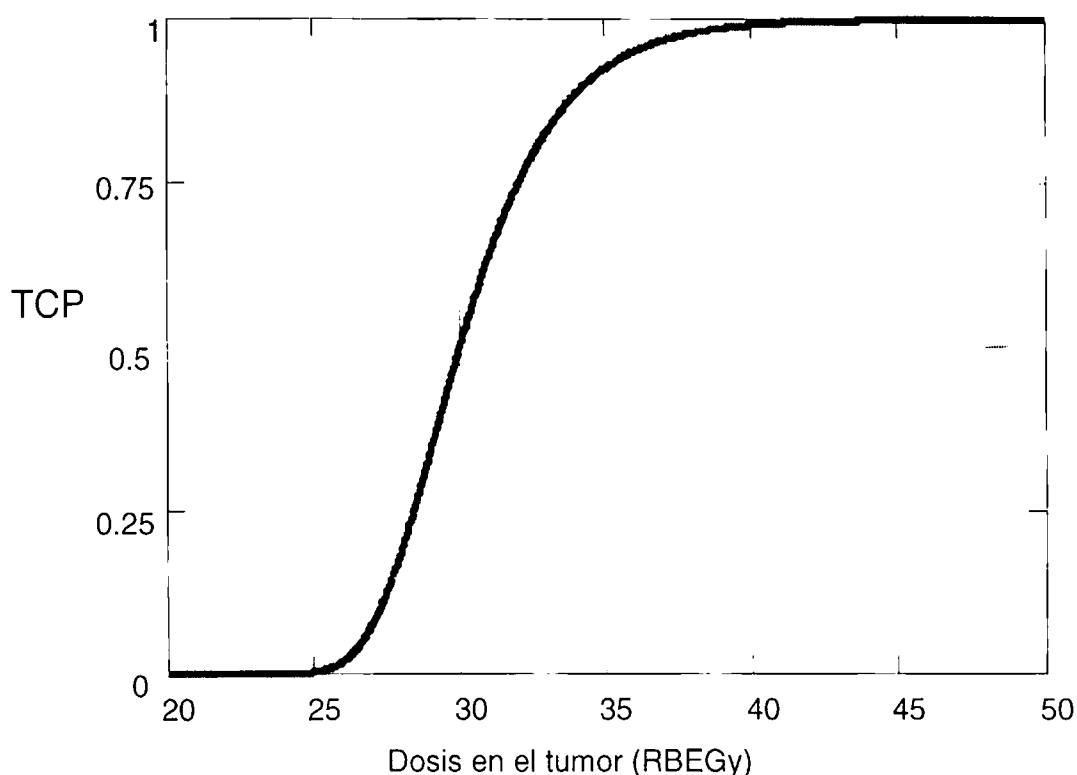


Figura I.4. Probabilidad de control de tumor en función de la dosis equivalente suministrada.

I.4 BNCT basado en aceleradores.

Como se señaló en la sección I.1, los intentos históricos de implementar la técnica BNCT y los centros de investigación que hoy se encuentran activos en el tema se basan en reactores nucleares preexistentes. Sin embargo en la actualidad hay una tendencia importante para impulsar el desarrollo de haces de neutrones epitérmicos basados en aceleradores de partículas. La aplicación de aceleradores como alternativa a los reactores se está desarrollando en diversas instituciones como el M.I.T¹¹, el Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL)¹², la Universidad de Birmingham (Inglaterra)¹³, el Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL)⁶ y se ha estudiado en otras como la Universidad de Beijing¹⁴, la Universidad de Washington¹⁵, la Universidad de Ohio¹⁶, el Laboratorio Nacional de Legnaro (LNL) (Italia)¹⁷ y el Budker Institute of Nuclear Physics en Novosibirsk (Rusia)¹⁸. Las principales ventajas que presenta el uso de aceleradores frente a los reactores para producir el haz de neutrones son:

1. Costos menores y larga tradición del uso de aceleradores en hospitales.
2. Posibilidad de obtener haces de neutrones de menor energía lo cual redundará en espectros neutrónicos mejores y mayores probabilidades de control del tumor.
3. Menor contaminación gama del haz terapéutico
4. Sistema de moderación-reflexión y blindaje más compactos.

Existen diferentes opciones para producir neutrones a partir de un haz de partículas. En general involucran un haz de iones livianos (protones o deuterones) que inciden sobre blancos también livianos como litio, berilio o carbono. Diversas reacciones nucleares han sido estudiadas para su aplicación a BNCT: la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ con un haz de protones de energía cercana a la del umbral de la reacción (1.88 MeV) aparece como la más promisoría. Esta reacción es endotérmica ($Q = -1.644$ MeV) y su sección eficaz presenta un umbral energético a 1.88 MeV y una resonancia a 2.25 MeV. Cerca del umbral, los neutrones producidos tienen una energía media relativamente baja y son emitidos hacia ángulos delanteros respecto de la dirección de incidencia del haz de protones. Estas características energéticas y de direccionalidad del haz de neutrones permiten reducir los volúmenes de moderación, reflexión y blindaje requeridos. Las reacciones sobre berilio ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ y ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ también han sido estudiadas como alternativa para la producción de neutrones^{19,20}. Otras alternativas interesantes, en especial desde el punto de vista de la construcción del blanco de producción, las constituyen las reacciones de deuterones sobre carbono ${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$ y sobre todo ${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$ con un haz de deuterones de 1.5 MeV, la cual es estudiada en este trabajo²¹ (ver Capítulo III). En la tabla I.1 se resumen las principales reacciones y sus características^{22,23}.

En el estudio del uso de aceleradores de partículas para BNCT, distintos modelos han sido considerados: aceleradores cuadrupolares de radio frecuencia

(RFQ, sus siglas del inglés), cuádrupolos electrostáticos (ESQ), electrostáticos tipo Tandem, ciclotrones, etc. Los aceleradores electrostáticos, a diferencia de los RFQ y los ciclotrones, generan un haz de partículas continuo sobre el blanco de producción, mejor definido en energía y pudiendo alcanzar intensidades de corrientes mayores.

Reacción	E_{in} (MeV) proyectil	Producción Total (n/ μ C)	Fracción $E_n < 1\text{MeV}$
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	1.89	5.9×10^6	100 %
	2.50	9.3×10^8	100 %
${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	1.5	3.3×10^8	50 %
${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$	1.5	1.9×10^8	70 %
${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$	1.5	6.0×10^7	100 %
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	2.5	3.9×10^7	100 %

TABLA I.1. Para las distintas reacciones se presenta la producción total de neutrones y la fracción de neutrones con energía menor a 1 MeV, que es el rango del espectro neutrónico más útil para BNCT [ref. 22 y 23]

CAPÍTULO II

DETECCIÓN DE ^{10}B .

II.1. Introducción.

Un aspecto crucial en la implementación de la terapia BNCT consiste en la asimilación selectiva por las células tumorales del compuesto de boro que es suministrado al paciente. La concentración de ^{10}B en el tumor para que la terapia resulte efectiva no debe ser menor que 30 partes por millón (ppm), aproximadamente. El desarrollo de la terapia BNCT requiere de técnicas para detectar boro en muestras biológicas ya que su éxito depende del conocimiento de la distribución de boro en tejido tumoral versus tejido normal y sangre. Se están desarrollando diversas técnicas para la detección de boro “in vivo”: monitoreo por Resonancia Magnética (boro-MRI), por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) empleando BPA marcado por agentes generadores de positrones como ^{18}F o ^{11}C , PGGA (prompt gamma activation analysis), SPECT (single photon emission computed tomography). Otras técnicas se aplican sobre muestras: autorradiografías alfa, técnicas de detección mediante plasma inducido (ICPES), etc. En este trabajo se estudió la aplicabilidad de la técnica PIGE (Particle Induced Gamma Ray Emission) mediante la reacción $^{10}\text{B}(p,p')^{10}\text{B}^*$ con protones de 7.2 MeV para la detección de ^{10}B en muestras biológicas. El haz de protones se obtuvo del acelerador Tandem de 20 MV, TANDAR, de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).

II.2. Detección de ^{10}B utilizando PIGE

La técnica PIGE consiste en inducir la emisión de radiación gama característica de un núcleo mediante el bombardeo con protones u otros iones, de energía adecuada. Esta técnica es particularmente apropiada para la detección de elementos livianos como Li, B, F, Na, Mg y Al ²⁴.

En este trabajo se estudió la determinación de concentraciones de ^{10}B mediante la detección del rayo gama de 0.718 MeV proveniente de la desexcitación del núcleo de ^{10}B que se produce en la reacción $^{10}\text{B}(p,p')^{10}\text{B}^*$,

irradiando con protones de 7.2 MeV de energía ²⁵ ya que en ese valor existe una resonancia para la sección eficaz de producción de dicho rayo gama de 77 mb²⁶. El rayo gama de 0.718 MeV corresponde al primer estado excitado del ¹⁰B. En la figura II.1 se muestra la curva de producción de este rayo para distintas energías de bombardeo de protones.

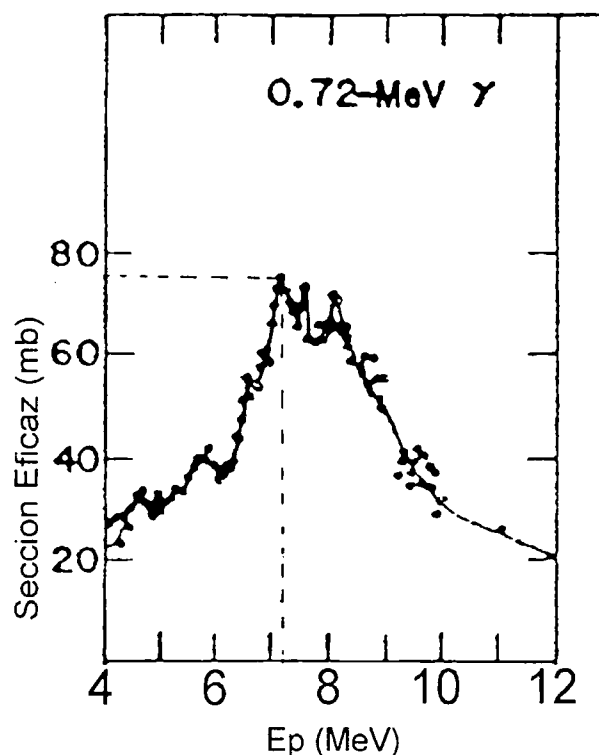
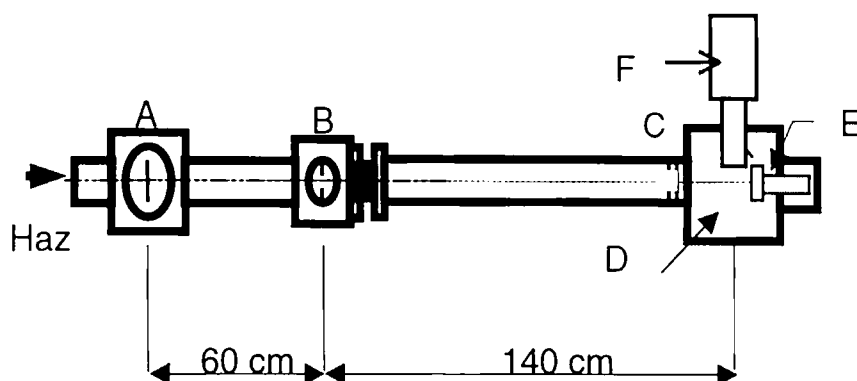


Figura II.1 Curva de sección eficaz de producción del rayo gama de 0.718 MeV para distintas energías de bombardeo de protones sobre ¹⁰B (tomado de Ref. 26).

II.3. Desarrollo experimental.

Las mediciones se llevaron a cabo en una línea experimental del acelerador TANDAR. Debido a que las muestras a irradiar no eran de espesor uniforme, fue necesario trabajar con un haz de protones de densidad de corriente constante en su sección transversal para poder realizar un análisis cuantitativo. A efectos de uniformizar la intensidad del haz se utilizó una lámina dispersora de oro de 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ubicada a una distancia de 2 m de la muestra y colimadores de plomo de 7, 6 y 5 mm como se observa en el esquema de la figura II.2.



A: Lámina de oro de $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para uniformizar la intensidad del haz de protones.

B: Colimador de plomo de 7 mm de diámetro.

C: Colimadores de plomo de 6 y 5 mm.

D: Cámara de irradiación

E: Copa de Faraday para medir la carga total.

F: Detector de germanio GMX

Figura II.2 Esquema de la línea de irradiación.

La detección del rayo gama se realizó utilizando un detector de germanio del tipo GMX refrigerado con nitrógeno líquido posicionado en la cámara de irradiación como se observa en el esquema de la figura II.3. La cámara fue recubierta en su interior con una lámina de plomo de 0.5 mm de espesor a fin de evitar la radiación de fondo proveniente de las reacciones que induciría el haz de protones sobre los elementos presentes en el acero inoxidable de la cámara. Se emplearon bloques de parafina y láminas de cadmio para disminuir el flujo de neutrones sobre el detector (la parafina termaliza los neutrones rápidos los cuales luego son absorbidos por el cadmio).

Las muestras biológicas consistieron en cultivos celulares y muestras de tumores de hámsters las cuales fueron dopadas con cantidades conocidas de ácido bórico a fin de obtener rectas de calibración y determinar los límites de detección de la técnica. La materia orgánica de las muestras fue reducida mediante un proceso de digestión con ácido nítrico en un digestor a microondas. Posteriormente se prepararon muestras sobre láminas de oro de $700 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

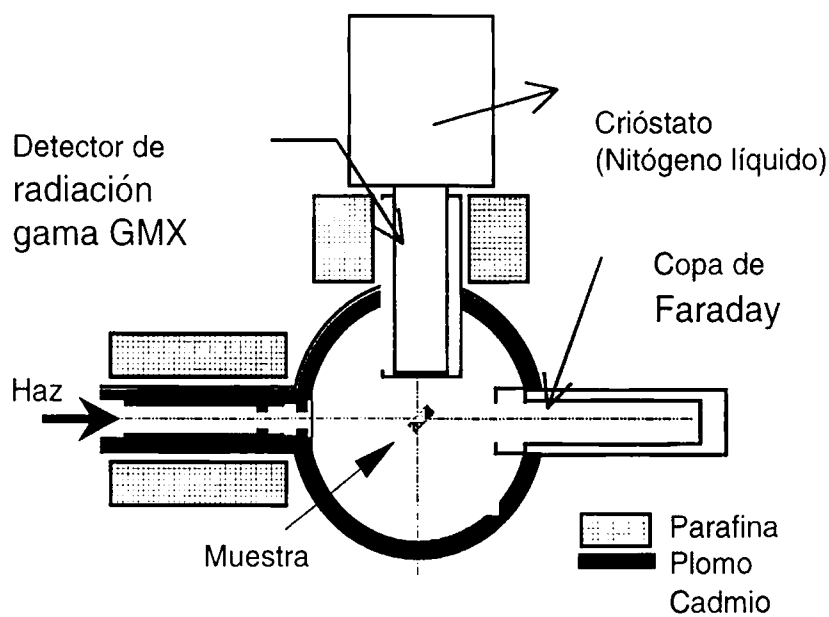


Figura II.3 Esquema de la cámara de irradiación

II.4 Resultados

Los rangos de concentraciones en las muestras estándares fueron de 28 a 431 ppm para los cultivos celulares y de 22 a 700 ppm para los tumores además de muestras controles. En los espectros obtenidos se observan picos que indican la presencia de sodio, fósforo, carbono, potasio, y nitrógeno (figura II.4)

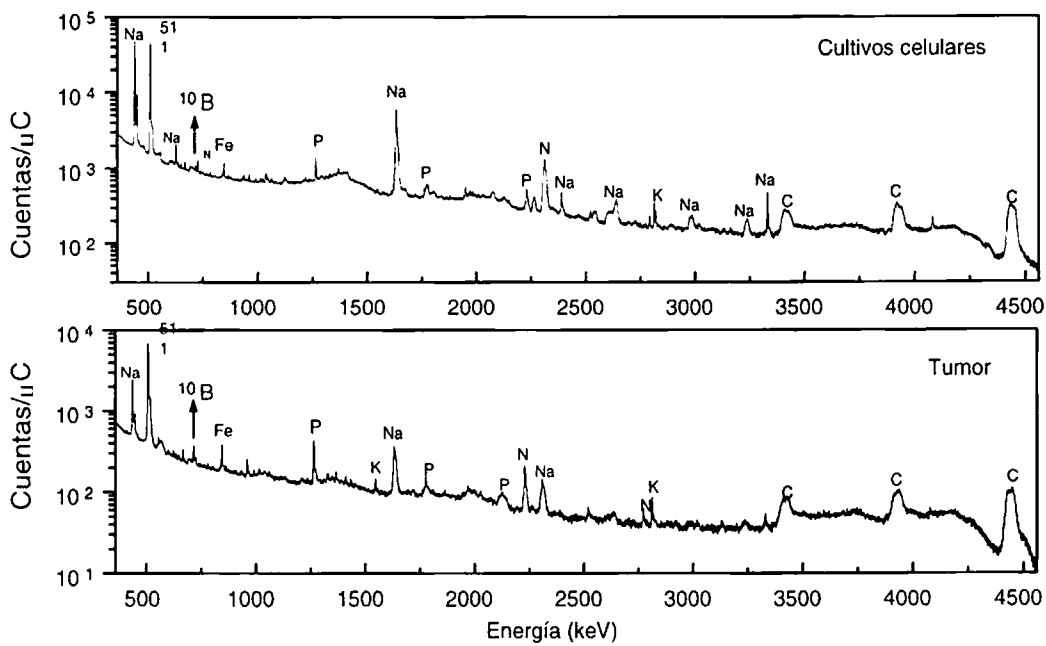


Figura II.4 Espectros típicos (normalizados por carga) de muestras de cultivos celulares y tumores.

En las figuras II.5 y II.6 se detalla la región de interés de cada uno de los espectros para las muestras con distintas concentraciones de ^{10}B .

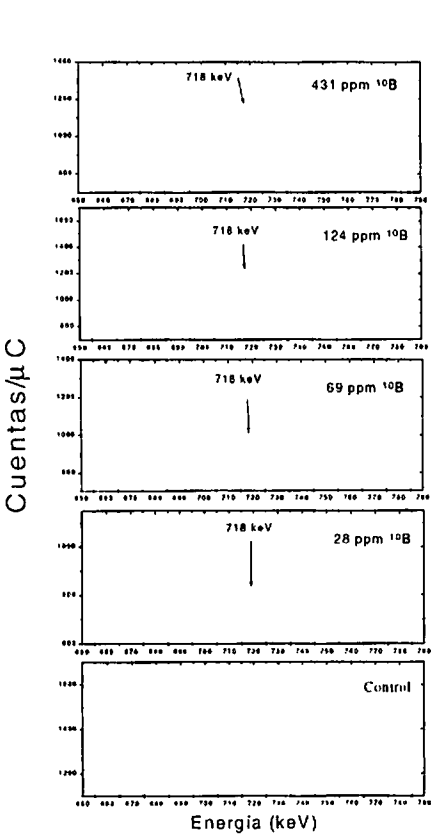


Figura II.5 Espectros de cultivos celulares dopados con ácido bórico. Se señala el pico de 0.718 MeV.

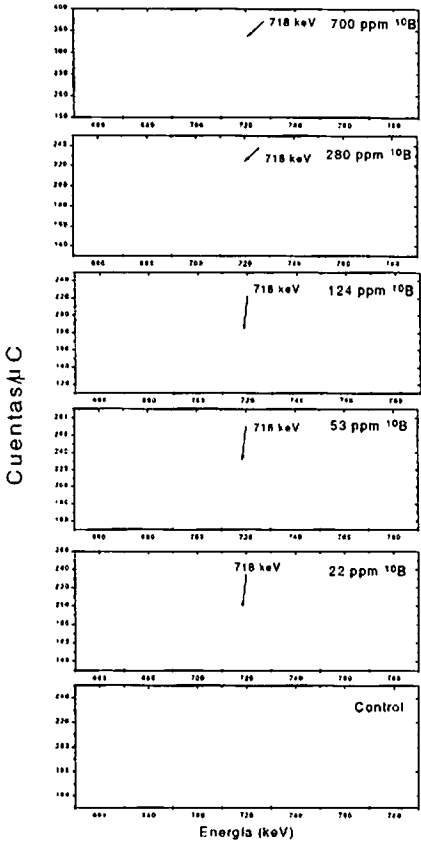


Figura II.6 Espectros de tumores de hámsters dopados con ácido bórico. Se señala el pico de 0.718 MeV.

Para el caso de una muestra delgada de densidad no constante y haz de protones de intensidad uniforme (que irradia a la muestra en su totalidad), el área del pico de 0.718 MeV ($A_{0.718}$) es proporcional a la masa de ^{10}B presente en la muestra ($M_{10\text{B}}$) y a la carga total integrada (Q) e inversamente proporcional al área del haz (A_h). Este resultado se puede derivar del siguiente cálculo (ver figura II.7): El número de núcleos de boro (N_b) en una muestra de densidad $\rho(x,y)$ será:

$$dN_b = \frac{N_a}{PM} \cdot \rho(x,y) \cdot T \cdot dx \cdot dy \quad \text{II.1}$$

donde N_a es el número de Avogadro, PM es el peso molecular del boro y T el espesor de la muestra.

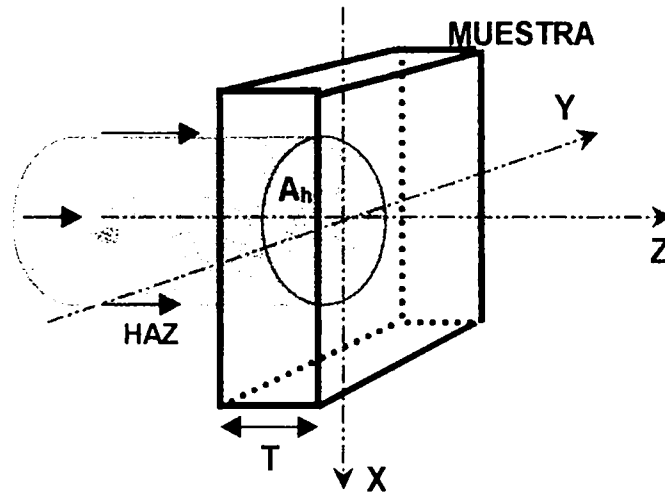


Figura II.7

Integrando se tiene:

$$N_b = \frac{Na \cdot T}{PM} \cdot \iint_{A_h} \rho(x, y) \cdot dx \cdot dy = \frac{Na \cdot T \cdot A_h}{PM} \cdot \frac{\iint \rho(x, y) \cdot dx \cdot dy}{A_h}$$

Por lo tanto:

$$N_b = \frac{Na}{PM} \cdot T \cdot A_h \cdot \langle \rho \rangle = \frac{Na}{PM} \cdot M_{10B}$$

donde M_{10B} es la masa total del blanco dentro del sector que se irradia. La producción del rayo de 0.718 MeV ($P_{0.718}$) será entonces:

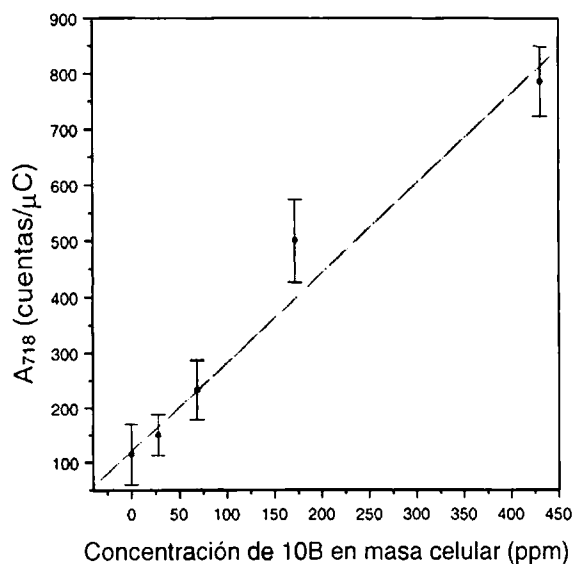
$$P_{0.718} = \frac{i}{q \cdot e} \cdot \frac{N_b}{A_h} \cdot \sigma = \frac{i}{q \cdot e} \cdot \frac{Na \cdot M_{10B} \cdot \sigma}{A_h \cdot PM}$$

donde i es la corriente del haz, q es el estado de carga del proyectil (para protones $q = 1$), e la carga del electrón y σ la sección eficaz de producción. Para determinar el área del pico en el espectro hay que multiplicar por el tiempo de adquisición (t) y la eficiencia absoluta de detección (ε):

$$A_{0.718} = P_{0.718} \cdot t \cdot \varepsilon = \frac{i \cdot t}{q \cdot e} \cdot \frac{Na \cdot M_{10B} \cdot \sigma \cdot \varepsilon}{A_h \cdot PM} = \left(\frac{Na \cdot \sigma \cdot \varepsilon}{q \cdot e \cdot PM} \right) \cdot \frac{M_{10B} \cdot (i \cdot t)}{A_h} = \kappa \cdot \frac{M_{10B} \cdot Q}{A_h} \quad (II.2)$$

donde κ es una constante y Q es la carga total sobre la muestra que se mide con la Copa de Faraday.

En las figuras II.8 y II.9 se muestran las rectas de calibración en las cuales se grafica el área del pico de 0.718 MeV normalizada por la carga total que incidió sobre la muestra en función de la concentración nominal de ^{10}B .

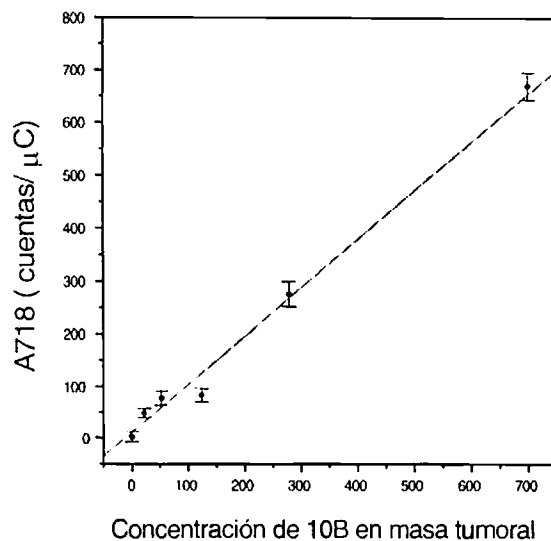


$$A_{718} = A + B \cdot \text{Concentración}$$

$$A = (120 \pm 26) \text{ cuentas}/\mu\text{C}$$

$$B = (1.6 \pm 0.1) \text{ cuentas}/\mu\text{C-ppm}$$

$$\text{Coef. Corr.} = 0.98773$$



$$A_{718} = A + B \cdot \text{Concentración}$$

$$A = (11 \pm 12) \text{ cuentas}/\mu\text{C}$$

$$B = (0.92 \pm 0.07) \text{ cuentas}/\mu\text{C-ppm}$$

$$\text{Coef. Corr.} = 0.9872$$

Figura II.8 Recta de calibración para los cultivos celulares.

Figura II.9 Recta de calibración para los tumores de hámsters.

Los límites de detección fueron calculados según el criterio por el cual se considera que el área mínima detectable es igual a tres veces la raíz cuadrada del área del fondo debajo del ancho a mitad de altura del pico de 718 keV (FWHM).

Se obtuvieron límites de alrededor de 10 ppm para los tumores, y levemente mayores para los cultivos celulares debido al mayor contenido de sodio de estas muestras, lo cual incrementa el fondo.

II.5 Conclusiones

La técnica PIGE con protones de 7.2 MeV permite la detección de concentraciones superiores a ≈ 10 ppm de ^{10}B en muestras biológicas.

En los espectros obtenidos se observa un elevado fondo producido por reacciones de los protones sobre los elementos livianos propios de la muestra, de origen orgánico como inorgánico, principalmente sodio y carbono. Se observó

mayor contenido de sodio en los cultivos celulares que en los tumores. El límite de detección podría mejorarse optimizando el proceso de digestión e incrementando el conteo en el detector sin deteriorar la resolución en los espectros. Para esto sería necesario implementar un sistema que elimine los efectos de apilamiento de señales ("pile-up rejector").

CAPÍTULO III

ESTUDIOS DE APLICABILIDAD DE LA REACCIÓN $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ COMO FUENTE DE NEUTRONES PARA BNCT

III.1. Introducción.

Como se señaló en el Capítulo I diferentes reacciones fueron estudiadas para su aplicación como fuente de neutrones para BNCT basado en aceleradores. Las principales consisten en el bombardeo de un blanco de litio o berilio con protones o deuterones. Estos materiales presentan algunas características que hacen que la construcción de un blanco de producción sea dificultosa.

El litio, por ejemplo presenta un punto de fusión bajo (180.7°C) y una baja conductividad térmica ($85 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$) lo que lo convierte en un blanco inapropiado para altas corrientes requiriendo remover el calor acumulado con sistemas de refrigeración (de todos modos existen compuestos de litio refractarios como el LiF o el LiO que pueden ser utilizados a expensas de alguna disminución en la producción de neutrones). Por otro lado el litio metal es químicamente reactivo con el aire, aunque soporta una exposición de algunos minutos.

El berilio presenta mayor punto de fusión (1290°C) y conductividad térmica ($190 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$) y no es reactivo con el aire. Sin embargo la construcción de un blanco de berilio requiere especial atención y un personal calificado debido a la toxicidad de sus sales ²⁷.

Entre otros posibles materiales el carbono aparece como una alternativa promisoría. Presenta excelentes propiedades mecánicas y térmicas (punto de fusión a 3550°C y conductividad térmica de $230 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$), es muy estable y la construcción de un blanco es relativamente simple. La reacción nuclear $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ a una energía de bombardeo de 1.5 MeV aparece por lo tanto como una interesante fuente de neutrones de baja energía puesto que su producción total de neutrones ostenta un lugar competitivo con respecto a las otras reacciones (ver Tabla I.1).

En este capítulo se presentan las mediciones de dosimetría a diferentes profundidades dentro de un fantoma de cerebro humano usando como fuente de

neutrones la reacción de deuterones de 1.5 MeV sobre un blanco de ^{13}C (1.11 % del carbono natural)²¹. El haz de deuterones fue producido por el acelerador electrostático tandem del Laboratory for Accelerator Beam Applications (LABA) dependiente del Massachusetts Institute of Technology (MIT) (figura III.1). Este acelerador de altas corrientes fue diseñado especialmente para su aplicación a estudios en BNCT y provee haces de protones y deuterones de hasta 4 mA (nominalmente) y de hasta 4.1 MeV de energía²⁸. El laboratorio cuenta además con un sistema moderador-reflector de neutrones construido con agua pesada (D_2O) y plomo, en la salida de la línea de irradiación.

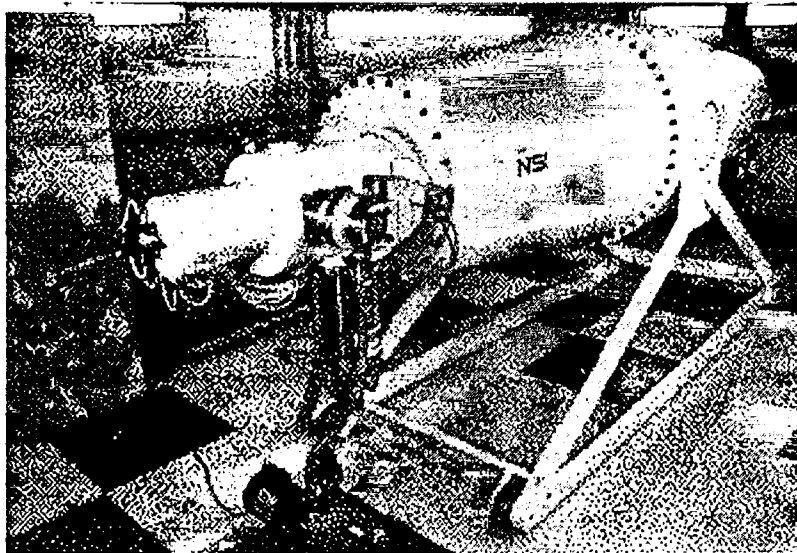


Figura III.1 Fotografía del acelerador del laboratorio LABA del MIT.

III.2 La reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$

Además de las propiedades favorables del carbono como blanco, la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ presenta una sección eficaz grande a $E_d = 1.5$ MeV de aproximadamente 0.4 b. En la figura III.2 se comparan las funciones de excitación de las reacciones $^{13}\text{C}(d,n)$ y $^{12}\text{C}(d,n)$ ^{29,30} observándose claramente que la reacción sobre ^{13}C es preferible a la de ^{12}C . La reacción que nos ocupa es exotérmica con un valor Q grande y positivo ($Q = 5.326$ MeV). Por lo tanto la distribución en energía de los neutrones no puede ser fácilmente estimada debido a que el residuo de ^{14}N puede ser emitido en diversos estados excitados^{23, 31}.

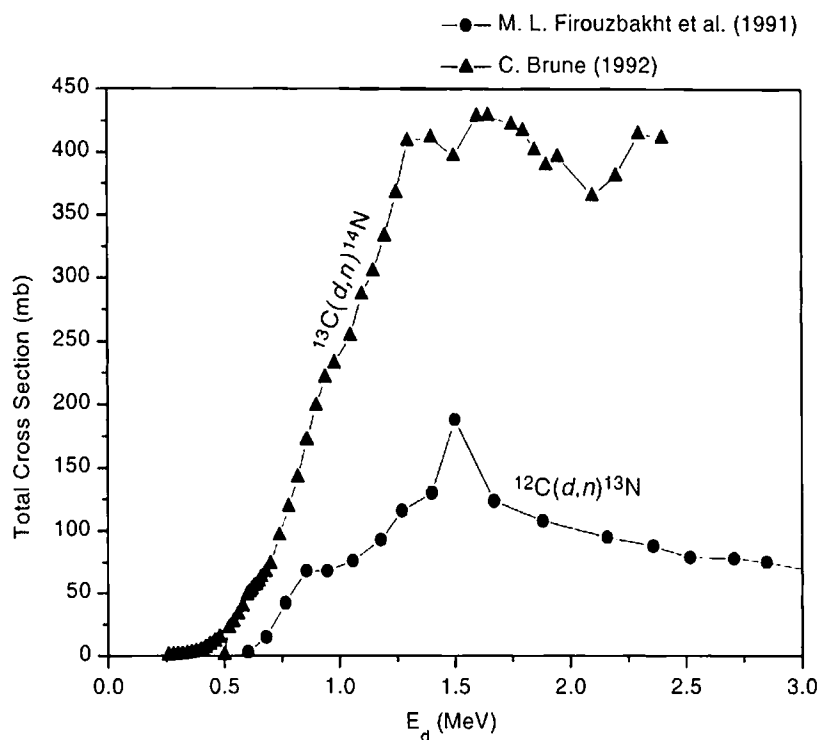


Figura III.2 Secciones eficaces de las reacciones $^{13}\text{C}(d,n)$ y $^{12}\text{C}(d,n)$ en función de la energía del deuterón.

Sin embargo a partir de un estudio cinemático de esta reacción puede conocerse la energía de emisión de los neutrones en el sistema del laboratorio si se supone que el residuo de ^{14}N es emitido con determinada energía de excitación. La energía de los neutrones emitidos en la reacción (E_n), para una dada energía del deuterón (E_d) en función del ángulo de emisión en el laboratorio (θ) tiene una solución única y responde a la siguiente expresión ³²:

$$E_n(\theta) = \left[\frac{\sqrt{m_d \cdot m_n \cdot E_d \cdot \cos(\theta)}}{m_{^{14}\text{N}} + m_n} + \sqrt{\left(\frac{\sqrt{m_d \cdot m_n \cdot E_d \cdot \cos(\theta)}}{m_{^{14}\text{N}} + m_n} \right)^2 + \left(\frac{m_{^{14}\text{N}} \cdot (Q - E_x) + E_d \cdot (m_{^{14}\text{N}} - m_n)}{m_{^{14}\text{N}} + m_n} \right)^2} \right]^2$$

donde m_i corresponde a las masas del proyectil (d), producto (n) y residuo (^{14}N) y E_x es la energía de excitación del ^{14}N . En la figura III.3 se grafican las curvas de energía de los neutrones en el laboratorio en función del ángulo de emisión para diferentes niveles excitados en el ^{14}N . La máxima energía de neutrón, 6.77 MeV, corresponde a 0° cuando el ^{14}N es emitido en el estado fundamental.

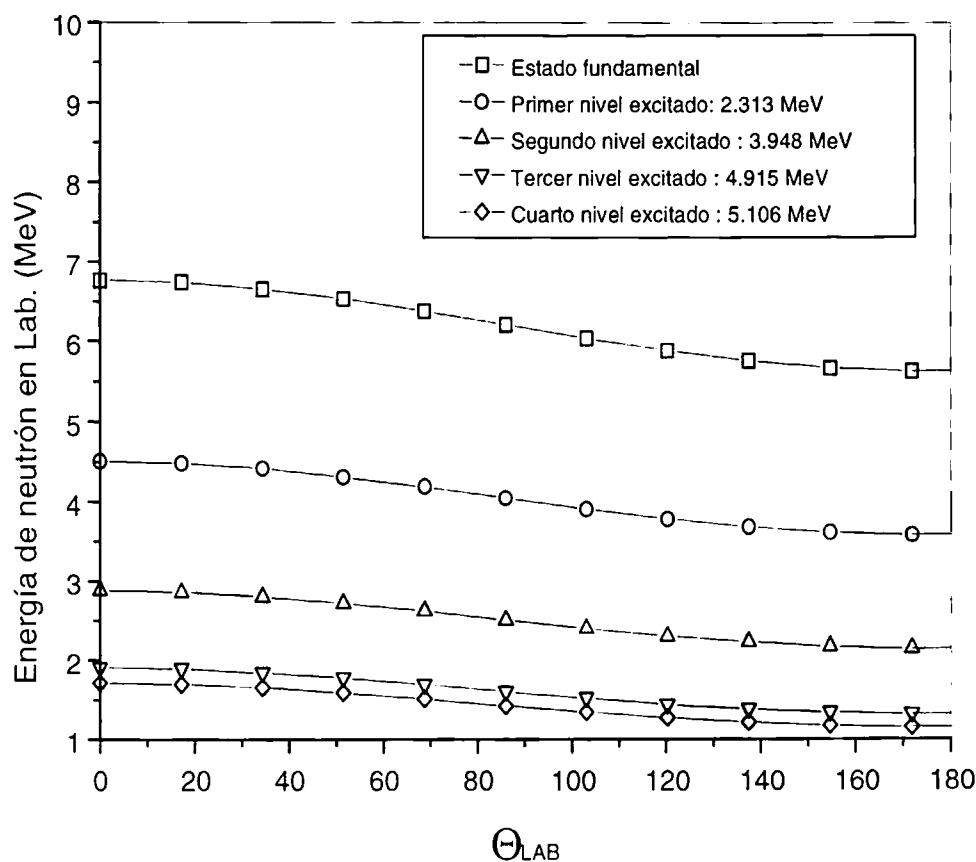


Figura III.3 Energía de neutrón vs. ángulo de emisión para $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ (en lab.). Las diferentes curvas corresponden a los distintos estados excitados en que puede ser emitido el ^{14}N .

La intensidad relativa de los niveles excitados del ^{14}N fue estudiada en el pasado³¹. En la tabla III.1 se consignan esos resultados:

Nivel Excitado del 14N (MeV)	Intensidad Relativa a 0° (ref. 30)	Población relativa normalizada
0	1.5	0.045
2.313	1.0	0.03
3.948	3.0	0.09
4.915	12.5	0.378
5.106	2.5	0.076
5.690	33	1
5.832	3	0.09

Tabla III.1

A partir de los datos de la tabla anterior y de la figura III.3 se puede obtener una idea aproximada del espectro energético de los neutrones emitidos en esta reacción a 0° en el sistema del laboratorio. En la figura III.4 se comparan una

distribución en energía de los neutrones a 0° (experimental ²³) con una simulación Monte Carlo de un espectro de neutrones medido también a 0° a partir de un blanco productor de neutrones definido de acuerdo a las características descritas anteriormente.

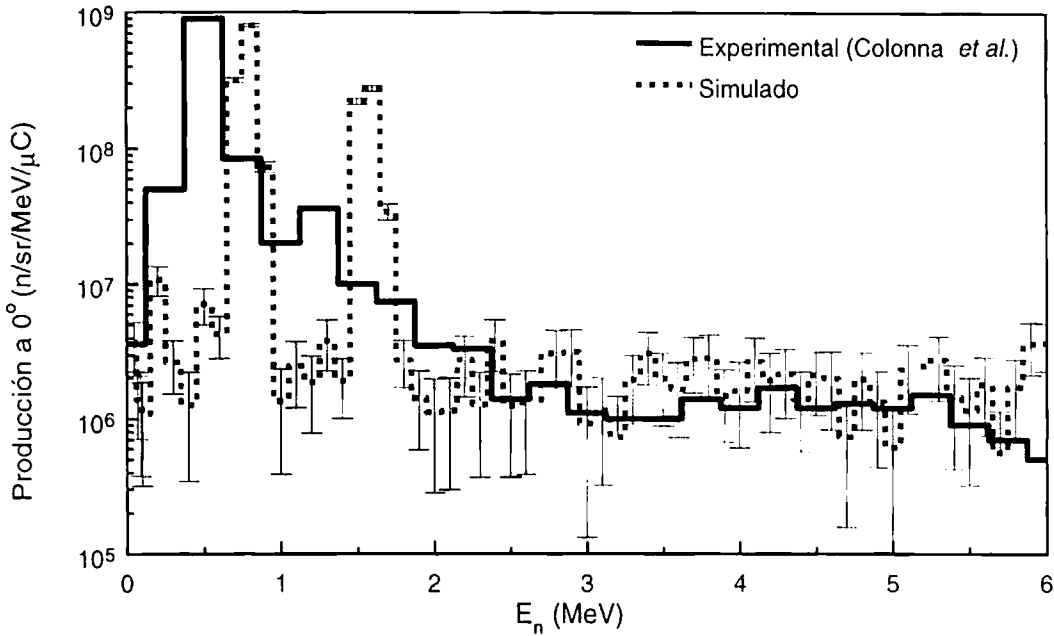


Figura III.4 Comparación entre un espectro de neutrones medido a 0° y uno simulado a partir de las características de la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$.

La producción total de neutrones para esta reacción y las reacciones competitivas han sido estimadas en el pasado. En la tabla I.1 del Capítulo I se resumen esos resultados. La reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ ocupa el tercer lugar en el ranking de producción detrás de las reacciones $^7\text{Li}(p,n)$ y $^9\text{Be}(d,n)$ y es significativamente superior a la reacción $^{12}\text{C}(d,n)$. En un artículo reciente Colonna *et al.* ²³ midieron la producción de neutrones para esta reacción a $E_d = 1.5$ MeV. El sistema de medición empleado por estos autores permitía solamente la detección de neutrones con energías por encima de 100 keV además de presentar una resolución limitada para neutrones de alta energía y una relativamente alta imprecisión en la producción absoluta. Por esta razón los autores sugirieron realizar nuevas mediciones en el futuro. Esta sugerencia fue uno de los motivos que impulsaron este trabajo.

III.3 Materiales.

A. Construcción y pruebas del blanco de producción.

Previamente a la construcción del blanco definitivo de ^{13}C que sería usado en el experimento, se llevaron a cabo algunas pruebas con ^{12}C a fin de ganar experiencia sin arriesgar la cantidad limitada de material enriquecido. El ^{12}C y ^{13}C se presentan en forma de un polvo negro y fino (grafito). Para construir el blanco de prueba con ^{12}C una cierta cantidad de este polvo fue depositada dentro de un contenedor de acero inoxidable y comprimido con una prensa hidráulica manual hasta formar una pastilla compacta dentro del contenedor (figura III.5)

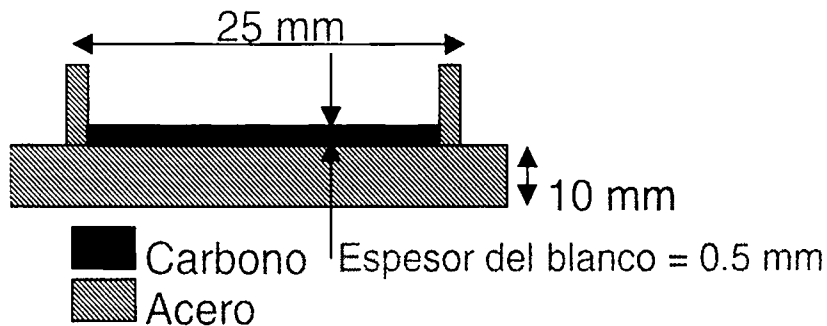


Figura III.5 Esquema del contenedor de acero con el blanco de carbono en su interior

Este proceso fue realizado lentamente y llevando el contenedor a temperaturas entre 150 y 200 °C. Luego el contenedor con el blanco de ^{12}C fue ubicado en la posición de irradiación dentro del sistema de moderación-reflexión de neutrones. Entonces el blanco fue irradiado con un haz de deuterones de 80 μA . Durante este experimento la dosis neutrónica fue constantemente monitoreada en la proximidad del blanco alcanzando el valor de 0.02 SV/h. La temperatura del blanco fue medida con una termocupla de cromel-alumel fijada al contenedor, elevándose hasta los 37 °C.

El rango de deuterones de 1.5 MeV en carbono es de 23 μm^4 . El espesor del blanco era aproximadamente de 500 μm y por lo tanto el haz se detiene completamente en el blanco. Para estimar un límite superior de la contribución del contenedor de acero a la dosis neutrónica, debido a posibles e indeseadas rupturas del blanco, se realizó un segundo experimento removiendo previamente todo el ^{12}C del contenedor. Así, el contenedor sin carbono fue irradiado con un haz

de deuterones de $85 \mu\text{A}$. La dosis neutrónica en las cercanías del blanco alcanzó los 162 mrem/h , sólo el 7.6 % de la dosis debida al blanco de carbono. Después de estos experimentos, el blanco definitivo fue construido de acuerdo al método descrito con $(398.3 \pm 0.1) \text{ mg}$ de ^{13}C .

Un sencillo sistema de refrigeración del blanco vía convección fue implementado, mediante un flujo de agua fría a través de un canal de 3 mm de diámetro ubicado en la parte posterior del contenedor.

B. El sistema moderador-reflector de neutrones y el fantoma de referencia.

El sistema moderador-reflector de neutrones utilizado se observa en la figura III.6 y consiste de un tanque cilíndrico de 24 cm de diámetro y 27 cm de longitud con agua pesada en su interior actuando como moderador. Este tanque se encuentra rodeado por un reflector cilíndrico de plomo de 18 cm de espesor.

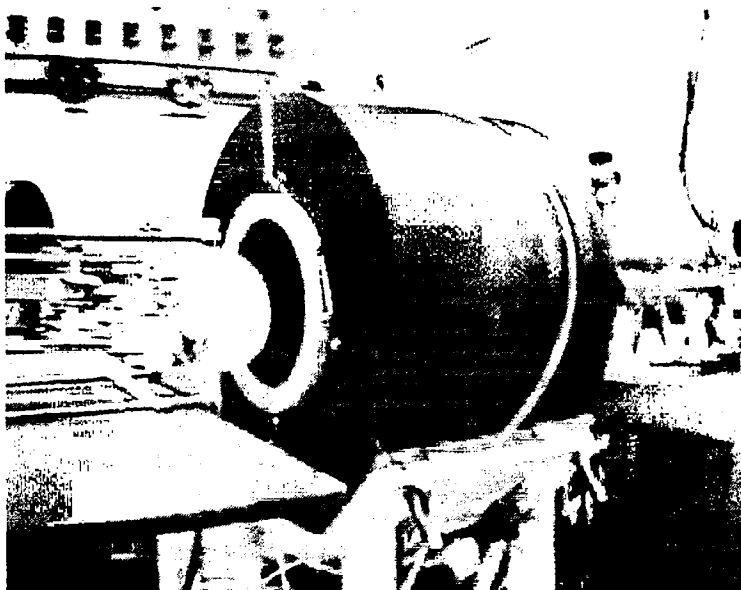


Figura III.6 Fotografía de sistema moderador-reflector de neutrones y del fantoma de referencia.

El haz de deuterones impacta sobre el blanco de carbono ubicado en el extremo final de la línea de irradiación, 1 cm dentro del moderador de D_2O , produciendo neutrones de alta energía. Esos neutrones son moderados por el agua pesada, a través de dispersión elástica con el deuterio y el oxígeno. Este sistema moderador-reflector fue diseñado y optimizado para la reacción $^7\text{Li}(p,n)$ a

2.5 MeV ^{11}B y también fue usado para la reacción $^9\text{Be}(d,n)$ y en esta oportunidad para la reacción $^{13}\text{C}(d,n)$ a 1.5 MeV.

Los neutrones abandonan el moderador y pueden interactuar dentro del fantoma de cerebro (ver figura III.7). Este fantoma consiste de un elipsoide de acrílico con semi-ejes de 13.6 cm, 19.6 cm y 16.6 cm, lleno de agua para simular un cerebro humano de tamaño normal. El agua fue elegida como material para el fantoma debido a sus propiedades de transporte de neutrones y fotones que son similares a las de tejido cerebral. Por ejemplo, la densidad atómica de hidrógeno en el cerebro es de 6.68×10^{22} átomos/cm³ y en el agua es de 6.69×10^{22} átomos/cm³ y los coeficientes de atenuación másico para fotones de 1 MeV en tejido cerebral y en el agua valen 0.0306 cm²/gr y 0.0309 cm²/gr respectivamente ³³. Finalmente, un tubo de butirato fue insertado en el eje central del fantoma a fin de permitir el posicionamiento de las cámaras de ionización y las hojuelas de oro utilizadas para la caracterización energética del haz de neutrones.

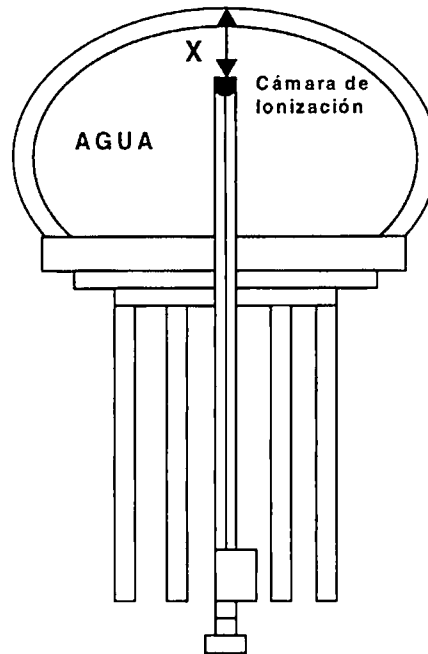


Figura III.7 Esquema del fantoma de cerebro. Se detalla la cámara de ionización ubicada a la profundidad X.

III.4 Métodos experimentales.

Para determinar experimentalmente el perfil de dosis dentro del fantoma de cerebro se recurrió a la utilización de dos cámaras de ionización para separar los componentes de la dosis debidos a neutrones rápidos y a fotones. Además se

utilizó el método de activación de hojuelas de oro para obtener una medición del flujo de neutrones térmicos. Las mediciones fueron tomadas a distintas profundidades dentro del fantoma: 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 cm a lo largo del su eje central. A continuación se detallarán los métodos experimentales empleados.

A. Método de las “dos cámaras de ionización” para la dosimetría de fotones y neutrones rápidos.

La dosis de fotones y neutrones rápidos ha sido determinada usando dos cámaras de ionización: una cámara de tejido equivalente A-150 (CTE) (de 9.6 mm de diámetro) que es igualmente sensible a neutrones rápidos y a fotones y otra de carbono-grafito (CCG) (de 7.9 mm de diámetro) que es principalmente sensible a fotones. Dado que los fotones interactúan con los electrones atómicos, la detección de fotones requiere un material con Z equivalente al del tejido cerebral. Por tal razón las cámaras de ionización para fotones están construidas en su mayoría de grafito y se las llena con gas CO_2 debido a que el carbono es un material de bajo Z similar al tejido. Por otra parte, los neutrones interactúan con los núcleos mediante las fuerzas nucleares presentes, por lo tanto para detectarlos se requiere de un material de composición nuclear semejante al tejido. El tejido equivalente A-150 presenta la siguiente composición (en porcentaje en peso): H (10.13%), C (77.55%), N (3.51%), O (5.23%), otros como Ca y F (3.58%) y tiene una densidad de 1.13 gr/cm^3 [ref. 33]. También la CTE se llena de gas, en este caso tejido equivalente gas cuya composición es de (también en porcentaje en peso) H (10.2%), C (45.6%), N (3.5%) y O (40.7%) con una densidad de $1.046 \times 10^{-3} \text{ gr/cm}^3$ [ref. 33]. Ambas cámaras fueron calibradas en un Laboratorio de Calibración Dosimétrica Certificado por la American Association of Physicists in Medicine (AAPM).

La técnica de las dos cámaras de ionización permite separar la dosis de neutrones rápidos de la de fotones. Esta separación de componentes se realiza mediante dos mediciones separadas. Primero se midió respuesta en corriente de la CTE (I_{TE}) en las diferentes posiciones y luego la respuesta en corriente de la

CCG (I_{CG}) (ambos valores fueron normalizados por la corriente colectada sobre el blanco y les fueron descontadas las correspondientes “corrientes en oscuridad” determinadas a partir de mediciones sin haz sobre el blanco). En ambos casos se irradió el blanco de carbono con un haz de deuterones de 40 μ A. La respuesta en corriente puede ser expresada a partir de las dosis:

$$I_{TE} = A_{TE} \cdot D_{\gamma} + B_{TE} \cdot D_N \quad (III.1)$$

$$I_{CG} = A_{CG} \cdot D_{\gamma} + B_{CG} \cdot D_N \quad (III.2)$$

donde I se mide en C/min-mA, A es la sensibilidad de cada cámara de ionización a la dosis de fotones (en C/cGy), B es la sensibilidad de cada cámara a la dosis de neutrones (en C/cGy) y D son las tasa de dosis debida a fotones (γ) y a neutrones (N) medidas en cGy/min-mA. Las sensibilidades de las cámaras a las dosis valen:

$$\begin{aligned} A_{TE} &= 4.82 \times 10^{-11} \text{ C/cGy} & A_{CG} &= 7.59 \times 10^{-11} \text{ C/cGy} \\ B_{TE} &= 4.43 \times 10^{-11} \text{ C/cGy} & B_{CG} &= 3.34 \times 10^{-12} \text{ C/cGy} \end{aligned}$$

Para conocer las tasas de dosis para neutrones y fotones es necesario sustraer el efecto debido el flujo de neutrones térmicos en ambas cámaras de ionización. Las respuestas de las cámaras a los neutrones térmicos fueron determinadas en el pasado ³⁴. Así :

$$I_{TE}^{corr} = I_{TE} - f_{TE} \cdot \phi \quad (III.3)$$

$$I_{CG}^{corr} = I_{CG} - f_{CG} \cdot \phi \quad (III.4)$$

donde I^{corr} es la respuesta de cada cámara corregida en C/min-mA, I es la respuesta experimental en C/min-mA, f es la respuesta a los neutrones térmicos de cada cámara (en C/min-flujo) y ϕ es el flujo de neutrones térmicos por unidad de corriente en flujo/mA (la unidad de flujo es $n/cm^2 \cdot s$). Los coeficientes f valen 4.77×10^{-20} C/min-flujo para CTE y 1.50×10^{-20} C/min-flujo para CCG. La determinación del flujo de neutrones térmicos será discutida más adelante.

Las tasas de dosis experimentales de neutrones y fotones, entonces fueron determinadas resolviendo las ecuaciones III.1 y III.2 reemplazando I por el correspondiente valor corregido de acuerdo a III.3 y III.4. Las soluciones son:

$$D_{\gamma} = \frac{B_{TE} \cdot I_{CG}^{corr} - B_{CG} \cdot I_{TE}^{corr}}{B_{TE} \cdot A_{CG} - B_{CG} \cdot A_{TE}} \quad (III.5)$$

$$D_N = \frac{A_{TE} \cdot I_{CG}^{corr} - A_{CG} \cdot I_{TE}^{corr}}{A_{TE} \cdot B_{CG} - A_{CG} \cdot B_{TE}} \quad (III.6)$$

B. Dosimetría de neutrones térmicos mediante activación de hojuelas de oro.

Para la determinación del flujo de neutrones térmicos se irradiaron hojuelas de oro en dos condiciones, desnudas y cubiertas con cadmio. Este método es muy común en la determinación de flujos neutrónicos y está ampliamente descrito en la literatura ^{5, 33} (ver Apéndice 1). Las hojuelas desnudas de ¹⁹⁷Au son activadas por los neutrones térmicos y los rápidos. El ¹¹³Cd tiene una alta sección eficaz para neutrones térmicos (21000 b), por lo tanto las hojuelas cubiertas con cadmio son activadas esencialmente por neutrones epitérmicos. La reacción de captura neutrónica en ¹⁹⁷Au tiene una sección eficaz de $(98.6 \pm 0.3) \text{ b}$ ³⁵. El ¹⁹⁸Au generado decae a ¹⁹⁸Hg (estable) emitiendo un rayo gama de 0.411 MeV con una vida media de 2.7 días.

Las hojuelas de oro utilizadas en este experimento pesaban entre 3.92 y 7.44 mg (determinados con una precisión de 10 µg). En una primera medición se ubicaron hojuelas de oro desnudas dentro del fantoma a 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 cm de profundidad. Otra hojuela fue pegada sobre la superficie externa del fantoma. Entonces, se irradió el blanco de ¹³C con un haz de deuterones de 1.5 MeV de 92 µA de corriente durante 53 minutos. Finalizada esta primera irradiación las hojuelas fueron retiradas y reemplazadas por otras cubiertas con cadmio de 0.5 mm de espesor. En esta segunda medición se irradió el blanco con un haz de deuterones de 1.5 MeV de 132 µA de corriente durante 79 minutos.

Después de las irradiaciones, la actividad de cada hojuela fue medida con cuatro detectores de germanio utilizados simultáneamente. Por cada hojuela fue levantado un espectro de radiación gama en un multicanal y fue determinada el área del pico de 0.411 MeV. Para las hojuelas desnudas los tiempos de

adquisición variaron entre 10 minutos y 1 hora y las incertezas en la determinación de la área del pico entre 5 y 6 % para las posiciones más y menos próximas al blanco respectivamente. Los tiempos de adquisición para las hojuelas cubiertas con cadmio variaron entre 13 minutos y 3 horas y las incertezas en el área entre 5 y 7 %. Finalmente, se obtuvieron espectros de fuentes patrones emisores de radiación gama ($^{154,155}\text{Eu}$ y ^{125}Sb) ubicadas a la misma distancia que las hojuelas respecto de los detectores de germanio para calibrar en eficiencia el sistema de detección. Las eficiencias absolutas de los detectores para 0.411 MeV resultaron cercanas al 1% en todos los casos y fueron determinadas con una incerteza del 3%.

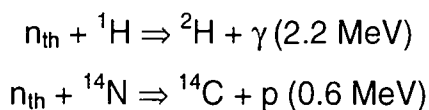
El flujo térmico (ϕ_{th}) fue calculado entonces para cada posición a partir de la ecuación (A9) del Apéndice 1.

III.5 Cálculo de dosis.

Las dosis debidas a fotones, neutrones rápidos y neutrones térmicos son determinadas para cada posición dentro del fantoma directamente a partir de los datos experimentales aplicando las ecuaciones III.5, III.6 y A9 respectivamente. Sin embargo, para conocer la dosis total entregada al tumor y al tejido sano es necesario calcular otras cantidades a partir de las dosis experimentales. La interacción de los neutrones térmicos con los componentes del cerebro y con el ^{10}B acumulado en el tumor y en las células sanas representan las principales contribuciones a la dosis total. Esas contribuciones son discutidas a continuación.

A. Captura de neutrones térmicos en ^1H y ^{14}N

Los neutrones térmicos entregan dosis al tejido principalmente a través de dos reacciones:



La captura de neutrones térmicos en hidrógeno tiene una sección eficaz de 0.33 b y la dosis debida al rayo gama de 2.22 MeV es medida mediante las cámaras de

ionización y determinada con la ecuación III.5. El núcleo de deuterio generado no tiene suficiente energía para producir ionizaciones por eso su contribución a la dosis puede ser despreciada. La dosis debida a la interacción de los neutrones térmicos con el ^{14}N puede ser calculada usando el método del factor kerma³³. La palabra kerma son las iniciales en inglés de “energía cinética liberada en el material” (**k**inetic **e**nergy **r**elased in **m**aterial) y es una cantidad que representa la energía cinética transferida por partículas no cargadas (en este caso neutrones) a partículas cargadas por unidad de masa del medio irradiado. Por lo tanto, la dosis debida a la reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ puede calcularse a través de la siguiente fórmula³⁶:

$$D_{14\text{N}} = \phi_{\text{th}} F_{n/H} \quad (\text{III.7})$$

donde $D_{14\text{N}}$ es la tasa de dosis por unidad de corriente (en cGy/min-mA), ϕ_{th} es el flujo térmico experimental normalizado por la corriente (en $\text{n/cm}^2\text{-s-mA}$) determinado con la ecuación A9 para cada posición dentro del fantoma y $F_{n/H}$ es el factor kerma (en $\text{cGy.cm}^2/\text{n}$) para neutrones en hidrógeno. La ecuación III.7 está definida para condiciones de equilibrio de cargas. En la literatura se reporta un factor kerma de $0.785 \times 10^{-9} \text{ cGy.cm}^2/\text{n}$ para neutrones térmicos en nitrógeno³⁷. Para tejido cerebral se consideró una composición de 1.84% en peso de nitrógeno. De este modo, se consideró un factor kerma de $1.4 \times 10^{-11} \text{ cGy.cm}^2/\text{n}$ para ser aplicado en la ecuación III.7.

B. Captura de neutrones térmicos en ^{10}B .

Nuevamente, el método del factor Kerma fue usado para conocer la dosis debida a la reacción de captura de neutrones en ^{10}B . En la reacción $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ se emiten una partícula alfa de 1.47 MeV y un residuo de ^7Li de 0.84 MeV (ver Cap. I). El 6.5% del total de las reacciones conducen directamente al estado fundamental del ^7Li , mientras que el 93.5 % restante conduce al estado excitado de 0.478 MeV del ^7Li , el cual decae por emisión de un rayo gama de 0.478 MeV. En promedio la energía transferida es de 2.34 MeV. El factor kerma reportado para neutrones térmicos en boro natural es de $0.159 \times 10^{-5} \text{ cGy.cm}^2/\text{n}$ ³⁷. Dado que la

contribución de ^{11}B al factor kerma es despreciable debido a su baja sección eficaz de captura frente al ^{10}B (5.5 mb frente a 3837 b), el factor kerma proviene casi exclusivamente del ^{10}B . Dado que la abundancia atómica de ^{10}B es 19.9%, el factor kerma corregido para una concentración de 1ppm de ^{10}B es de $8.6 \times 10^{-12} \text{ cGy.cm}^2/\text{n}$. Así, la dosis debida al ^{10}B puede calcularse aplicando la siguiente fórmula:

$$D_{10\text{B}} = F_{n/10\text{B}} \cdot \phi_{\text{th}} \cdot C_{10\text{B}} \quad (\text{III.8})$$

donde $D_{10\text{B}}$ es la tasa de dosis debida a la concentración de ^{10}B en tumor o tejido sano (en cGy/min-mA), $F_{n/10\text{B}}$ es el factor kerma para neutrones térmicos en ^{10}B , ϕ_{th} es el flujo térmico experimental normalizado por la corriente (en $\text{n/cm}^2\text{-s-mA}$) determinado con la ecuación A9 para cada posición dentro del fantoma y $C_{10\text{B}}$ es la concentración de ^{10}B en tumor o tejido sano (en ppm).

C. Cálculo de tasa de dosis totales en tumor y tejido sano.

Las tasas de dosis totales en tumor y tejido sano son calculadas usando las tasas de dosis experimentales de fotones, neutrones rápidos y neutrones térmicos. Se utilizaron además, los valores de RBE consignados en la literatura ³⁸. Las tasas de dosis totales fueron calculadas de acuerdo a la siguiente expresión:

$$D_{\text{Tejido}} = D_{\text{N}} \cdot \text{RBE}_{\text{rap}} + D_{14\text{N}} \cdot \text{RBE}_{\text{N}} + D_{\gamma} \cdot \text{RBE}_{\text{foton}} + D_{10\text{B}} \cdot \text{RBE}_{10\text{B}} \quad (\text{III.9})$$

donde D_{Tejido} es la tasa de dosis equivalente total normalizada para tumor o tejido sano (en RBE-cGy/min-mA), D_{γ} , D_{N} , $D_{14\text{N}}$, $D_{10\text{B}}$, son las tasas de dosis normalizadas obtenidas de las ecuaciones III.5, III.6, III.7 y III.8 respectivamente, el RBE para los neutrones rápidos (RBE_{rap}) es 3.2, el RBE para la captura en nitrógeno (RBE_{N}) es 3.2, el RBE para fotones ($\text{RBE}_{\text{foton}}$) es 1.0 y el RBE para ^{10}B ($\text{RBE}_{10\text{B}}$) es 3.8 para tumor y 1.35 para tejido sano. Se consideraron concentraciones de 40 ppm de ^{10}B en tumor y 11.4 ppm en tejido sano en concordancia con la relación de concentraciones reportada ³⁹ de 3.5:1.

III.6 Simulaciones con el método Monte Carlo.

La dosimetría en el fantoma de cerebro fue simulada usando el código MCNP, un programa Monte Carlo de transporte de neutrones, fotones y electrones⁴⁰. Se definió la geometría en la tarjeta de entrada del programa simulando con la mayor fidelidad posible el dispositivo experimental utilizado en el experimento, como se muestra en la figura III.8

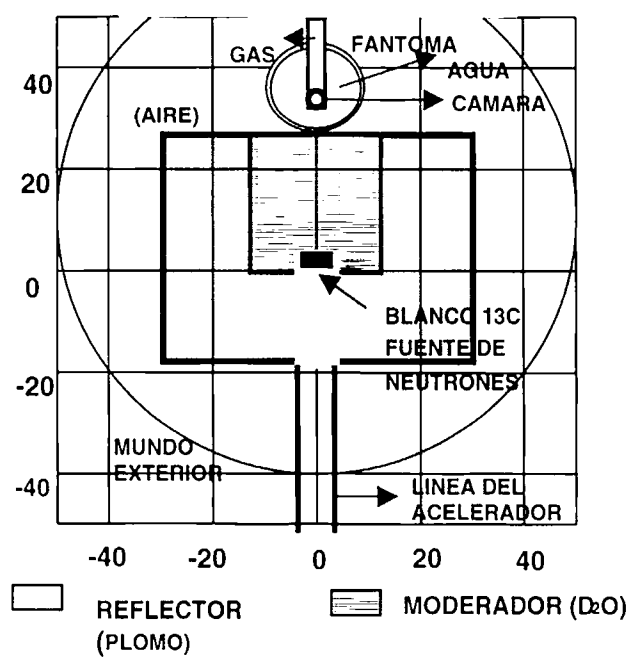


Figura III.8 Geometría definida para las simulaciones con MCNP. Las dimensiones están en cm.

La fuente de neutrones fue definida a partir de los datos aportados por Colonna *et al.*²³ para la reacción $^{13}\text{C}(d,n)$. Se consideró una distribución angular desde 0° a 180° (con intervalos de 0° a 30° , 30° a 60° , 60° a 90° , 90° a 140° y 140° a 180°). Para cada intervalo angular se definió una distribución en energía desde 0.1 MeV a 7MeV con su correspondiente producción de neutrones. Para definir las propiedades nucleares de los materiales se utilizaron las bases de datos de secciones eficaces para neutrones y fotones más recientes. A partir de estas definiciones se obtuvieron las tasas de dosis equivalente (o dosis-RBE) y los flujos térmicos simulados para cada posición dentro del fantoma de la manera que se detalla en el Apéndice 2.

También la dosis de fotones fue simulada, pero sin tener en cuenta la contribución de la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ debido a la falta de información más detallada. Así, la dosis fotónica simulada resultó ser solamente el 15% de la dosis fotónica medida. Este resultado indica que la dosis de fotones medida está compuesta en un 85% por fotones que se generan en el blanco de ^{13}C .

Finalmente se obtuvieron las simulaciones de las tasas de dosis de ^{14}N , ^{10}B y las tasas de dosis-RBE totales en tumor y tejido sano a partir de las ecuaciones III.7, III.8 y III.9, simplemente reemplazando las dosis o flujos experimentales por los simulados).

III.7 Resultados.

Las tasas de dosis-RBE experimentales se muestran en la figura III.9. En esta figura las tasas de dosis totales en tumor y tejido sano se encuentran normalizadas respecto de la corriente colectada sobre el blanco de producción de ^{13}C . También se grafican las distintas contribuciones que componen las tasas de dosis totales de acuerdo a la ecuación III.9. Como puede verse la mayor componente a la dosis en el tumor es la dosis debida a los 40 ppm de ^{10}B .

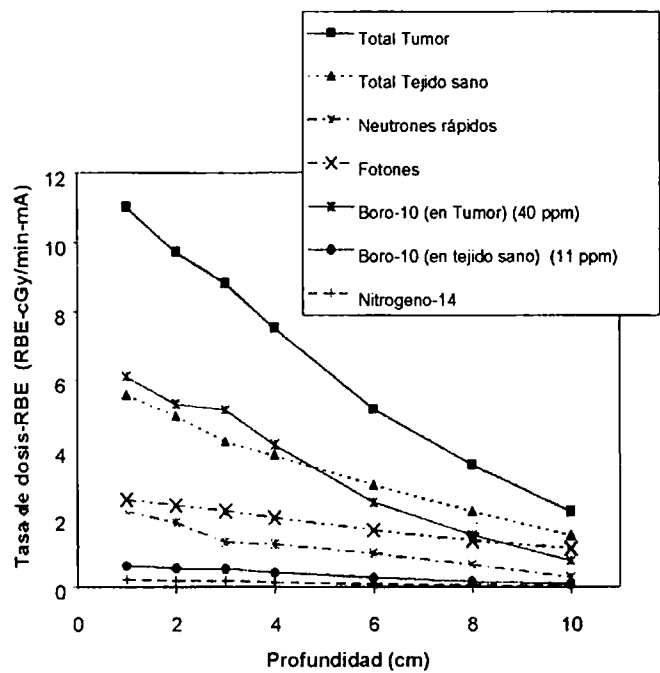


Figura III.9 Tasas de dosis-RBE medidas experimentalmente para las distintas profundidades dentro del fantoma.

En la figura III.10 la tasa de dosis-RBE de neutrones rápidos y el flujo de neutrones térmicos se comparan con los resultados simulados con MCNP. La *relación de ventaja* ⁴¹(definida como el cociente de las áreas bajo las curvas de dosis de tumor y tejido sano a lo largo del eje central del fantoma, desde la superficie hasta la *profundidad de ventaja**) obtenida es 1.98.

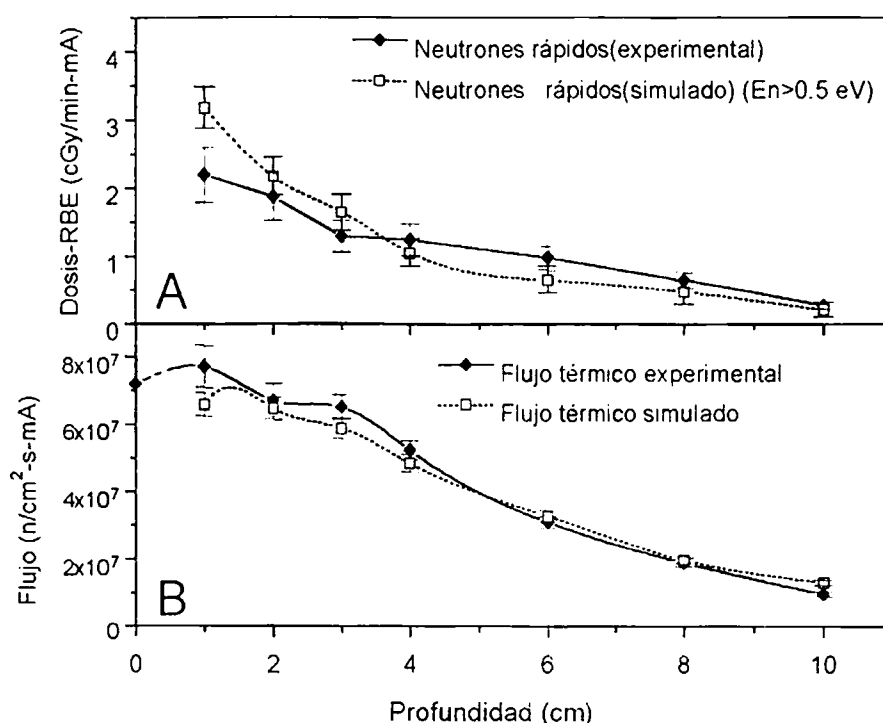


Figura III.10 A) Tasa de dosis-RBE de neutrones rápidos, experimental y simulada con MCNP. B) Flujo de neutrones térmicos, experimental y simulado con MCNP.

La presencia de una dosis fotónica significativa es evidente en la figura III.9. Como fuera sugerido por Colonna *et al.* ²³, este efecto sería consecuencia de la gran energía de excitación del residuo de ^{14}N y de la radiación gamma de alta energía proveniente de su desexcitación. Los niveles del ^{14}N que pueden ser poblados en las condiciones de este experimento están a 2.31, 3.95, 4.92, 5.11, 5.69, 6.20 y 6.44 MeV de energía de excitación⁴². Si embargo, el efecto de estos rayos gamma puede ser remediado con un blindaje apropiado sobre el blanco. Cálculos de atenuación de radiación electromagnética indican que un blindaje de 3 cm de plomo sumado al moderador de agua pesada atenúa al 0.1% la intensidad de un rayo gamma de 7 MeV. Se realizó una simulación con MCNP

* Se define más adelante en esta misma sección.

blindando frontal y lateralmente el blanco de ^{13}C con un blindaje de plomo de 3 cm para estudiar el efecto de este blindaje sobre los neutrones. Las dosis-RBE de neutrones simuladas son 3.9 ± 0.3 (0.3 ± 0.1) y 3.7 ± 0.3 (0.2 ± 0.1) cGy/min-mA con y sin blindaje de plomo a 1 cm (10 cm) dentro del fantoma. Por lo tanto sería posible blindar el flujo de rayos gama proveniente del blanco de producción sin perturbar significativamente la fuente de neutrones.

Uno de los más importantes requerimientos clínicos para la aplicación de la terapia consiste en mantener la dosis en el tejido sano por debajo del límite de tolerancia. De acuerdo al protocolo del Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR) la dosis máxima aceptable entregada al tejido sano es de 12.5 RBE-Gy ⁴³, la cual para las condiciones de este experimento, suponiendo una corriente de deuterones de 4mA, se alcanzaría para un tratamiento de 56 minutos (ver figura III.11). Para este caso, la profundidad de ventaja es de 5.6 cm (la profundidad de ventaja determina la profundidad en el fantoma hasta la cual el tumor recibe más dosis que el tejido sano^{7,41}).

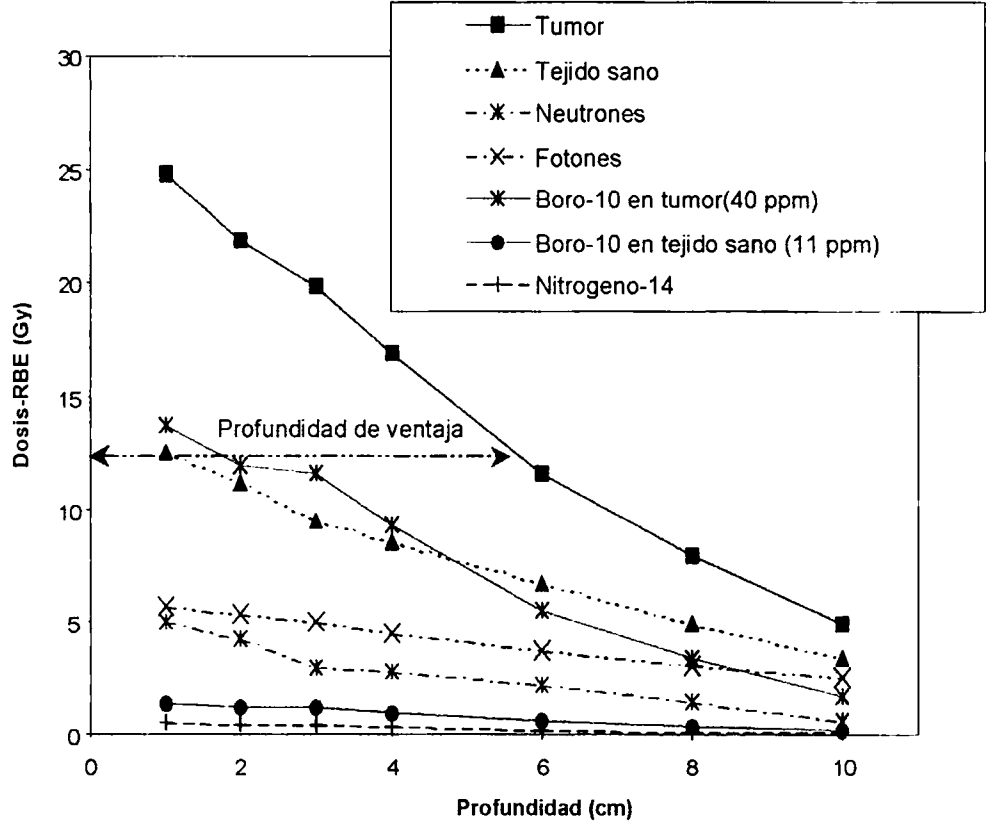


Figura III.11. Dosis-RBE experimentales para un tratamiento de 56 minutos

Por otro lado, si la contaminación gama proveniente de la desexcitación del ^{14}N es suprimida mediante un blindaje apropiado, es posible mejorar la relación de ventaja de 1.98 a 2.71. En este caso la profundidad de ventaja llega a 6.4 cm (figura III.12) y la dosis máxima en tejido sano es alcanzada en 92 minutos (nuevamente se considera una haz de 4 mA de corriente) llegando a 32.5 RBE-Gy como dosis máxima en el tumor frente a los 25 RBE-Gy que se alcanzaban en el caso previo.

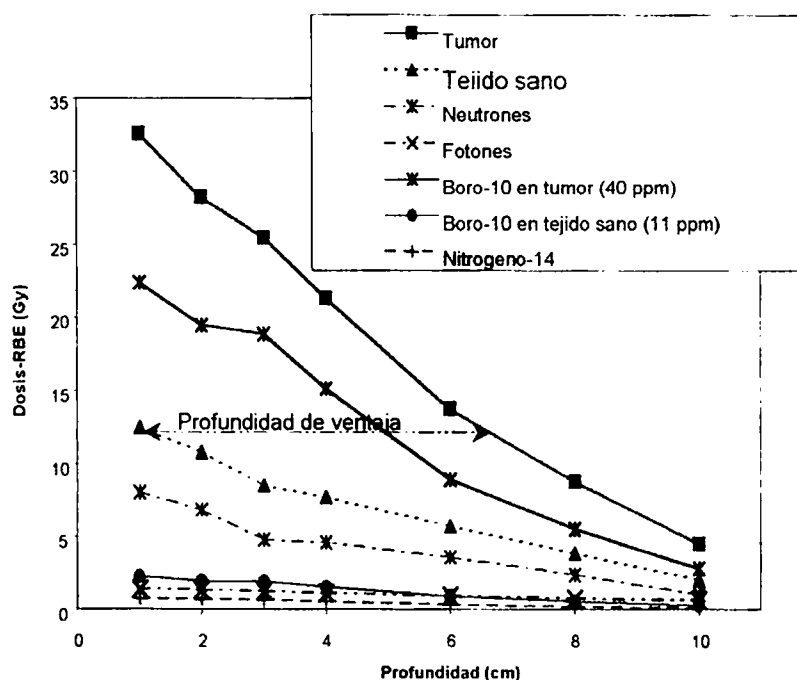


Figura III.12. Dosis-RBE experimentales para un tratamiento de 92 minutos en donde se suprimió la contaminación gama del blanco mediante blindaje

III.8 Conclusiones

La reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ a 1.5 MeV de energía de bombardeo, aparece como una alternativa para BNCT basado en aceleradores. Su relativamente alta sección eficaz y las óptimas propiedades mecánicas y térmicas del carbono como material para construir un blanco de producción representan sus principales ventajas. En cuanto a sus posibilidades clínicas, los resultados presentados permitirían concluir que se contarían con dosis aceptables para tratamientos si se aplicaran varias sesiones de irradiación entrando por distintos puntos de la cabeza de modo tal de acumular la dosis terapéutica necesaria en el tumor (ver figura I.4) sin superar nunca el máximo permitido en el tejido sano.

CAPÍTULO IV

PRODUCCIÓN DE NEUTRONES VÍA LA REACCIÓN ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ EN EL ACELERADOR TANDAR.

IV.1 Introducción

Como se señaló en el Capítulo I existen varias razones por las cuales es aconsejable desarrollar la terapia por captura neutrónica en boro utilizando como fuente de neutrones una reacción nuclear producida con un acelerador de partículas. Por este motivo se han realizado estudios de factibilidad en el acelerador TANDAR a fin de optimizar un blanco de producción de neutrones. En estas experiencias se ensayó la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ a energías de bombardeo de protones cerca de su energía de umbral (1.88 MeV). Para la aplicación de esta opción para BNCT se requiere de una máquina de alta corriente (varios mA) lo que está, en principio, al alcance de la tecnología actual. Una corriente de varios mA de protones sobre un blanco de litio generaría un flujo epitérmico en la posición del paciente mayor que la obtenida con el Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR)²². Por lo tanto el acelerador debe proveer haces de protones de relativamente baja energía (de 1 a 4 MV) y altas corrientes. El acelerador TANDAR no es la máquina apropiada de acuerdo a estos requerimientos ya que no fue diseñada para esta aplicación. Sin embargo permite encarar estudios de factibilidad en el contexto de esta opción de producción de neutrones. De hecho, en el pasado se han producido neutrones en el acelerador TANDAR acelerando haces de deuterones de relativamente alta energía sobre blancos de berilio, existiendo una sala de irradiación especialmente blindada para estos experimentos. Por esta razón se encaró la construcción de un arreglo experimental adecuado incluyendo el blanco de producción y la caracterización experimental del espectro neutrónico generado. Además se encararon irradiaciones de fantasmas con contenido de boro y la puesta a punto de la medición de radiación gama discreta, que acompaña en un 94 % de los casos a la reacción de captura neutrónica en boro.

IV.2 La reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$.

Esta reacción es endotérmica con $Q = -1.646$ MeV. En el caso de este tipo de reacciones, para valores suficientemente pequeños de la energía del proyectil no habrá suficiente energía cinética incidente para proporcionar el incremento requerido de masa en reposo y, a la vez conservar la energía cinética del centro de masa. El mínimo valor de la energía de la partícula incidente capaz de hacer posible la reacción, se llama *energía de umbral*, que está definida de acuerdo a la siguiente expresión³²:

$$E_{\text{Umbral}} = -Q \cdot \frac{m_n + m_{{}^7\text{Li}}}{m_n + m_{{}^7\text{Be}} - m_p} = 1.881 \text{ MeV} \quad (\text{IV.1})$$

Al alcanzarse ese umbral, se producirá el neutrón con energía cero en el sistema centro de masa. En el sistema del laboratorio, el neutrón se moverá hacia la dirección delantera con la velocidad del centro de masa, siendo su energía ³²:

$$E_n^{\text{umbral}} = E_p^{\text{umbral}} \cdot \frac{m_p \cdot m_n}{(m_n + m_{{}^7\text{Be}})^2} = 0.03 \text{ MeV} \quad (\text{IV.2})$$

Entre 1.881 y 1.92 MeV, la energía del neutrón para un dado ángulo de emisión en el laboratorio es bi-valuada, correspondiendo a dos ángulos de emisión en el sistema centro de masa. Si la velocidad del centro de masa es mayor que la velocidad del neutrón en el sistema centro de masa, habrá dos grupos de neutrones a ángulo cero: uno correspondiendo a emisión a cero grado en el centro de masa y el otro correspondiendo a emisión de 180° en el centro de masa. En la figura IV.1 se grafica la energía del neutrón (en el laboratorio) en función del ángulo de emisión (en el lab.) para distintas energías de bombardeo. Como puede verse, para energías de bombardeo menores que 1.92 MeV existen ángulos límites dentro de los cuales son emitidos los neutrones. Por lo tanto para estos casos hay emisión de neutrones solamente dentro de un cono en dirección delantera, el cual tiene un semi-ángulo θ , sin emisión fuera de él (figura IV.2). El confinamiento dentro de estos conos permite que todos los neutrones sean eficientemente utilizados y simplifica considerablemente el sistema moderador.

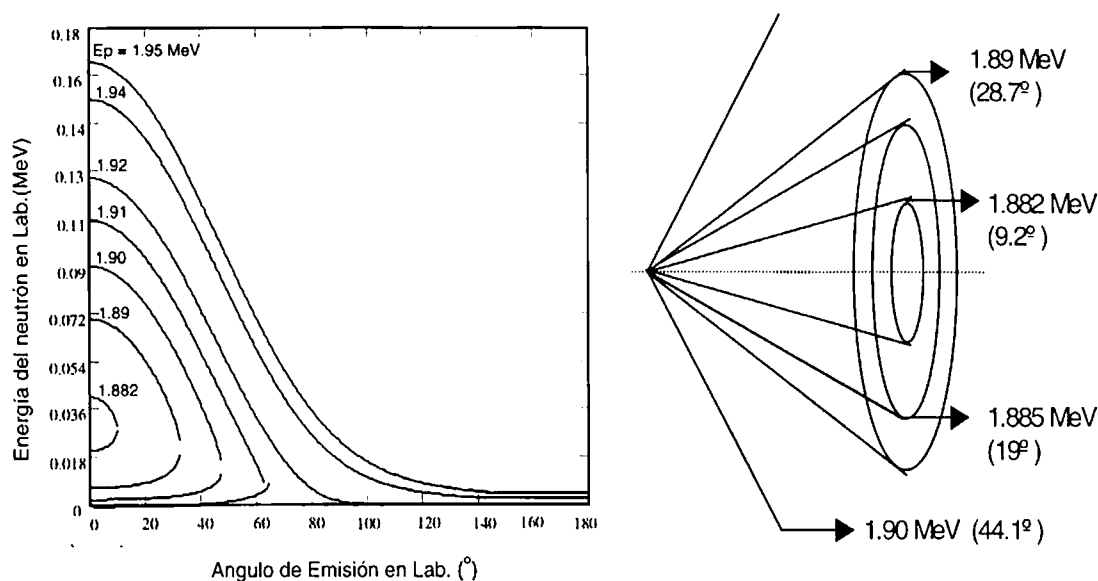


Figura IV.1 Energía de los neutrones vs ángulo de emisión (en el lab.) para diferentes energías del protón. Figura IV.2 Conos de emisión de neutrones para diferentes energías del protón.

A partir de la energía de umbral comienza a crecer la producción total de neutrones a medida que crece la sección eficaz de la reacción. La figura IV.3 muestra la sección eficaz total como una función de la energía del protón desde el umbral hasta 5 MeV. La sección eficaz crece rápidamente por encima del umbral hasta una meseta (de 270 mb) la cual es interrumpida por una fuerte resonancia a una energía de protón de 2.25 MeV. A esta energía la sección eficaz alcanza los 570 mb⁴⁴.

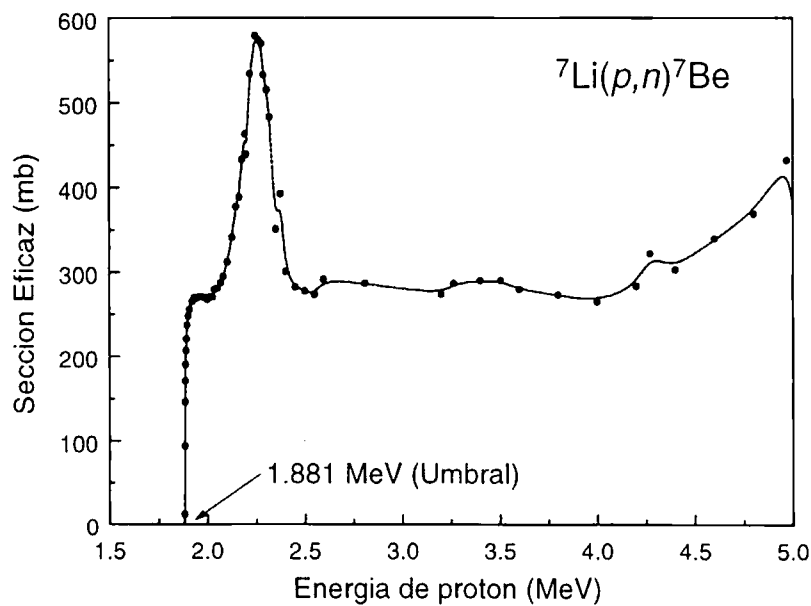


Figura IV.3 Sección Eficaz total para la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ [ref. 44]

IV.3 Primeros ensayos de producción de neutrones en el acelerador TANDAR.

Como se señaló anteriormente el acelerador TANDAR no es la máquina ideal para ensayar la producción de neutrones vía aceleradores en conexión con BNCT. En particular, para la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ cerca de su energía de umbral, el principal problema radica en que, operando el TANDAR en las condiciones habituales, pueden obtenerse haces de protones de entre 6.8 y 7 MeV como menor energía posible.

En la primera irradiación para producir neutrones a través de la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, se degradó la energía de un haz de protones de entre 7 y 8 MeV producido por el TANDAR, haciéndolo atravesar una lámina degradadora de plomo de 100 μm y con el haz emergente se irradió un blanco de LiF. Este compuesto refractario de litio presenta características favorables como material para construir un blanco de producción, a pesar de que la producción total de neutrones del LiF represente aproximadamente el 30% de la del litio metal ⁴⁵. El LiF alcanza su punto de fusión a 848.2 °C frente a los 180.7 °C del litio metal y a diferencia de éste es muy estable en aire. Además, se presenta en forma de polvo de 2.64 g/cm³ de densidad y es muy sencillo construir una pastilla mediante prensado.

Se utilizó como moderador de neutrones (y a la vez detector) un cilindro de 22 cm de largo y 14 cm de diámetro construido con 3.4 kg de parafina (86% C y 14% H, en peso) al cual se dopó con 0.37 kg de ácido bórico (0.013 kg de ${}^{10}\text{B}$). En la figura IV.4 se esquematiza el dispositivo experimental empleado.

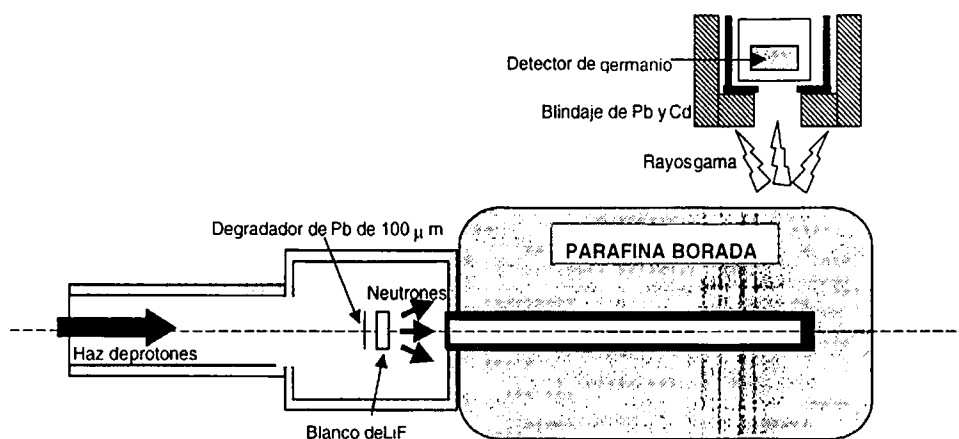


Figura IV.4 Dispositivo experimental para la producción de neutrones con un blanco de ${}^6\text{LiF}$.

Dentro del cilindro de parafina los neutrones generados en el blanco se termalizan a través de la dispersión elástica en el hidrógeno de la parafina y una vez termalizados se producen las reacciones de captura en hidrógeno y boro. Por lo tanto, la presencia de los neutrones se detectó indirectamente mediante los rayos gama de 0.478 MeV y 2.22 MeV provenientes de las reacciones de captura de los neutrones en el boro y el hidrógeno presentes en la parafina, respectivamente. Se utilizó un detector de germanio hiperpuro modelo GMX, refrigerado con nitrógeno líquido y convenientemente blindado con plomo y cadmio. En la figura IV.5 se observa el espectro gama obtenido experimentalmente comparado con un espectro calculado mediante el programa de transporte de neutrones MCNP para una geometría igual al arreglo experimental utilizado.

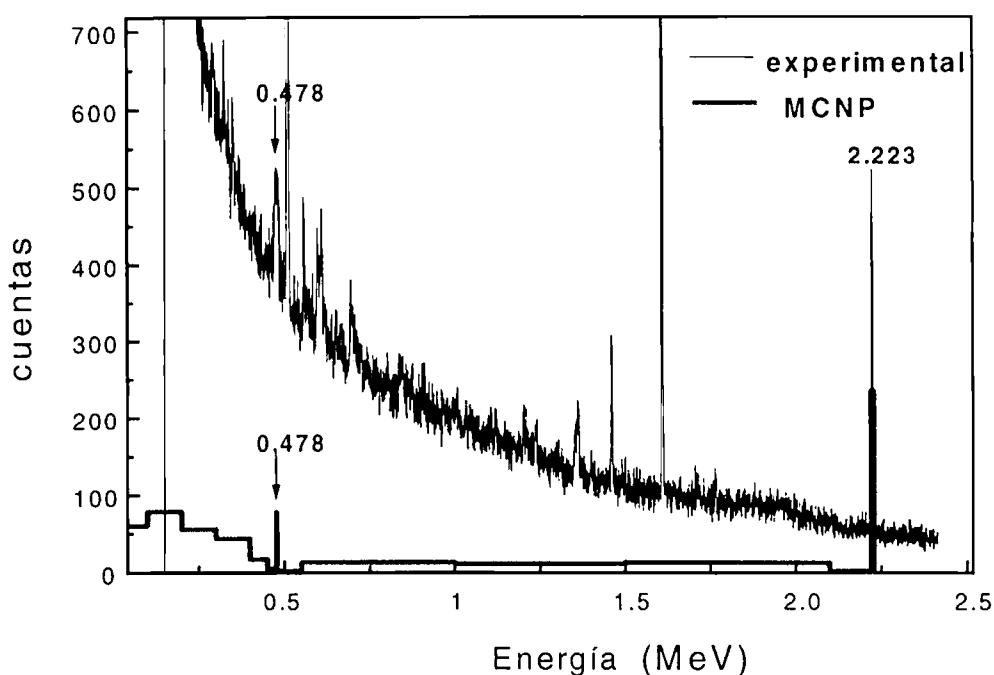


Figura IV.5 Espectros gama experimental y simulado por Monte Carlo.

En un experimento posterior se estudió la calidad del haz de protones utilizado para producir los neutrones. Para tal fin, se realizó una medición de la degradación de un haz de protones de 7 MeV de energía producido por el TANDAR, a través de láminas de plomo de distintos espesores, utilizando el dispositivo experimental de la figura IV.6.

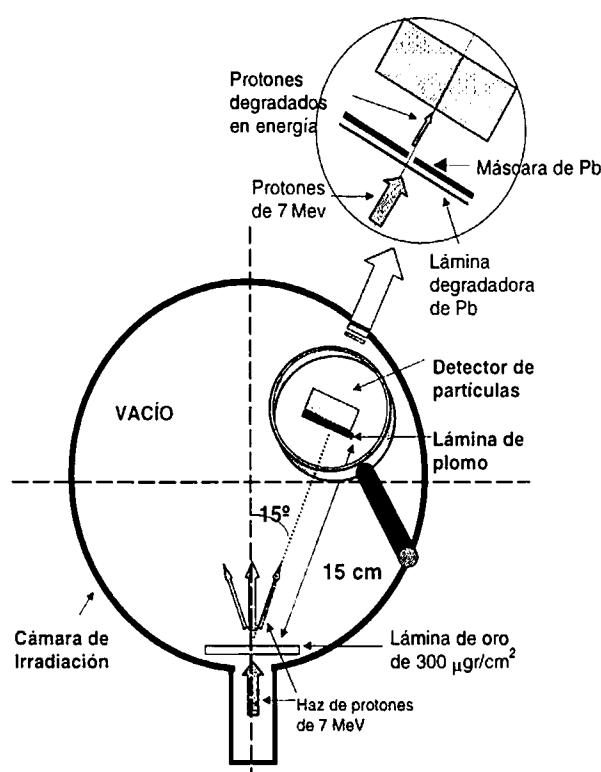


Figura IV.6 Dispositivo experimental utilizado para medir la degradación en energía de un haz de protones de 7 MeV a través de láminas de plomo.

El haz de protones emergente de la lámina de plomo se midió con un detector de partículas de barrera de superficie de silicio, ubicado dentro de la cámara de irradiación, a 15 cm de una lámina de oro de 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de espesor y a 15° respecto de la dirección del haz incidente. La lámina de oro se utilizó para dispersar el haz de protones de 7 MeV (la barrera coulombiana para protones sobre oro es de 11.09 MeV y sobre plomo es de 11.4 MeV) y poder medir su energía, sin exponer el detector de partículas en forma directa al haz. Además, se colocó delante del detector una máscara de plomo de 0.5 mm de espesor (el rango de protones de 7 MeV en plomo es de 177 μm ⁴⁶) con un orificio de 1 mm. De este modo se trabajó con contajes de detección entre 10 y 50 cuentas por segundo que no afectan el funcionamiento del detector. El espectro de protones se midió para espesores de plomo de entre 63 μm y 150 μm obteniéndose los que se muestran en la figura IV.7. Cabe aclarar que los protones pierden en promedio sólo el 0.2 % de su energía al atravesar la lámina de oro. Por otro lado, se calculó la variación en la energía del haz de protones dispersado a 15° respecto al que se

propaga en la dirección incidente resultando del 0.03%. Estas correcciones fueron tenidas en cuenta al determinar las energías de los protones.

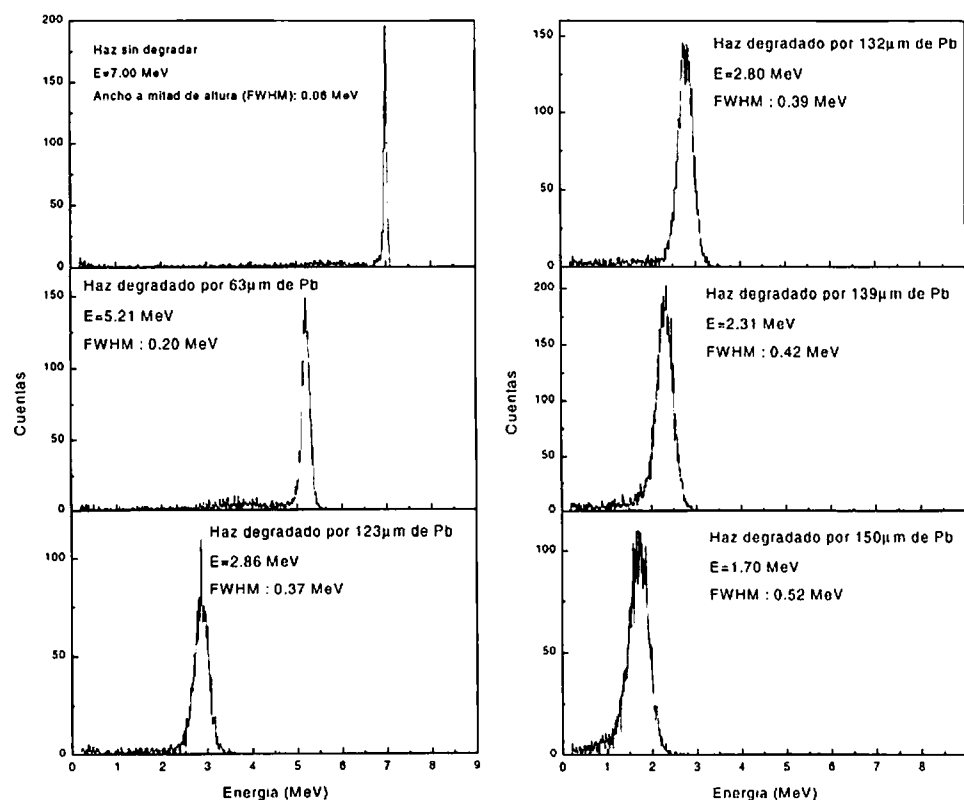


Figura IV.7 Degradación de la energía del haz de protones de 7 MeV al atravesar láminas de plomo de diferentes espesores.

Como puede observarse el haz original se degrada energéticamente al atravesar las láminas de plomo, con dispersiones que llegan al 18% y 30 % para los casos correspondientes a 139 μm y 150 μm de plomo, respectivamente. Estos casos serían asimismo los más favorables en cuanto al aprovechamiento de la corriente puesto que los protones cuya energía está entre 1.881 MeV y 2.25 MeV (umbral y resonancia de la reacción) corresponden al 33% (para 139 μm) y al 19% (para 150 μm) del total del espectro medido. Para los espesores menores este rendimiento está por debajo del 2%.

En una segunda medición se trabajó únicamente con la lámina de plomo de 150 μm y se midieron los espectros de protones emergentes de ella, originados por haces de protones de 7.0, 7.05 y 7.1 MeV generados por el TANDAR. En la figura IV.8 se muestran los espectros medidos. Las dispersiones energéticas

fueron de 26 %, 24 % y 23 % y el rendimiento (como se lo definió en el párrafo anterior) de 18.8 %, 33.0 % y 48.0 % para 7.0, 7.05 y 7.1 MeV, respectivamente. Si los rendimientos se calculan para aquellos protones cuyas energías están entre 1.881 MeV y 2.00 MeV (esta última energía corresponde al final de la meseta en la curva de sección eficaz de la reacción), se llega a valores de 13 %, 20 % y 25 % respectivamente.

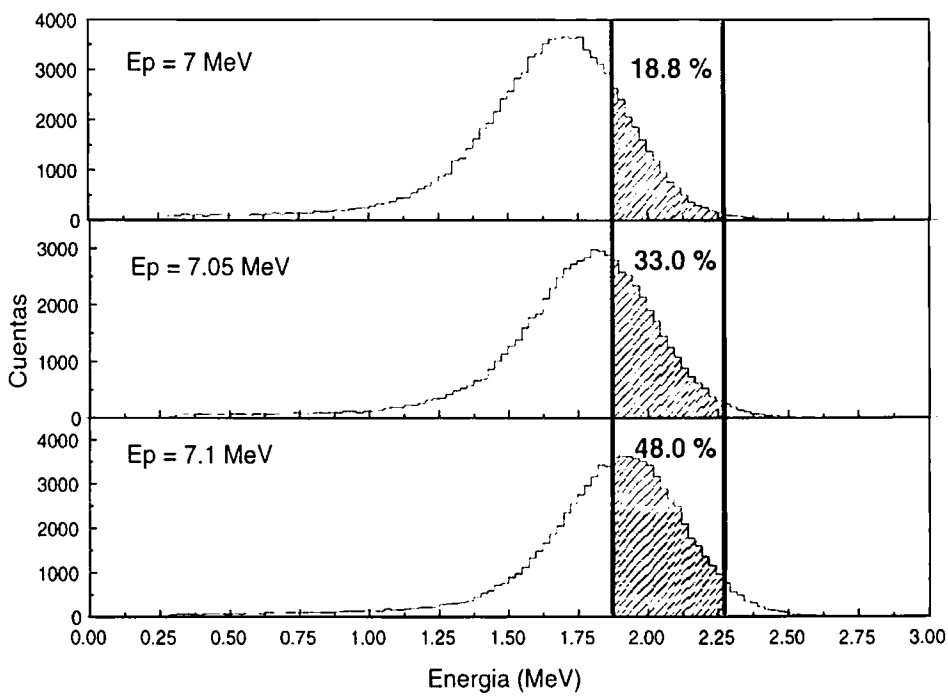


Figura IV.8 Espectros de protones medidos a la salida de una lámina degradadora de plomo de 150 μm para distintas energías incidentes. La región sombreada se extiende desde 1.881 hasta 2.25 MeV.

De estos ensayos se concluyó que se hacía necesario contar con un método más eficiente para conseguir el haz primario de protones. En el mejor de los casos anteriores, se desaprovecha el 52 % de la corriente producida por el acelerador. Hay que tener en cuenta además, que si bien se operó la máquina dentro de la modalidad habitual, se estuvo trabajando en condiciones límites a fin de obtener “bajas” tensiones en el terminal ($\approx 3.5 \text{ MV}$) con el consiguiente perjuicio en cuanto a la estabilidad y corriente del haz (se trabajó con corrientes de entre 6 y 10 nA antes de la folia degradadora).

En los espectros de la figura IV.8 se observa que para el caso $E_p = 7.1 \text{ MeV}$ aparece una “cola” de protones que se extiende más allá de los 2.25 MeV de

energía. Estos protones contribuyen a la producción de neutrones de alta energía (neutrones de más de 0.52 MeV emitidos a 0°) que no son deseables cuando se trabaja cerca del umbral de la reacción.

Los inconvenientes señalados motivaron la búsqueda de un procedimiento alternativo en procura de un haz de protones de alrededor de 2 MeV, mejor definido energéticamente y que permitiese optimizar el aprovechamiento de la corriente que el acelerador es capaz de entregar en esas condiciones de trabajo.

IV.4 Irradiación de un fantoma de cabeza.

Se exploró un procedimiento alternativo para disminuir la energía del haz de protones. Para ello se cortocircuitaron con barras conductoras algunas secciones del acelerador a fin de acondicionarlo para alcanzar tensiones muy por debajo de las habituales (se obtuvieron tensiones menores a 1 MV). De esta manera se pudo contar con un haz de energía apropiada (con un ancho energético del 1 % aproximadamente), sin el perjuicio de la pérdida de corriente y la disminución de la calidad que devienen de la degradación a través de un absorbente, como se explicó en la sección IV.3. A partir de la obtención de este haz, se encaró la irradiación de un fantoma de cabeza con un haz de neutrones producido vía la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ en un blanco de LiF. En esta experiencia, se ensayó el monitoreo de la producción de neutrones mediante la detección del rayo de 0.478 MeV y además, se evaluó el flujo de neutrones térmicos a diferentes profundidades dentro del fantoma usando hojuelas de activación de oro, con y sin cobertura de cadmio.

A) Materiales.

Esta experiencia se llevó a cabo en una de las líneas de irradiación del acelerador TANDAR ubicada en una sala especialmente blindada para trabajar en la producción de neutrones. En el extremo de esta línea se dispuso una cámara de irradiación con una pantalla de fósforo rebatible para enfocar el haz, y una copa de Faraday rodeada por un reflector de grafito, dentro de la cual se ubicó la pastilla de LiF, en un diseño semejante al utilizado en el experimento del LABA-MIT (ver Cap. 3).

El fantoma de cabeza consistió en un cilindro de acrílico de 20 cm de diámetro y 20 cm de altura, lleno de agua desionizada. En su interior se alojó un modelo de tumor compuesto por un cilindro de acrílico de 2 cm de altura y 1.6 cm de diámetro conteniendo 3.7 gr de ácido bórico (0.13 gr de ^{10}B) en su interior. Este modelo de tumor se posicionó a 11 mm de profundidad dentro del fantoma de cabeza. Este modelo de fantoma de cabeza se inspiró en uno consignado en la literatura⁴⁷. En la figura IV.9 se muestra una fotografía del dispositivo experimental.

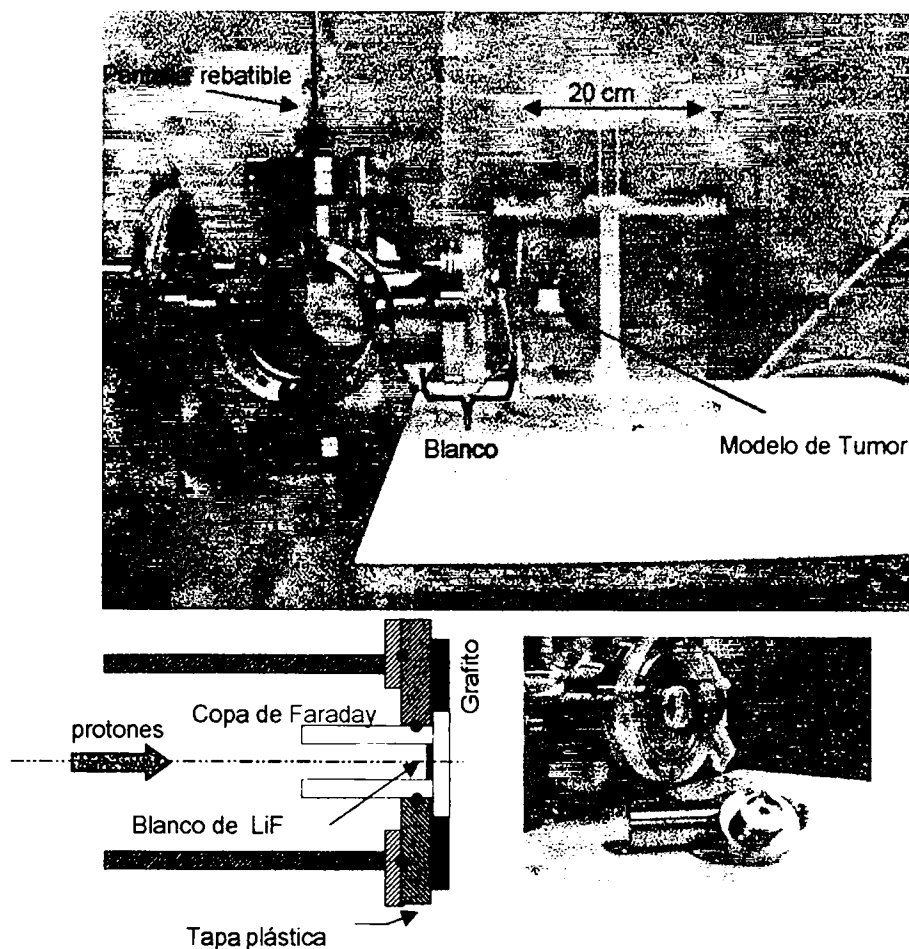


Figura IV.9 Fotografía de la cámara de irradiación y el fantoma con el modelo de tumor. Detalles de la copa de Faraday y el blanco de ^6LiF (abajo).

B1) Detección de la producción de neutrones. Método.

El blanco de producción se irradió sucesivamente con haces de protones de 1.88, 1.92, 1.96 y 2 MeV. Las corrientes medidas sobre el blanco con la copa de Faraday variaron entre 4 y 7 nA. Los neutrones generados en el blanco se termalizan en el hidrógeno presente en el fantoma produciendo un campo de

neutrones térmicos en su interior. Las reacciones de captura de esos neutrones térmicos en el ^{10}B del modelo del tumor generan (en el 94 % de los casos) el rayo gama de 0.478 MeV. La producción de neutrones térmicos se midió, entonces a través de la detección de esta radiación gama discreta. Para ello se utilizó un detector de germanio hiperpuro (modelo GMX) refrigerado con nitrógeno líquido y acoplado a un sistema de supresión de fondo Compton basado en un detector centellador de germanato de bismuto ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ comúnmente llamado BGO). El dispositivo experimental se esquematiza en la figura IV.10.

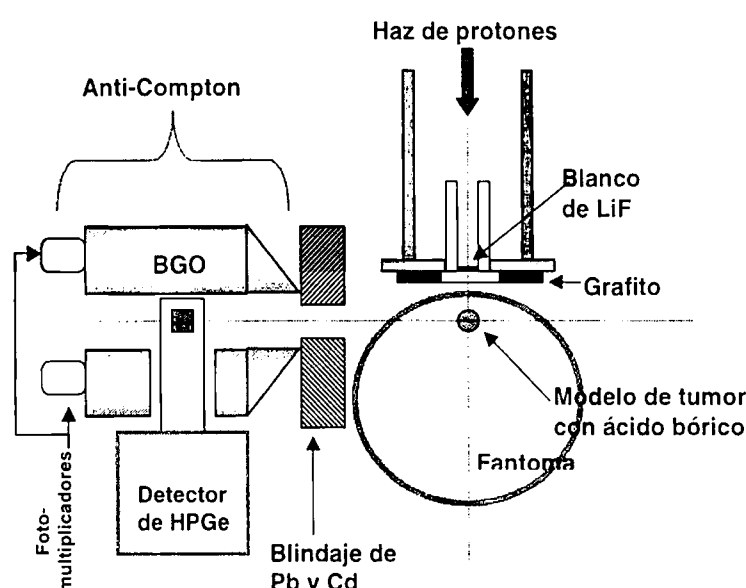


Figura IV.10 Esquema del sistema de detección gamma con el supresor "AntiCompton".

El empleo de este sistema de supresión responde principalmente a la necesidad de disminuir en los espectros gama, el fondo continuo generado por la dispersión Compton de los fotones de 2.22 MeV (de la captura de neutrones en hidrógeno) en el cristal de germanio, que se extiende hasta 1.97 MeV y por lo tanto interfiere con la detección del rayo gama de 0.478 MeV. Este sistema de supresión es denominado comúnmente "*Anti-Compton*". Se basa en el hecho de que el fondo continuo Compton en los espectros obtenidos con detectores de germanio, proviene principalmente de los rayos gama que sufren una o más dispersiones seguidas del escape del cristal del fotón dispersado. Por lo tanto, la detección del fotón escapado del cristal en un detector que rodee al detector de germanio (en este caso el BGO) es un medio eficaz para rechazar aquellos

eventos que solamente aporten al fondo continuo, sin afectar los eventos de absorción total de energía. La supresión se realiza a través de la aceptación de los pulsos del detector de germanio por un circuito electrónico que los rechaza si un pulso de coincidencia generado en el BGO es detectado (este circuito se llama de *anticoincidencias* - ver Apéndice 3-). El detector de BGO fue blindado convenientemente con plomo para que el circuito de anticoincidencias no fuera activado fortuitamente por cualquier radiación gama generada en el entorno cercano a él que produjera la supresión de eventos aceptables. La relación “*pico-fondo*” se mejoró en un factor 2, medida con una fuente de ^{60}Co .

El detector de germanio también fue blindado con bloques de plomo especialmente diseñados a fin de impedir la visión directa de toda radiación que no proviniera del modelo de tumor. Se le agregó, además un recubrimiento de cadmio para protegerlo de los neutrones térmicos. Finalmente, se utilizó una fuente calibrada de ^{152}Eu ubicada en la posición del modelo de tumor, para determinar la eficiencia absoluta de detección para 0.478 MeV del detector de germanio, resultando de $(2.7 \pm 0.1) \times 10^{-4}$.

B2) Detección de la producción de neutrones. Resultados.

El efecto de la supresión del fondo Compton se evidencia en los espectros de la figura IV.11, donde se observa el rayo gama de 0.478 MeV.

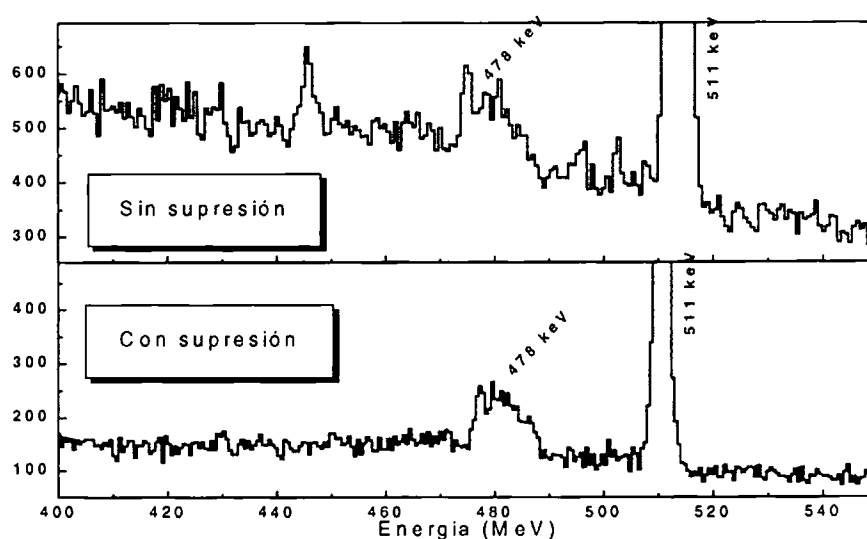


Figura IV.11. Espectros gama medidos con el detector de germanio con y sin supresión del sistema “AntiCompton”.

La notable ganancia en la definición del pico de 0.478 MeV implica beneficios a la hora de determinar su área. En la figura IV.12 se detalla la presencia de los rayos gama de 0.478 y 2.22 MeV en los espectros (normalizados por la carga total integrada sobre el blanco) medidos para las diferentes energías de bombardeo. Se puede observar que a medida que la energía de bombardeo se acerca al umbral energético de la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, disminuye el área de los picos debido a la disminución de la producción de neutrones.

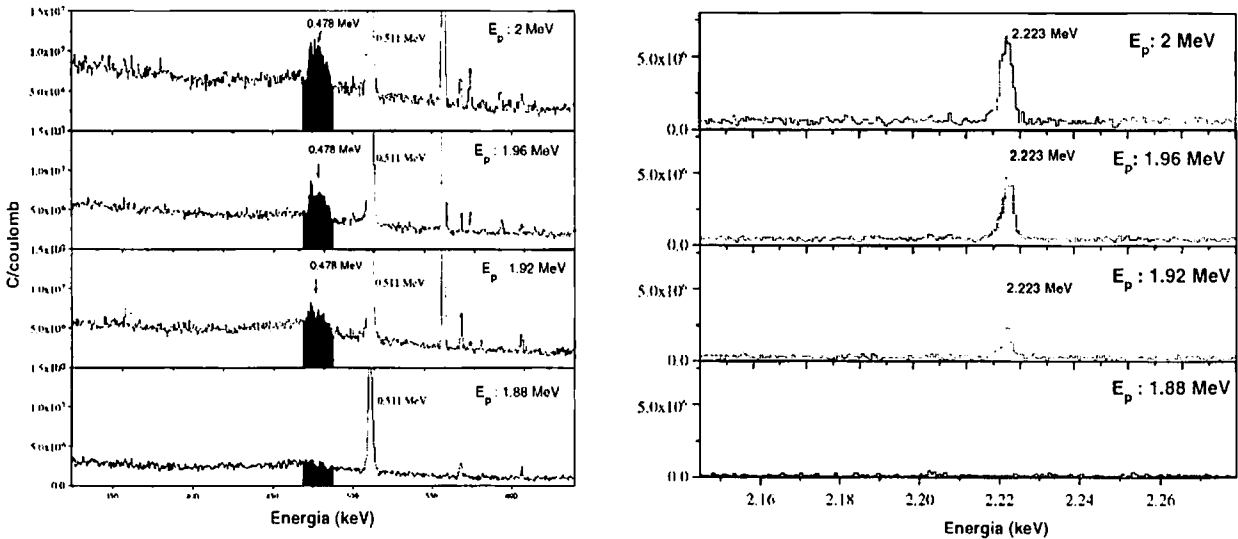


Figura IV.12 Detalle de los picos de 0.478 MeV y 2.2 MeV para las diferentes energías de bombardeo.

El área de los picos de 0.478 MeV para las diferentes energías de bombardeo de protones, fue medida a partir de los espectros obtenidos y de espectros de fondo (es decir, espectros obtenidos en las mismas condiciones que los primeros con la diferencia de que el modelo de tumor con el ácido bórico había sido retirado del fantoma de cabeza) medidos durante el experimento. Tanto los espectros medidos con el boro presente como los de fondo fueron normalizados por la carga total integrada sobre el blanco y corregidos por el tiempo muerto. En la figura IV.13 se observa un ejemplo correspondiente a la irradiación con protones de 2.00 MeV. Primero se determinó el área total bajo el pico en el espectro “con boro” (figura IV.13-A), luego el área total, dentro de la misma región, en el espectro de fondo (figura IV.13-B). Finalmente se obtuvo el área neta del pico sustrayendo B de A (figura IV.13-C). El error absoluto del área neta se obtuvo por

propagación, teniendo en cuenta que el error de una cierta área S es $S^{1/2}$, así $\Delta C=(C+2B)^{1/2}$. Este procedimiento se repitió para las demás energías de bombardeo.

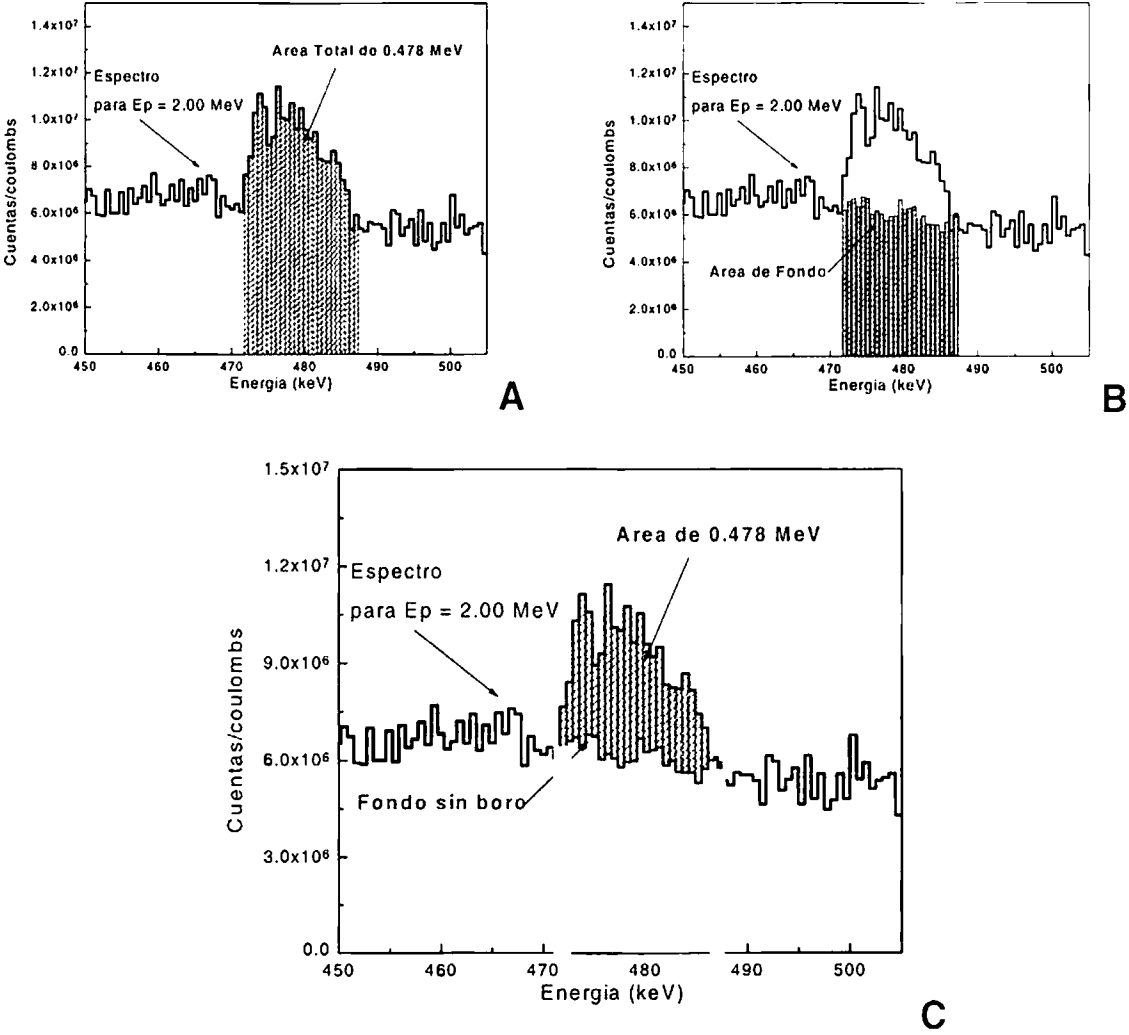


Figura IV.13 Determinación de área neta del pico de 0.478 MeV (para $E_p = 2.00$ MeV)

Las áreas medidas para las diferentes energías de bombardeo de protones se consignan en la tabla IV.1.

E_{proton} (MeV)	Area pico 0.478 MeV (cuentas/C)
1.89	$(3.30 \pm 0.01) \times 10^6$
1.92	$(3.100 \pm 0.002) \times 10^7$
1.96	$(5.200 \pm 0.002) \times 10^7$
2.00	$(7.200 \pm 0.002) \times 10^7$

Tabla IV.1 Áreas del pico de 0.478 MeV medidas para las diferentes energías de bombardeo de protones

La producción del rayo de 0.478 MeV durante la irradiación con neutrones de un tumor dopado con boro es una medida “*on-line*” del flujo de neutrones que interactúan con él y por lo tanto de la dosis suministrada. Es por eso que resulta de suma importancia contar con una herramienta de cálculo capaz de simular las condiciones de irradiación a fin de predecir los resultados. Esta herramienta es nuevamente el programa de simulación de transporte de neutrones MCNP. Con él se realizó un estudio de simulación de la cantidad de rayos gama de 0.478 MeV detectada en las condiciones del experimento, a fin de compararla con los resultados experimentales. Ese estudio se detalla a continuación.

En primer lugar se simularon la geometría y los materiales del experimento pero fraccionando el modelo de tumor en 34 celdas de 0.5 mm de espesor cada una (figura IV.14) con el propósito de estudiar el efecto de la absorción de los neutrones en el ácido bórico.

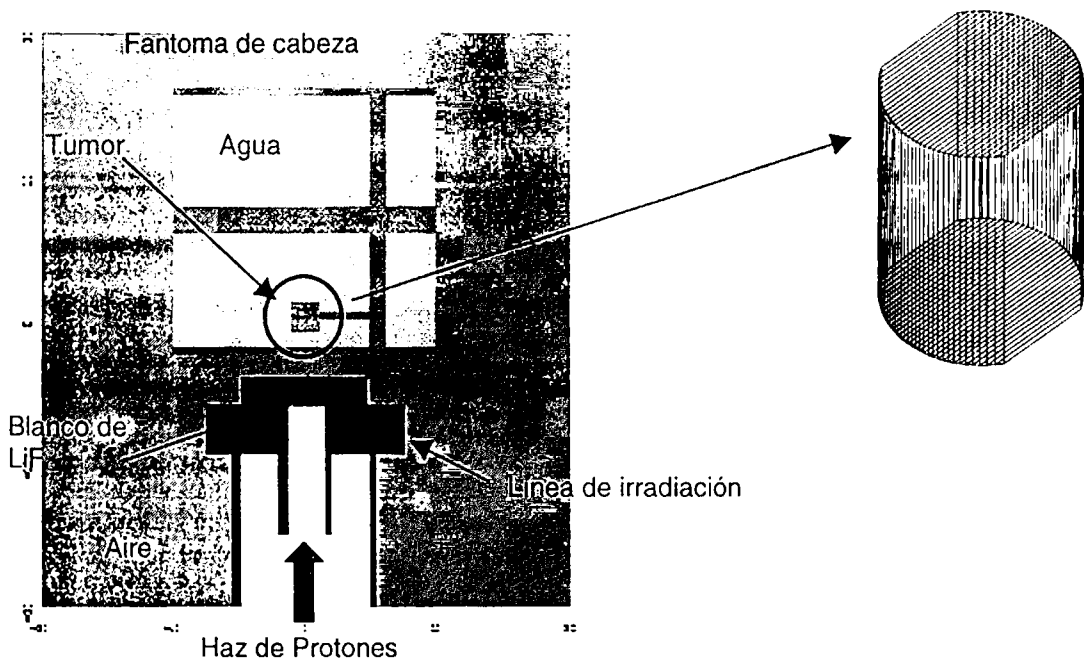


Figura IV.14 Geometría definida como entrada para las simulaciones con MCNP. Detalle del fantoma de tumor fraccionado en celdillas.

La fuente de neutrones se definió sobre un blanco grueso de LiF de 1.4 mm de espesor y 27 mm de diámetro y se utilizó el programa LiYield desarrollado por C. Lee ⁴⁸ para calcular las producciones diferenciales de neutrones en un blanco grueso de LiF. Este programa calcula la producción doble diferencial $d^2Y/dE_n d\Omega$

(producción por unidad de energía de neutrón y por ángulo sólido) en base a consideraciones cinemáticas de la reacción $\text{Li}(p,n)$ y teniendo en cuenta la atenuación del haz de protones incidente en el blanco ⁴⁹. Esta producción $\frac{d^2Y}{d\Omega dE_n}(E_n, \theta)$ (en neutron/keV-sr-mC) es una matriz para la energía del neutrón (E_n) variando entre 0 y 250 keV y el ángulo de emisión en el laboratorio (θ) variando entre 0 y π . A partir de las proyecciones de esta matriz sobre el eje de las energías y del ángulo se obtienen las producciones diferenciales $\frac{dY}{dE_n}(E_n)$ y $\frac{dY}{d\Omega}(\theta)$. Para obtener la producción diferencial $\frac{dY}{d\theta}$ (en neutron/grado-mC) se multiplica $\frac{dY}{d\Omega}(\theta)$ por $2 \pi \sin(\theta)$ (figura IV.15 y Apéndice 4).

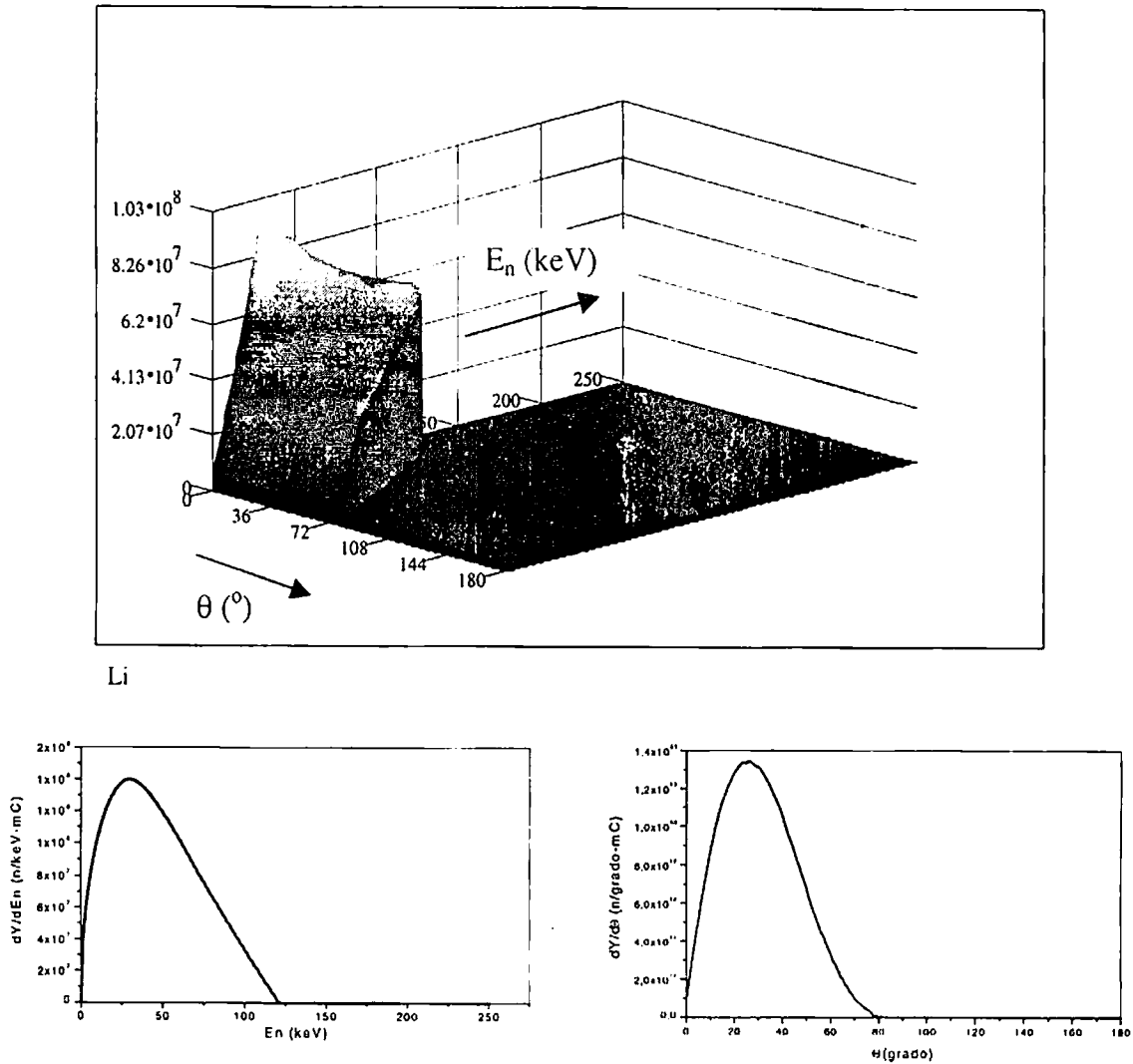


Fig. IV.15 Producción doble diferencial $d^2Y/dE_n d\Omega$ y sus proyecciones para $E_p=1.92$ MeV

A partir de las producciones diferenciales obtenidas se definieron histogramas sobre las curvas dY/dE_n y $dY/d\theta$ tomando intervalos de energías de neutrones de 5 keV y de ángulos de emisión de 5° a fin de construir la definición de la fuente para la entrada del programa. Esto se llevó a cabo para las cuatro energías de neutrones que se emplearon en el experimento: 1.89, 1.92, 1.96 y 2.0 MeV.

Se hicieron corridas de MCNP con 10^7 historias, para cada energía simulando en cada una de las celdas en que se fraccionó el fantoma de tumor con ácido bórico, la energía depositada por los neutrones de modo de poder calcular el número de reacciones de captura de neutrones en ^{10}B . Como se señaló anteriormente, de todas las reacciones de captura producidas el 94% son reacciones $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ que emiten el rayo gama de 0.478 MeV cuyo Q^* es de 2.312 MeV, mientras que el 6% restante son reacciones que conducen al estado fundamental del ^7Li y por lo tanto no emiten radiación gama, cuyo Q es de 2.79 MeV. Por lo tanto, la energía entregada por los neutrones al ácido bórico tiene esencialmente dos componentes (la captura de neutrones en H, O y ^{11}B tienen baja probabilidad, 0.33 b, 2×10^{-4} b y 5.5×10^{-3} b respectivamente):

$$E_{\text{abs}} = N_0 \cdot Q + N^* \cdot Q^* \quad (\text{IV.3})$$

donde E_{abs} es la energía cedida por un número N_0 de reacciones $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ y por un número N^* de reacciones $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$. De este modo, sabiendo que $N_0 = (0.06/0.94)N^*$ y a partir de la energía absorbida simulada (E_{abs}) se puede calcular el número de reacciones (simuladas) que tienen lugar en cada celda y que emiten un rayo gama de 0.478 MeV a través de un cálculo sencillo:

$$N^* = \frac{E_{\text{abs}}}{\frac{0.06}{0.94} \cdot Q + Q^*} \quad (\text{IV.4})$$

En la figura IV.16 se muestra el número de reacciones $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ (por unidad de carga del haz incidente) que se producen en cada celda del tumor (para $E_p = 1.92$ MeV). Se observa que el número de reacciones disminuye levemente a medida que se profundiza en el tumor (efecto de absorción de los neutrones en ácido bórico) para aumentar sobre el final variando entre 3.5×10^9 y 5×10^9 reacciones/C. Cabe puntualizar que el haz de neutrones emergente de la fuente

se dispersa y se termaliza en el agua que rodea al tumor perdiendo su carácter direccionado.

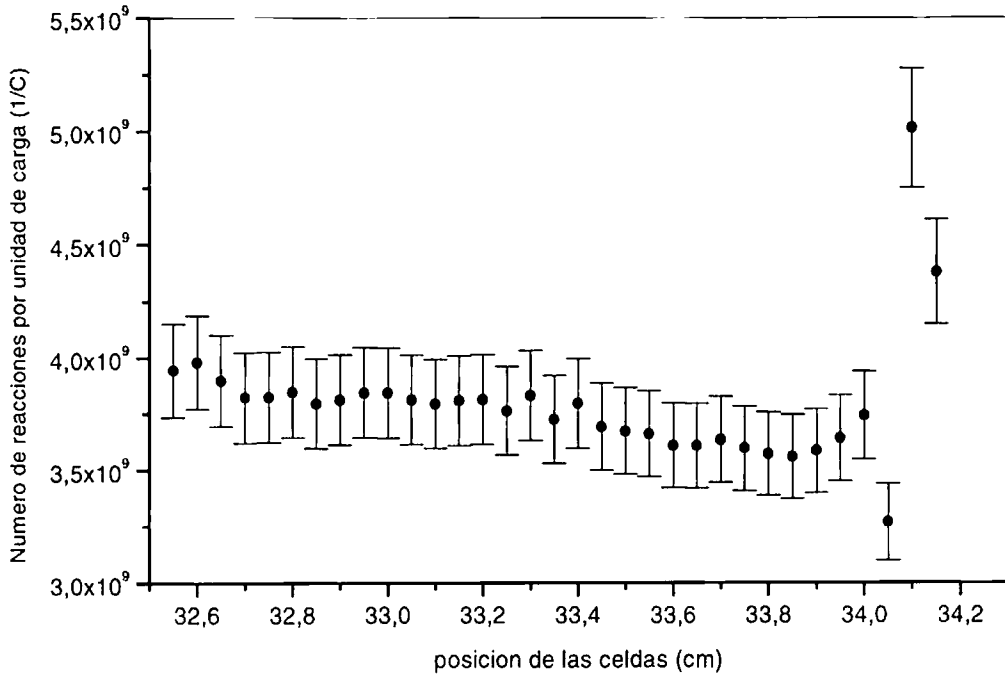


Fig. IV.16 Número de reacciones $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^*$ en cada celda del tumor (simulado con MCNP) por unidad de carga del haz incidente (para $E_p=1.92$ MeV)

Habiendo simulado el número de reacciones que emiten 0.478 MeV producidos en cada celda, la cantidad de rayos gama detectados por el detector de germanio, de acuerdo a la simulación, se puede calcular sumando las contribuciones de todas las celdas y multiplicando por la eficiencia absoluta de detección:

$$A_{0.478}^{\text{sim}} = \varepsilon \cdot \sum_i N_i^* \quad (\text{IV.5})$$

En la figura IV.17 se grafican las áreas de los picos de 0.478 MeV determinadas experimentalmente conjuntamente con las simuladas por MCNP. Se observan diferencias de entre el 3 % y el 10 % entre los resultados experimentales y las simulaciones (considerando los errores).

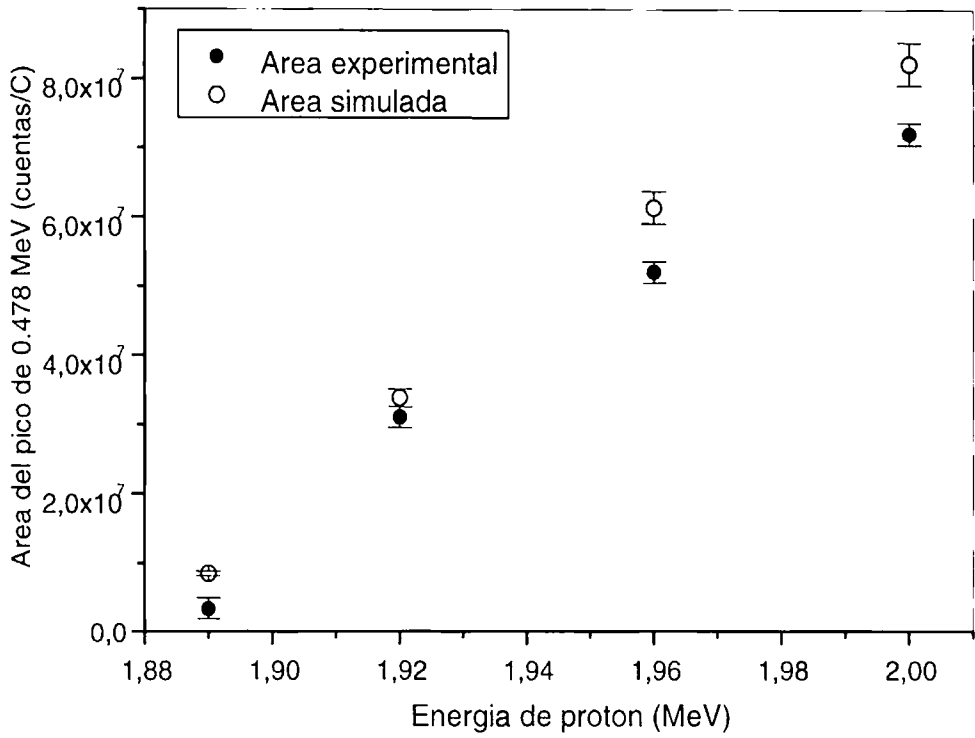


Figura IV.17 Areas del pico de 0.478 MeV para las distintas energías de bombardeo

El área del pico de 0.478 MeV además da información acerca de la dosis entregada al tumor debida a la captura de neutrones en boro. Si bien la sección eficaz de captura de neutrones en ^{10}B es muy grande para neutrones térmicos (3840 b), no es despreciable para neutrones de mayor energía (ver figura I.2) que también contribuyen a la emisión del rayo gama y por lo tanto a la dosis entregada. Es claro entonces que, a partir de las ecuaciones (IV.3), (IV.4) y (IV.5) y habiendo definido la dosis absorbida como la energía cedida por unidad de masa al tumor (Da_T) se la puede calcular a partir del área del pico ($A_{0.478}$) mediante la expresión:

$$\text{Da}_T = \frac{A_{0.478} \cdot (Q \cdot \frac{0.06}{0.94} + Q^*)}{\varepsilon \cdot M} \quad (\text{IV.6})$$

donde M es la masa del tumor, ε es la eficiencia de detección, Q y Q^* son las energías liberadas por cada reacción definidas anteriormente. En la figura IV.18 se comparan las dosis calculadas a través de la ecuación (IV.6) a partir de los datos experimentales y las calculadas a partir de los datos simulados. Estas son dosis

absorbidas por el modelo de tumor del experimento en el cual la concentración de ^{10}B es de 3.5 %.

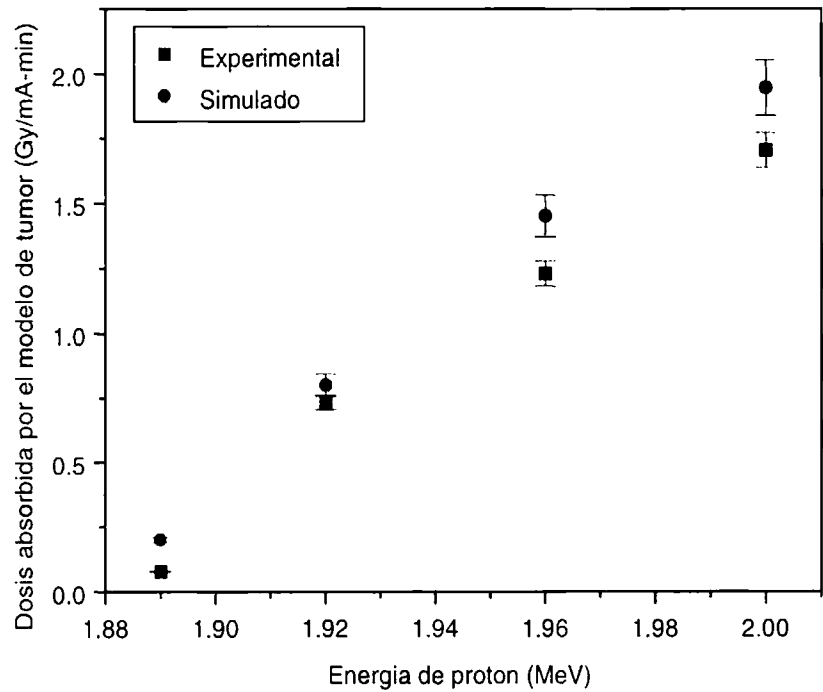


Figura IV.18 Dosis absorbidas en el modelo de tumor debido a la captura de neutrones en boro para las distintas energías de bombardeo

De todos modos resulta sencillo referir estos resultados a las concentraciones de ^{10}B reportadas en la literatura de 40 ppm para tumor y 11.4 ppm para tejido sano ya que la producción de rayos gama de 0.478 MeV es proporcional a la concentración de ^{10}B en el modelo de tumor. Se pueden así estimar las tasas de dosis RBE (debida a la captura neutrónica en boro) por unidad de corriente que recibirían un tumor y el tejido sano en las condiciones del experimento. En la figura IV.19 se muestran los resultados obtenidos a partir de la áreas de pico experimentales y los obtenidos a partir de las áreas de pico simuladas.

De esta manera se ensayó un método experimental que permite inicialmente el monitoreo “on-line” del haz de neutrones, además de abrir el camino a la potencial determinación *in vivo* de la concentración de ^{10}B de manera no invasiva, técnica que se está estudiando en otros laboratorios⁵⁰. También puede explotarse en aplicaciones asociadas a tomografía y reconstrucción de imagen del tumor dopado con boro.

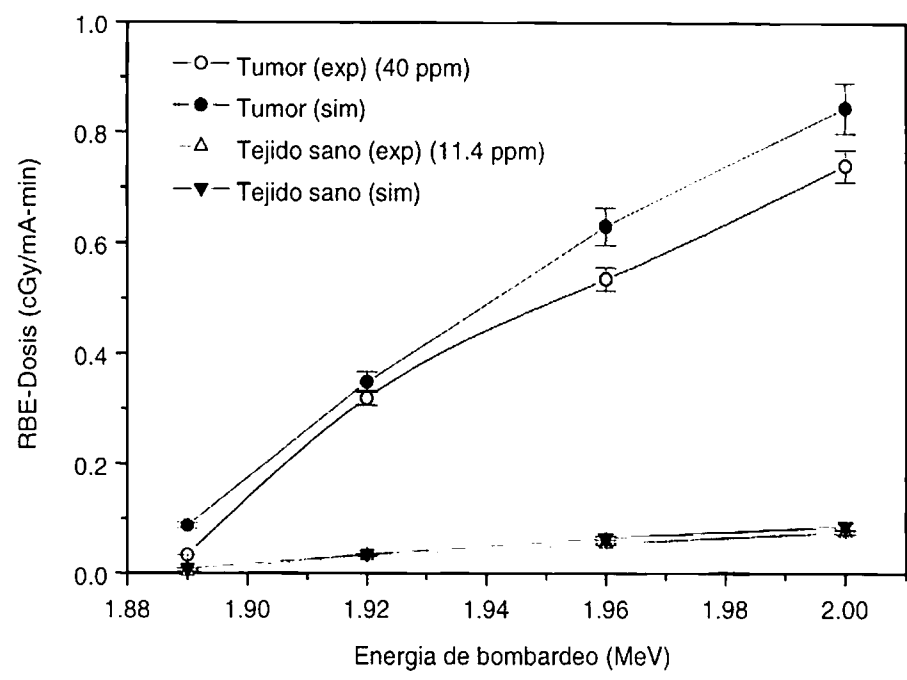


Figura IV.19 Tasas de dosis RBE (proveniente de la captura de neutrones en boro) para tumor (40 ppm de ^{10}B) y tejido sano (11.4 ppm de ^{10}B)

C1) Caracterización del flujo térmico. Método de activación

A fin de caracterizar el flujo de neutrones térmicos se colocaron dentro del fantoma de cabeza, hojuelas de activación de oro con y sin cobertura de cadmio a distintas profundidades de la superficie del fantoma: 1.7 cm, 4.2 cm y 6.1 cm, alineadas con respecto al blanco de producción y sin la presencia del modelo de tumor conteniendo ácido bórico. Las masas de las hojuelas variaba entre 0.61 y 1.23 gr. El cadmio presenta una sección eficaz de absorción muy alta para neutrones de bajas energías y cae rápidamente en la proximidad de 0.5 eV. Por eso se puede suponer en primera aproximación que el cadmio absorbe los neutrones térmicos y transmite los epitérmicos.

El método para medir el flujo térmico a partir de la activación de estas hojuelas es análogo al descrito en el Capítulo III y el Apéndice 1. Se irradió el blanco de LiF con un haz de protones de 2 MeV con corrientes que variaron entre 10 y 20 nA. Los tiempos de irradiación fueron de varias horas debido a las bajas corrientes aplicadas al blanco. Se levantó en un multicanal el perfil de la corriente del haz durante el periodo de irradiación a fin de conocer sus fluctuaciones. Este

dato es muy importante a la hora de calcular los flujos de neutrones, pues el análisis presentado en el Apéndice 1 es válido si la producción de neutrones es constante en el tiempo. La variación de la corriente del haz (y por lo tanto de la producción de neutrones) durante la irradiación de las hojuelas debe ser tomada en cuenta en los cálculos (ver Apéndice 1b). Finalmente, tras la irradiación, las hojuelas fueron medidas en tres detectores de germanio simultáneamente durante varias horas a fin de obtener suficiente estadística en los espectros gama.

C2) Caracterización del flujo térmico. Resultados.

El flujo de neutrones térmicos normalizado respecto a la corriente en el blanco medido mediante las folias de activación se presenta en la figura IV.16, para el caso de un haz de protones de 2 MeV. Estos resultados fueron simulados también con el código MCNP y se presentan en la misma figura.

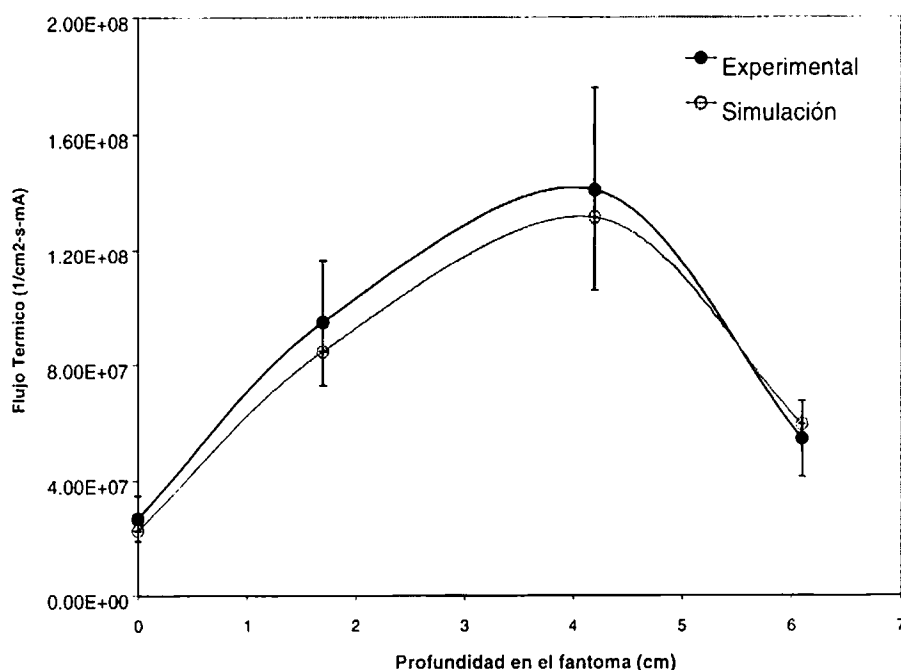


Figura IV.16 Flujo térmico normalizado por la corriente, dentro del fantoma de cabeza (experimental y simulado).

A partir de los valores experimentales del flujo térmico se calcularon las tasas de dosis equivalente para un tumor y tejido sano que se encontraran en las mismas posiciones donde se ubicaron las hojuelas. En el cálculo de dosis se tuvo

en cuenta la dosis debida a la reacción de captura de neutrones térmicos en ^{10}B , suponiendo que este se encuentra en concentraciones de 40 ppm en el tumor y 11.4 ppm en el tejido sano³⁹. También se tuvo en cuenta la dosis debida a la interacción de los neutrones térmicos con el ^{14}N mediante la reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. Las tasas de dosis se calcularon utilizando los factores kerma tabulados para cada reacción de captura, como se explicó en el Capítulo III. Los valores de RBE considerados son los mismos que se mencionan en el Capítulo III. En la figura IV.17 se grafican las tasas de dosis 'experimentales y simuladas para distintas posiciones dentro del fantoma.

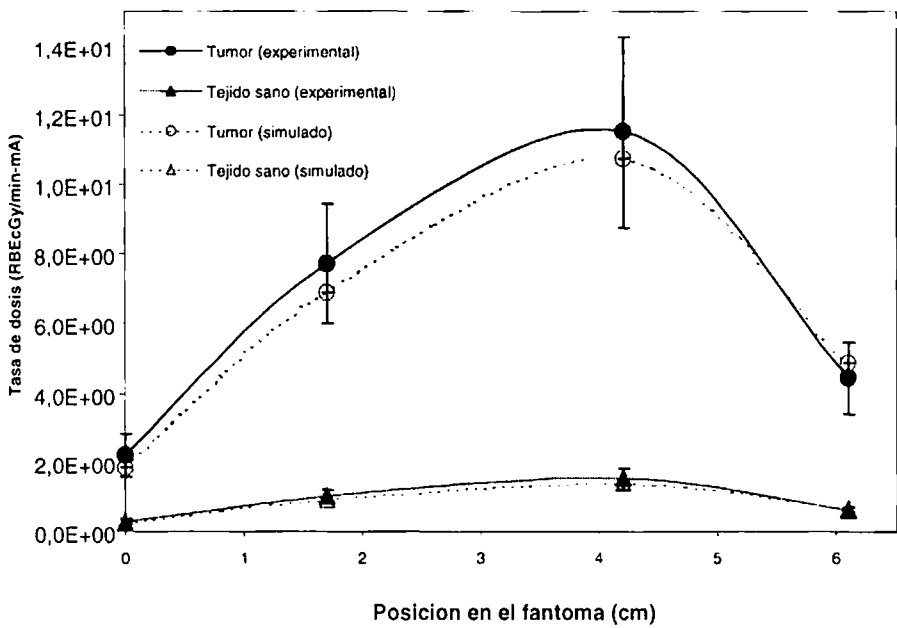


Figura IV.17 Tasas de dosis debida al flujo térmico (experimental y simuladas)

Finalmente, en la tabla IV.2 se resumen los resultados y los datos experimentales más importantes de esta sección:

$E_{\text{Protón}}$ (MeV)	Posición (cm)	Flujo Termico Exp. (1/cm2-s-mA)	Dosis Total en Tumor Exp.(debida a neutrones térmicos) (RBECy/min-mA)	Dosis Total en Tejido sano Exp.(debida a neutrones térmicos) (RBECy/min-mA)
2.00	Sup.	$(2.7 \pm 0.8)10^7$	2.2 ± 0.6	0.29 ± 0.07
	1.7	$(9.5 \pm 2.2)10^7$	7.7 ± 1.5	1.01 ± 0.18
	4.2	$(1.4 \pm 0.3)10^8$	11.5 ± 2.8	1.51 ± 0.30
	6.1	$(5.4 \pm 1.3)10^7$	4.4 ± 1.0	0.58 ± 0.11

Tabla IV.2 Resultados experimentales

D) Conclusiones.

Respecto a la detección del rayo gama de 0.478 MeV, se logró una mejora significativa en la disminución del fondo continuo en los espectros con la implementación del filtro “AntiCompton”. Asimismo, un refinamiento del sistema de detección empleado en estas mediciones permitiría implementar una técnica de determinación “on line” de la concentración de boro en tejido.

Las mediciones del flujo térmico producido por protones de 2 MeV arrojan un valor máximo de $(1.4 \pm 0.3)10^8$ neutrones/cm²-s-mA correspondiente a la profundidad de 4.2 cm dentro del fantoma. Esto significa que si se contara con haces de protones de 1 mA o más, se alcanzarían flujos térmicos comparables a los producidos por reactores nucleares aplicados a BNCT. Analizando las tasas de dosis equivalente medidas (figura IV.17), se obtienen los siguientes valores de dosis cedidas a tumor y tejido sano (debido a la captura de neutrones en boro y nitrógeno) para las corrientes de diseño (50 mA) de algunos aceleradores proyectados en la actualidad para su aplicación a BNCT^{12,18,43} (ver figura IV.18)

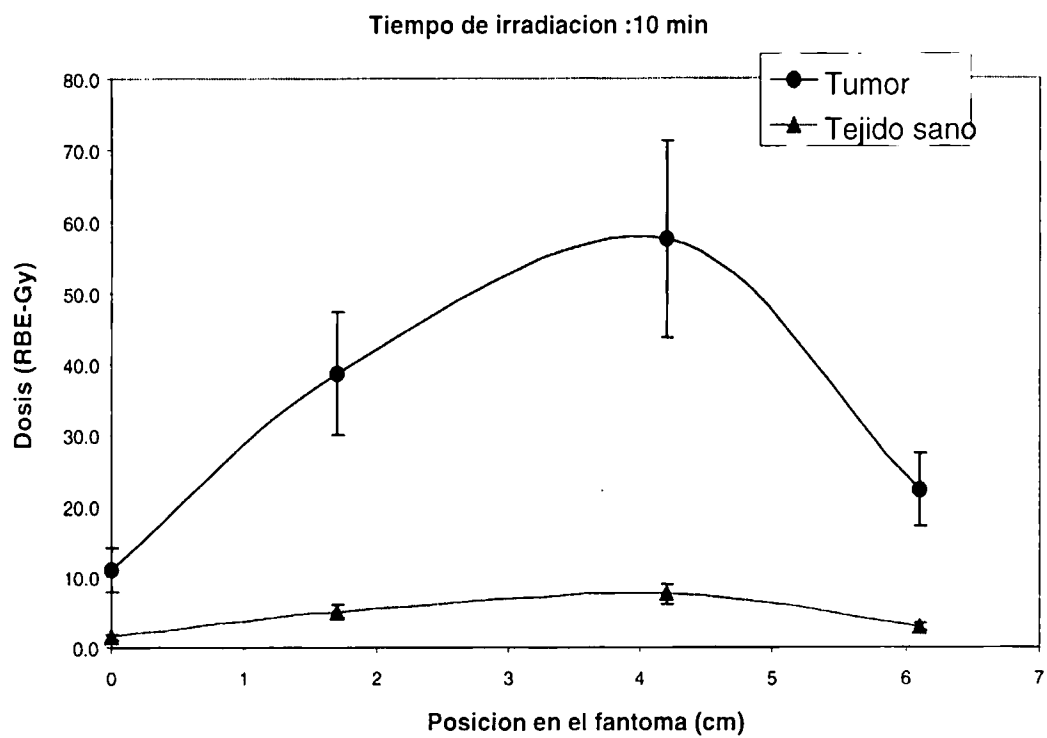


Figura IV.18 Dosis equivalentes entregadas a tumor y tejido (debido a la captura de neutrones en boro y nitrógeno) a partir de un haz de protones de 2 MeV y 50 mA durante 10 minutos de tratamiento.

En la figura IV.18 se observa que en tales condiciones de irradiación se alcanza una dosis máxima de (58 ± 14) RBE-Gy a 4.2 cm dentro del fantoma mientras que la máxima dosis alcanzada en el tejido sano está por debajo del límite establecido de 12.5 Gy. Además presenta una relación de ventaja de 8.2 ± 3.4 .

El acelerador TANDAR no está diseñado para BNCT; en consecuencia se tienen, entre otras limitaciones, haces de protones de bajas corrientes. Sin embargo, como se señaló anteriormente, la tecnología actual permitiría alcanzar altas corrientes en aceleradores compactos diseñados especialmente para BNCT, si bien no se han alcanzado aún las corrientes que se requieren para fines terapéuticos.

CAPÍTULO V

DISEÑO DE UN BLANCO DE PRODUCCIÓN DE NEUTRONES A PARTIR DE LA REACCIÓN ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$

V.1. Introducción.

En el capítulo IV se presentaron los resultados de los ensayos de producción de neutrones en un blanco grueso de LiF realizados en el TANDAR. En esos ensayos se utilizó un moderador mínimo: el agua desmineralizada contenida en el fantoma de cabeza. Como se señaló anteriormente, las bajas energías de los neutrones generados por la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ minimiza la necesidad de volúmenes de moderación. Por este motivo, entre otros, esta reacción aparece como la más promisoría entre las reacciones nucleares aplicables a BNCT. En la literatura se citan volúmenes de moderación de distintos materiales (ver Cap. I). Mediante este volumen de moderación se conforma el haz de neutrones de acuerdo a los requerimientos del tratamiento (principalmente la profundidad del tumor). En este capítulo se estudian los perfiles de las dosis suministradas por los neutrones a distintas profundidades a lo largo de la línea central del fantoma de cabeza para distintas energías de bombardeo de protones. Los resultados fueron obtenidos mediante simulaciones empleando el código MCNP para distintos espesores de moderador. Se consideraron dos moderadores ampliamente citados en la literatura: D_2O y Al/AlF_3 (comercialmente conocido como Flual).

V.2 Moderadores y reflector.

Como se describió en Capítulo III, la moderación de los neutrones energéticos en D_2O se produce a través de la dispersión elástica con el deuterio y el oxígeno. En estas reacciones, un neutrón incidente transfiere una parte de su energía cinética al núcleo dispersado.

El Flual, (desarrollado en Finlandia por VTT Chemical Technology⁵¹) es un compuesto metal/cerámico hecho a partir de una mezcla de aluminio y fluoruro de aluminio (AlF_3). Las densidades atómicas del Flual son las siguientes:

Al : 3.54×10^{22} 1/cm³ (44%), F: 4.21×10^{22} 1/cm³ (52%), Li (natural): 0.070×10^{22} 1/cm³ (1 %) y O: 0.27×10^{22} 1/cm³ (3 %), siendo su densidad másica cercana a 3 gr/cm³.

En las simulaciones además se consideró la utilización de un reflector de neutrones consistente en un cilindro de grafito rodeando el volumen de moderación y el blanco de producción. El grafito es un reflector de neutrones ampliamente usado dada la relación entre su sección eficaz de dispersión de neutrones y su sección eficaz de absorción de neutrones. Para neutrones térmicos la sección eficaz de dispersión elástica es de (4.8 ± 0.2) b frente a la sección eficaz de captura que vale $(3.7 \pm 0.1) \times 10^{-3}$ b ³⁵. Para neutrones de mayor energía (hasta aproximadamente 1 MeV), la sección eficaz de dispersión se mantiene prácticamente constante mientras que la sección eficaz de captura disminuye muy rápidamente como puede observarse en la figura V.1 [ref. 40]

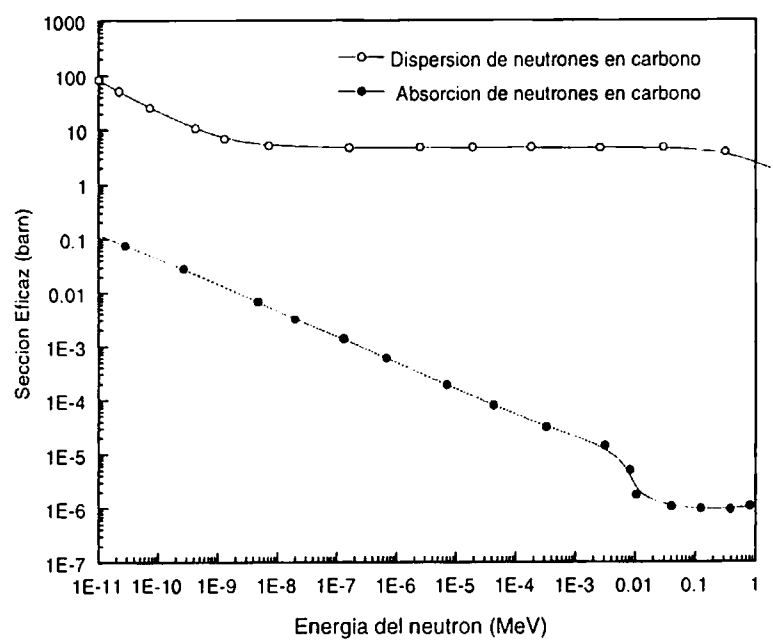


Figura V.1 Secciones eficaces de dispersión elástica y captura de neutrones en carbono

V.3 Simulaciones con MCNP.

En esta sección se detalla el estudio del perfil de la dosis suministrada a lo largo del eje del fantoma en 13 celdas esféricas de tejido equivalente plástico A-150 suponiendo que una de las esferas de tejido equivalente (ubicada a 3.95 cm de profundidad) está dopada con 40 ppm de ¹⁰B (celda “tipo tumor”) mientras que

las restantes celdas contienen 11 ppm de ^{10}B (celdas “tipo tejido sano”). La geometría considerada para estas simulaciones es la presentada en la figura V.2 habiéndose implementado las simulaciones para 9 espesores distintos de moderador (1.2, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 18 y 20 cm). Los moderadores considerados fueron D_2O y Flual. Se consideraron los casos de bombardeo con protones de 1.89, 2 y 2.3 MeV de energía.

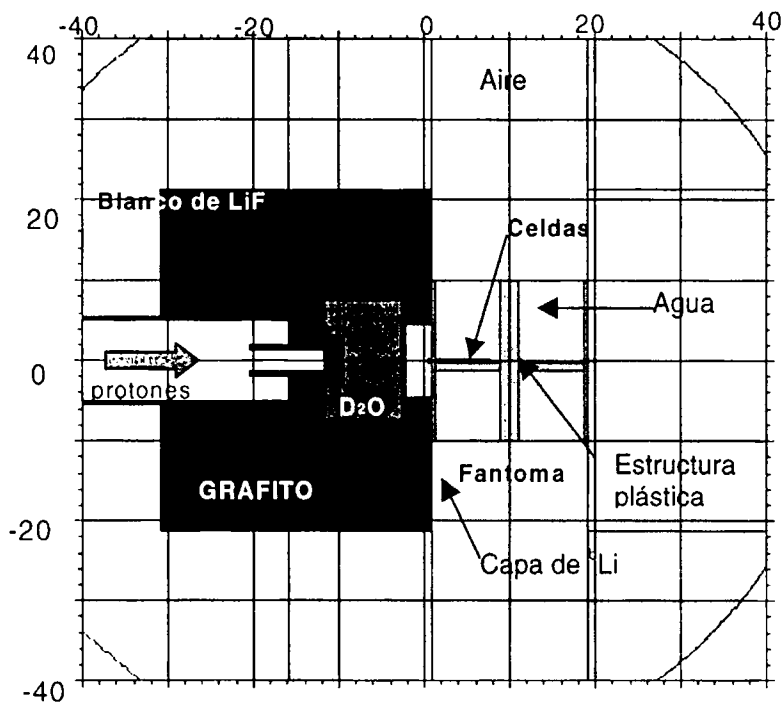


Figura V.2 Geometría definida para la simulación con MCNP (dimensiones en cm)

El conjunto moderador-blanco de producción fue rodeado en dirección lateral y trasera por un volumen cilíndrico de grafito a fin de reflejar los neutrones que pudieran ser emitidos en esas direcciones. Este tipo de diseño es ampliamente citado en la literatura ^{43,52}. Se dispuso además de una capa de silicio de 0.4 cm de espesor con una concentración de 5.2% (en masa) de ^6Li , cubriendo la superficie del arreglo enfrentada al fantoma. Esta cobertura cumple la función de reducir la dosis debida a neutrones térmicos que se entregaría a la piel del paciente⁵². Dentro del fantoma (repleto de agua en la simulación) se ubicaron 13 celdas esféricas de tejido equivalente plástico A-150 de 0.4 cm de diámetro a distintas profundidades: 0.95, 1.45, 1.95, 2.45, 2.95, 3.45, 3.95 (celda tipo tumor), 4.45, 4.95, 5.45, 5.95, 6.45 y 6.95 cm. En cada celda se simuló la dosis entregada por

un haz de neutrones generado a partir de la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ para los nueve espesores de moderador (D_2O y Fumental). Se consideraron los casos de bombardeo con protones de 1.89, 2 y 2.3 MeV de energía.

La energía depositada en cada celda se discriminó de acuerdo al tipo de radiación que interactúa con los componentes de la celda: neutrones térmicos ($E_n \leq 0.5$ eV), neutrones epitérmicos ($0.5 \text{ eV} < E_n \leq 10$ keV), neutrones rápidos ($E_n > 10$ keV) y fotones. La energía depositada en las celdas para cada tipo de radiación se discriminó a su vez, de acuerdo a las posibles interacciones de la radiación con los elementos que componen la celda. La contribución (E_K) de una dada reacción k a la energía total depositada y por lo tanto a la dosis total depende de la sección eficaz (σ_K), del número de núcleos del elemento blanco (N_K), de la energía que se libera en dicha reacción (Q_K) y por supuesto del espectro neutrónico en la celda (dn/dE) (ver figura V.3), a través de una integración entre las energías inicial y final del rango en cuestión:

$$E_K = \int_{E_i}^{E_f} \frac{dn}{dE}(E) \sigma_K(E) Q_K N_K dE \quad [\text{V.1}]$$

El programa MCNP permite discriminar la energía depositada en las celdas por las distintas reacciones que se producen entre los neutrones y los elementos presentes. Para ello se debe especificar en el archivo de entrada del programa (*input*) la concentración del elemento en cuestión en unidades apropiadas [por ejemplo (nucleos.cm^2)/(barn.gramo)] y el tipo de reacción (dispersión elástica o captura neutrónica). En la jerga del programa esta facilidad se denomina Multiplicador General ⁴⁰ (o *FMn tally*) y en el cuadro de la figura V.4 se exhibe la sección del *input* utilizado para las simulaciones donde se piden estos resultados (*tally*). En la primera línea se solicita para cada una de las celdas numeradas de 1 a 13 el resultado tipo 4 que corresponde a la fluencia de neutrones promediada en cada celda en unidades de $1/\text{cm}^2\text{-neutrón}$ (que equivale al espectro neutrónico dn/dE en la integral. V.1). En la línea 2 se aplica el multiplicador para obtener la energía que se entrega a la celda debido, en este caso, a la dispersión elástica de neutrones en hidrógeno (el hidrógeno fue previamente definido en el *input* como material numero 13).

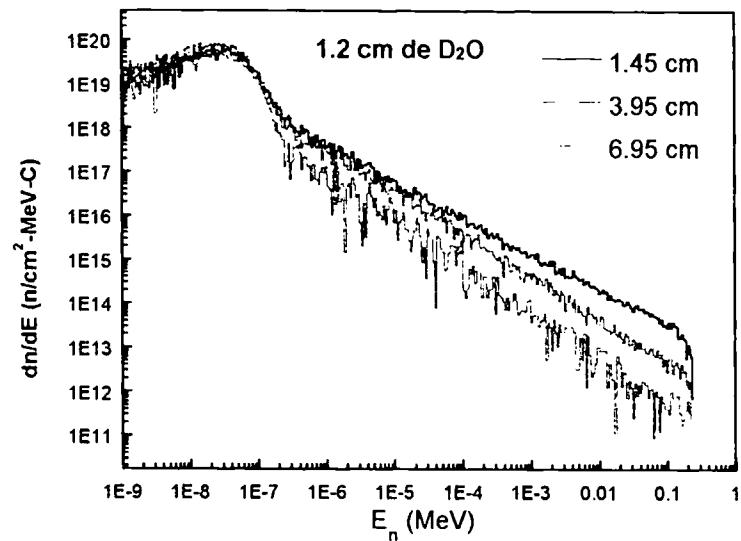


Figura V.3 Fluencias por unidad de energía y de carga simulada a distintas profundidades para 1.2 cm de moderador (D₂O)

1	f4:n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	\$energía depositadas en las (MeV/gr-neutron)
2	fm4	(0.061	13	-3	-4)										\$dispersión elástica en 1H
3		(0.061	13	-2	-4)										\$captura en 1H
4		(0.0386	14	-3	-4)										\$dispersión elástica en 12C
5		(0.0386	14	-2	-4)										\$captura en 12C
6		(1.506e-3	15	-3	-4)										\$dispersión elástica en 14N
7		(1.506e-3	15	-2	-4)										\$captura en 14N
8		(1.968e-3	16	-3	-4)										\$dispersión elástica en 16O
9		(1.968e-3	16	-2	-4)										\$captura en 16O
10		(6.34e-4	17	-3	-4)										\$dispersión elástica en 19F
11		(6.34e-4	17	-2	-4)										\$captura en 19F
12		(6.02e-4	18	-3	-4)										\$dispersión elástica en Ca
13		(6.02e-4	18	-2	-4)										\$captura en Ca
14		(6.62e-7	19	-3	-4)										\$dispersión elástica en 10B
15		(6.62e-7	19	-2	-4)										\$captura en 10B
16		(2.65e-6	20	-3	-4)										\$dispersión elástica en 11B
17		(2.65e-6	20	-2	-4)										\$captura en 11B
18	e4	0.5e-6	0.01	0.23	0.3										

Figura V.4 Utilización de los Multiplicadores Generales para discriminar la energía depositada en cada celda.

En esta línea se especifican, además la concentración de hidrógeno en la celda (N_K) [$0.061 \text{ (nucleos.cm}^2\text{)/(barn.gramo)}$], el número del material (13), la sección eficaz de dispersión elástica (σ_K en barn), definida por el número -3 y la energía liberada en la reacción (Q_K en MeV) definida por el número -4. Para el caso de la captura en boro y en nitrógeno el valor Q es de 2.3 y 0.62 MeV respectivamente. Para el caso de la dispersión elástica en un elemento de masa A se debe tener en cuenta que la energía cedida por un neutrón de energía E_n al núcleo de retroceso (suponiendo emisión isotrópica) es:

$$E = E_n \cdot \frac{2A}{(A+1)^2} \quad [\text{V.2}]$$

Con estos elementos el programa realizará una integral del tipo V.1 entre las energías definidas en la línea 18: entre 0 y 0.5e-6 MeV (rango térmico), entre 0.5e-6 y 0.01 MeV (rango epitérmico) y entre 0.01 y 0.23 MeV (rango rápido – en este ejemplo correspondiente a protones de 2 MeV de energía la máxima energía de los neutrones generados es de 0.23 MeV). En las líneas 3 a 17 se repite este procedimiento para los demás componentes de las celdas solicitando la energía entregada por la dispersión elástica y la captura de neutrones en dichos elementos (la sección eficaz de captura neutrónica se define mediante el número -2). Finalmente para cada celda se obtendrá la energía depositada (en MeV/gr-neutrón) discriminada en las 16 reacciones consideradas. A su vez para cada celda y para cada reacción la energía depositada se discriminará para cada uno de los tres rangos energéticos de los neutrones. Esta discriminación de la dosis física entregada por las distintas reacciones es de suma importancia para calcular la dosis equivalente total entregada ya que para cada reacción se debe considerar el RBE respectivo. Además de estos resultados, también se simuló para cada celda la dosis debida a fotones y la dosis física total (es decir discriminando solamente por la energía de los neutrones). Así se obtuvieron perfiles de dosis dentro del fantoma para neutrones térmicos, epitérmicos, rápidos y rayos gama para nueve espesores de moderador entre 1.2 y 20 cm . En la figura V.5 se muestran algunas secciones eficaces que utiliza el código MCNP para llevar a cabo estas simulaciones ⁴⁰.

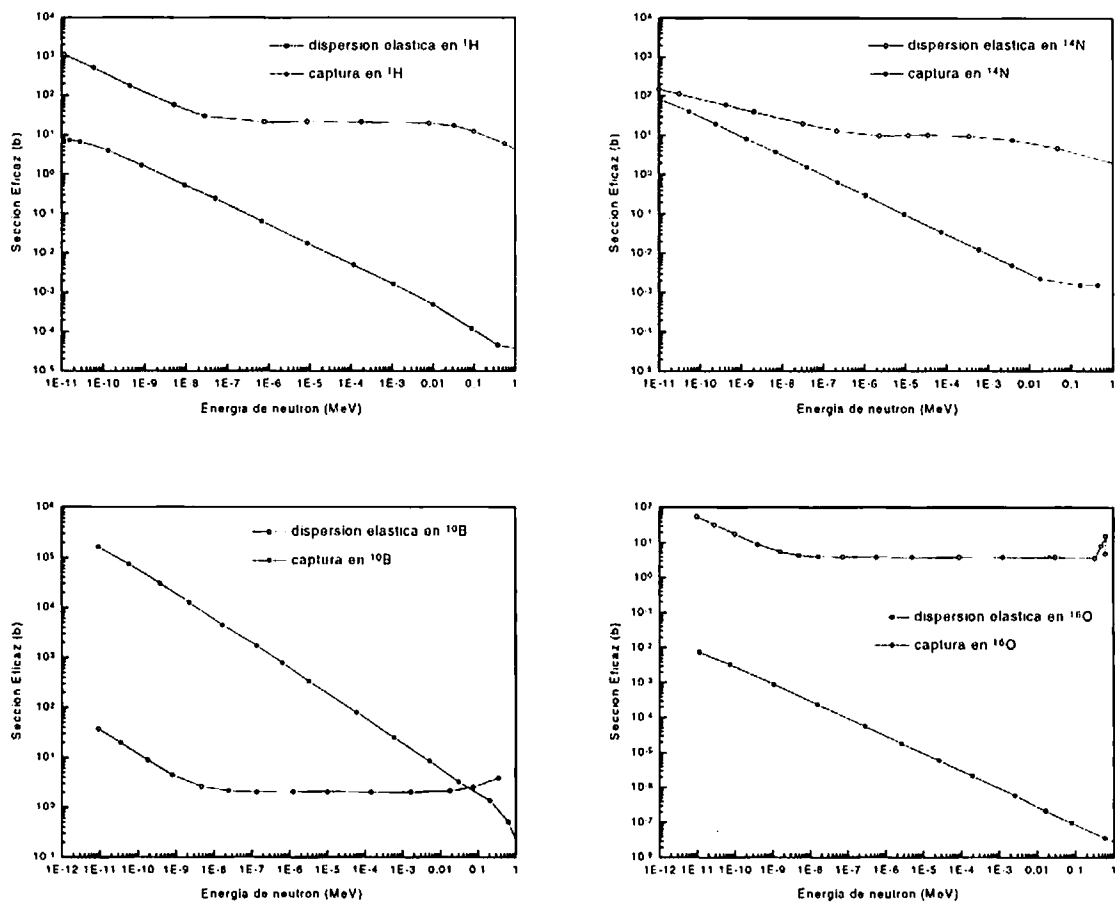


Fig V.5 Secciones Eficaces para algunos componentes de las celdas (para el carbono ver figura V.1) [ref. 40]

V.4 Resultados.

El programa MCNP arroja la energía depositada por los neutrones en cada celda en unidades de MeV/gr-neutrón. Dado que se desea conocer la dosis absorbida en Gy (J/kg) se deben multiplicar los resultados obtenidos por un factor de conversión de unidades (K) y por la producción de neutrones del blanco (P) para las distintas energías:

$$\text{Dosis [Gy/C]} = \text{Dosis [MeV/g-neut.]} * K * P[\text{neut/C}] \quad [\text{V.3}]$$

donde $K = 1.602 \times 10^{-10} \text{ (J} \cdot \text{g)/(MeV} \cdot \text{kg)}$

Es inmediata la transformación de los resultados a unidades de tasa de dosis más apropiadas como por ejemplo cGy/mA-s (teniendo en cuenta que 1C = 1 A•s)

Las producciones de neutrones en el blanco de LiF, consideradas para cada energía son las siguientes⁴⁵:

Energía del protón incidente (MeV)	Producción de neutrones en LiF (neut./C)
1.89	1.92×10^{12}
2.00	3.33×10^{13}
2.30	1.75×10^{14}

Tabla V.1 Producciones de neutrones en un blanco grueso de LiF a distintas energías de bombardeo (según C. Lee et al. [ref. 45])

Se hicieron corridas de MCNP separadamente para los dos moderadores (D₂O y Fluent). En cada corrida se consideró un espesor determinado de moderador y se simuló la dosis depositada en las trece celdas a las profundidades señaladas anteriormente para las distintas energías de bombardeo de protones.

V. 4. 1 Análisis de resultados : Dosis Térmica ($E_n < 0.5 \text{ eV}$)

Como se señaló anteriormente se obtuvieron los perfiles de dosis física (en cGy/mA-s) entregada a lo largo de las posiciones definidas por las celdas para cada espesor de moderador y para cada rango energético. En la figura V.6 se muestran los perfiles de dosis correspondientes al rango térmico, para el caso de 5 cm de D₂O como moderador y protones de 2 MeV de energía donde se observan las contribuciones de las diferentes reacciones (con el tumor a 3.95 cm).

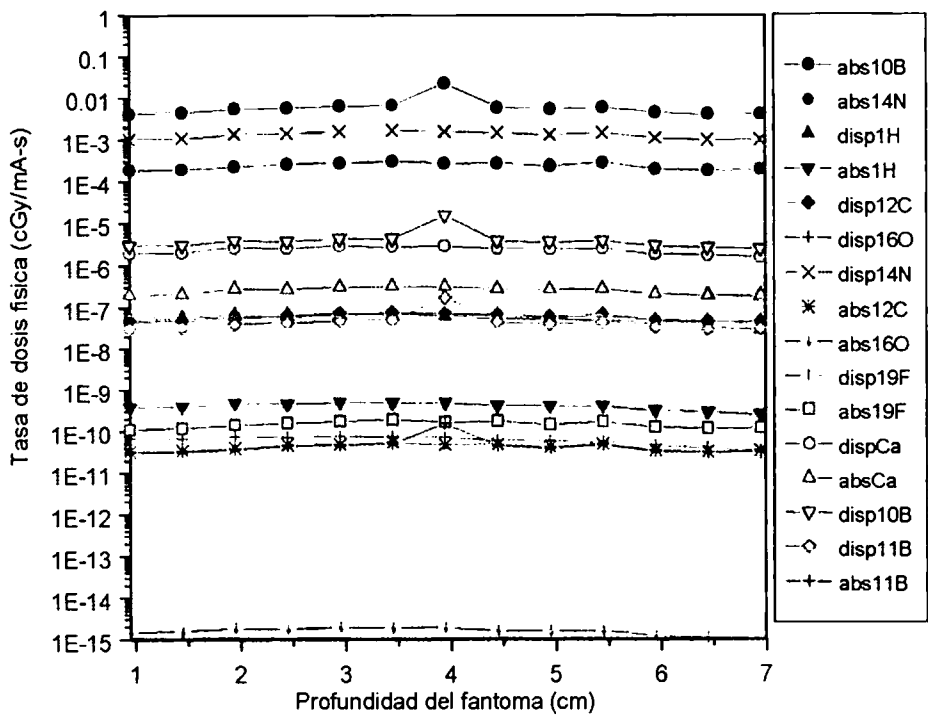


Figura V.6 Perfiles de tasa de dosis debida a neutrones térmicos discriminados por reacción.

Para el caso térmico el 97% de la energía entregada a las celdas proviene de tres reacciones: la captura neutrónica en ^{10}B , la captura neutrónica en ^{14}N y la dispersión elástica en ^1H . En la figura V.7 se muestra la composición de la dosis total y se compara la tasa de dosis total (simulada con MCNP sin discriminar por reacción) con la tasa de dosis debida a estas reacciones que se obtiene sumando las tres contribuciones.

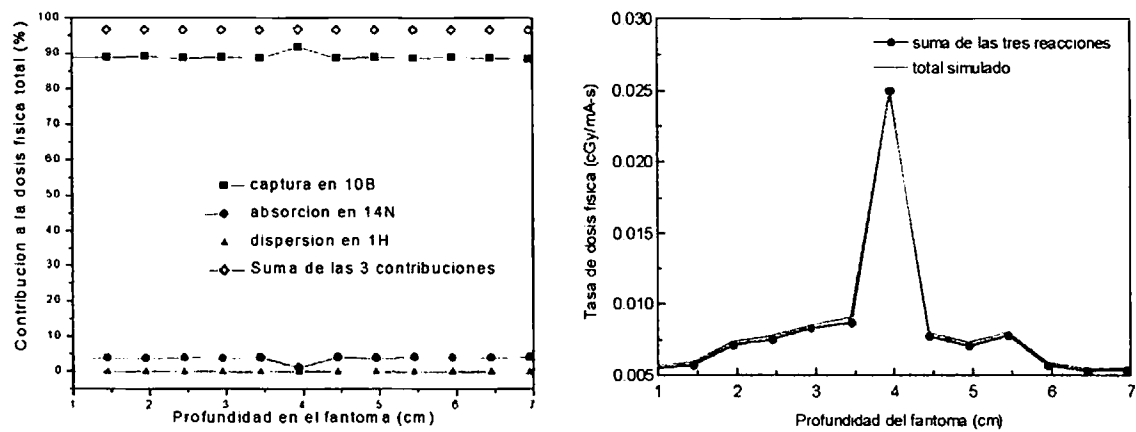


Figura V.7 Composición de la dosis física total

La tasa de dosis equivalente térmica total (DETT), entonces, es obtenida sumando las componentes de dosis debidas a estas tres reacciones, de la siguiente manera:

$$DETT_{Tum/TSano} \text{ (RBEcGy/mA - s)} = \sum_{K=1}^3 D_K \text{ (cGy/mA - s)} \cdot RBE_K \quad [V.4]$$

La DETT se calculó para la celda tipo tumor y para las celdas tipo tejido sano. En V.4, D_K es la dosis física proveniente de la reacción k y RBE_K es el RBE asociado a esa reacción. Para la captura en ^{10}B el RBE se considera 3.8 para tumor y 1.35 para tejido sano y para la captura en ^{14}N el RBE se toma 3.2 (ver cap.3). Para la dispersión en ^1H el RBE se toma 1.2 de acuerdo a datos consignados en la literatura ⁵³. En la figura V.8 se muestra la tasa de dosis equivalente térmica debida a las cuatro reacciones y la dosis equivalente térmica total (para 5 cm de D_2O) como una función de la profundidad de la celda.

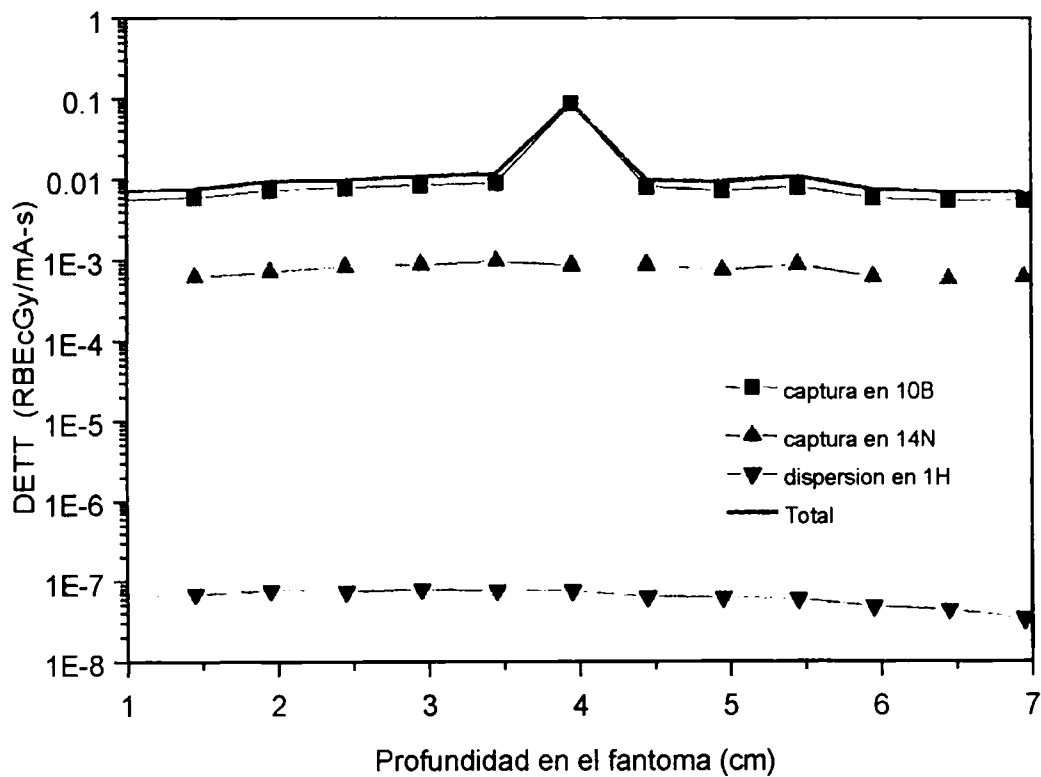


Figura V.8 Tasas de dosis equivalentes térmicas (para 5 cm de D2O y protones de 2 MeV)

Como puede observarse las componentes provenientes de la captura en ^{14}N y la dispersión en ^1H son en general minoritarias lo cual es favorable para no dañar el tejido sano ya que estos elementos son componentes naturales del tejido. Este análisis se repitió para todos los espesores de moderador observándose el mismo comportamiento en cuanto a la composición de la dosis.

Dosis Epitérmica ($0.5\text{ eV} < E_n < 10\text{ keV}$)

En este rango de energía comienza a ser importante el aporte de la dispersión elástica de los neutrones en el hidrógeno y el carbono a la energía depositada en las celdas. Estos elementos están presentes en las celdas en concentraciones significativas de 10.13% y 77.55% en masa respectivamente. En la figura V.9 se grafican los perfiles de dosis física correspondientes al rango epitérmico, para el caso de 5 cm de D₂O como moderador y protones de 2 MeV de energía donde se observan las contribuciones de las diferentes reacciones.

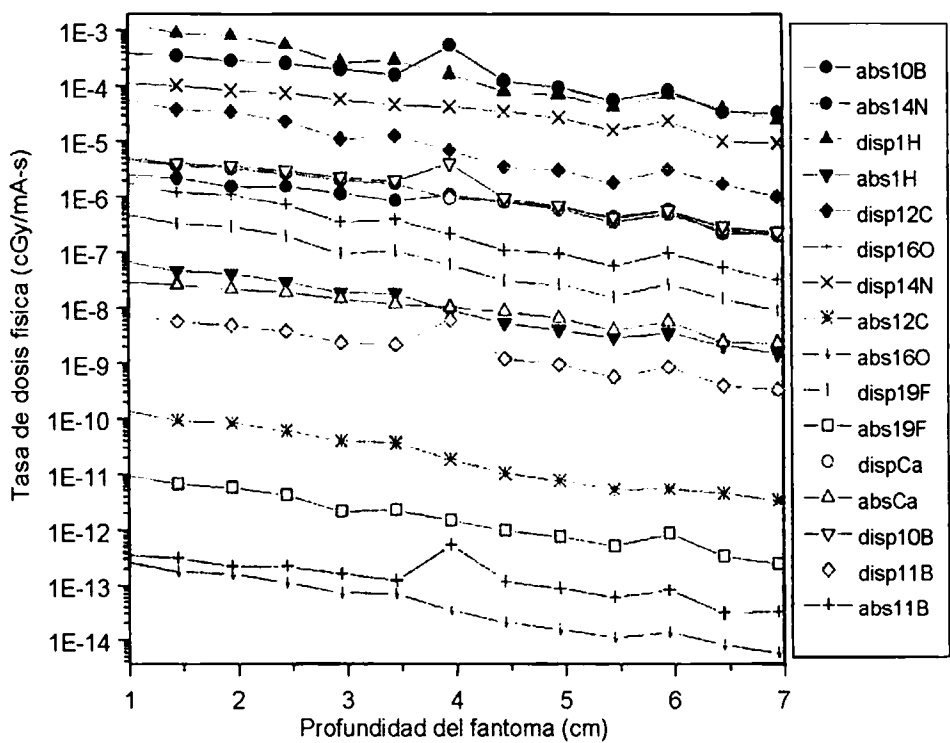


Figura V.9 Perfiles de tasa de dosis debida a neutrones epitérmicos discriminados por reacción.

Nuevamente se observa aquí que la mayor parte de las contribuciones son despreciables y que casi la totalidad de la dosis física epitérmica proviene de cuatro reacciones: captura en ^{10}B , dispersión elástica en ^1H , dispersión elástica en ^{14}N y dispersión elástica en ^{12}C . En la figura V.10 se muestra la composición de la dosis total y se compara la tasa de dosis total (simulada con MCNP sin discriminar por reacción) con la tasa de dosis debida a estas reacciones que se obtiene sumando las cuatro contribuciones.

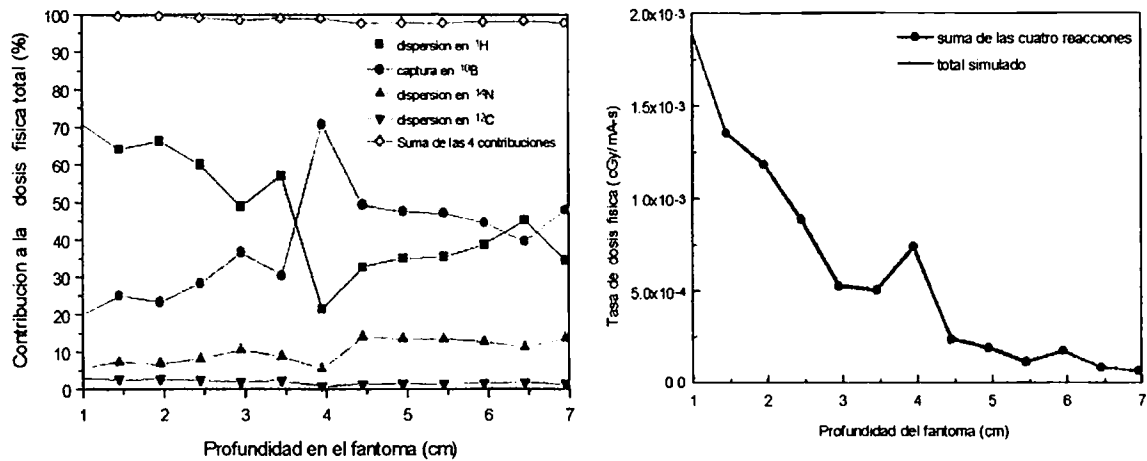


Figura V.10 Composición de la dosis física total

Como puede observarse las contribuciones de cada reacción varían en este caso para las distintas profundidades en el fantoma en virtud de la disminución de la cantidad de neutrones de mayor energía a medida que se profundiza en el fantoma. Así se tiene un incremento en la dosis debido a la captura en ^{10}B y una disminución del aporte de la dispersión en ^1H para las posiciones más internas. A fin de conocer la dosis equivalente epitérmica total (DEETT) se procedió en forma análoga al caso térmico (ec. V.4). Los RBE considerados para la captura en boro (en tumor y tejido sano) son los citados anteriormente. Para la dispersión en hidrógeno se tomó 1.7⁵³. Para la dispersión en ^{12}C y la dispersión en ^{14}N se tomó en consideración el LET de los núcleos de retroceso. Para neutrones de 0.5 eV el LET para el núcleo de retroceso de carbono y nitrógeno en tejido equivalente es de aproximadamente 1 keV/ μm por lo tanto de acuerdo a la figura I.3 el RBE ≈ 1 , mientras que para neutrones de 10 keV el LET es de aproximadamente 200 keV/ μm correspondiendo un RBE de aproximadamente 3. Finalmente se tomó el promedio de estos valores. En la figura V.11 se muestra la tasa de dosis equivalente epitérmica debido a las cuatro reacciones y la dosis equivalente epitérmica total (para 5 cm de D_2O) como una función de la profundidad de la celda.

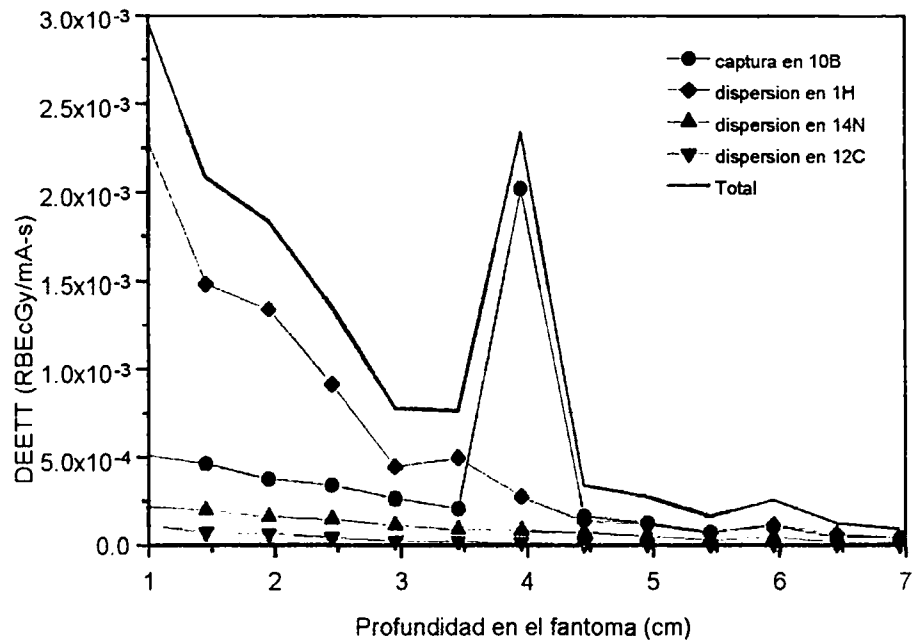


Figura V.11 Tasas de dosis equivalente s epitérmicas (para 5 cm de D_2O y protones de 2 MeV)

Dosis Rápida ($E_n > 10\text{ keV}$)

Para conocer la dosis que entregan los neutrones rápidos se simularon las contribuciones de las reacciones entre éstos y los distintos elementos presentes en las celdas. En la figura V.12 se muestran los perfiles de dosis física para este rango energético, nuevamente en el caso de 5 cm de D₂O y protones de 2 MeV.

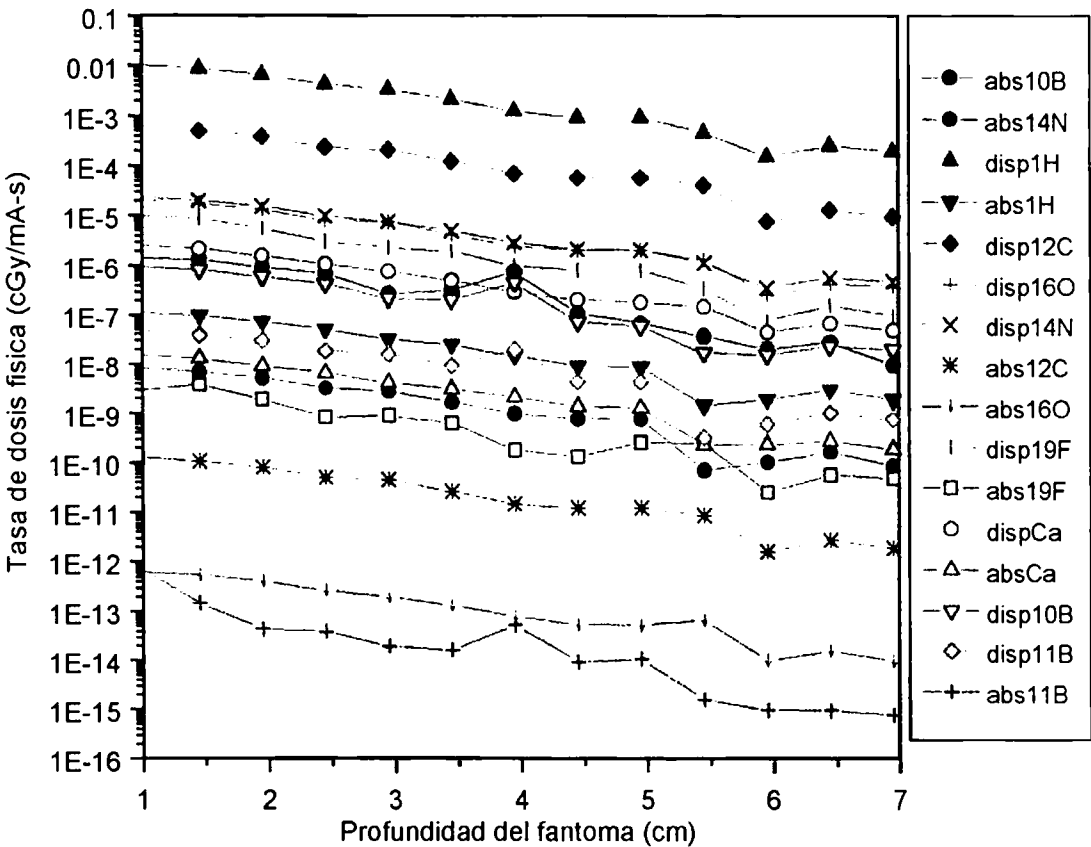


Figura V.12 Perfiles de tasa de dosis física debida a neutrones rápidos discriminados por reacción.

Del análisis se concluye que para todas las celdas la energía depositada proviene solamente de dos reacciones: el 96% proviene de la dispersión en hidrógeno y el 4% restante proviene de la dispersión en carbono siendo absolutamente despreciable el aporte de las demás reacciones. Por lo tanto la dosis equivalente rápida total (DERT) se calcula multiplicando la dosis física simulada debida a la dispersión en ¹H por el RBE correspondiente a los neutrones rápidos (3.2). En la figura V.13 se muestra la dosis equivalente rápida total (DERT) como una función de la profundidad en el fantoma (para 5 cm de D₂O y protones de 2 MeV). Como se puede observar la dosis rápida decae rápidamente a medida que se profundiza en el fantoma.

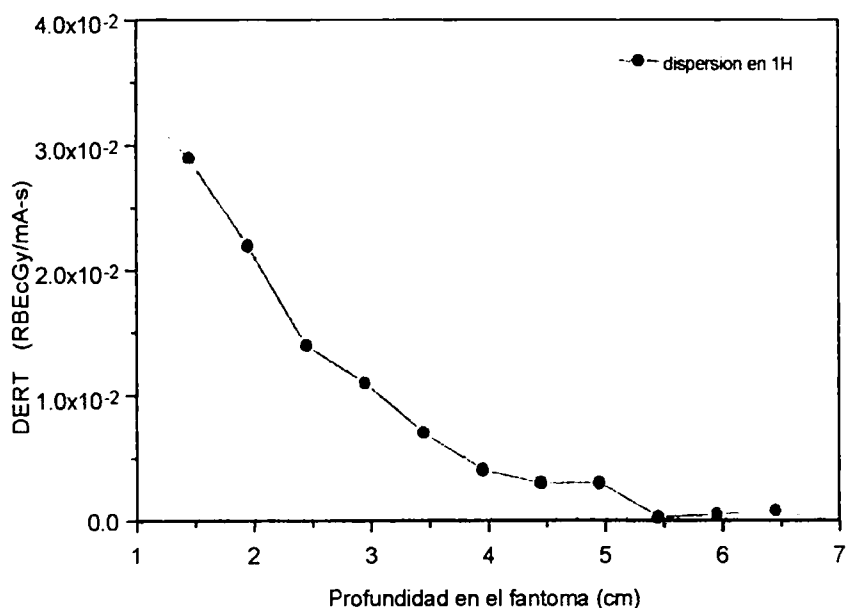


Figura V.13 Tasa de dosis equivalente rápida (para 5 cm de D₂O y protones de 2 MeV)

El análisis de las dosis térmica, epitérmica y rápida descrito hasta aquí fue realizado para los nueve espesores de D₂O para tres energías de protones 1.89 MeV, 2 y 2.3 MeV. También se realizaron simulaciones para los mismos nueve espesores pero utilizando Al/AlF₃ (Fluental) como moderador. La composición de las dosis en los distintos casos presentó un comportamiento comparable al presentado en esta sección para el caso de 5 cm de D₂O. A partir de las dosis equivalentes obtenidas para los tres rangos energéticos se calculó la dosis equivalente neutrónica total para cada configuración como se verá en la sección Resultados.

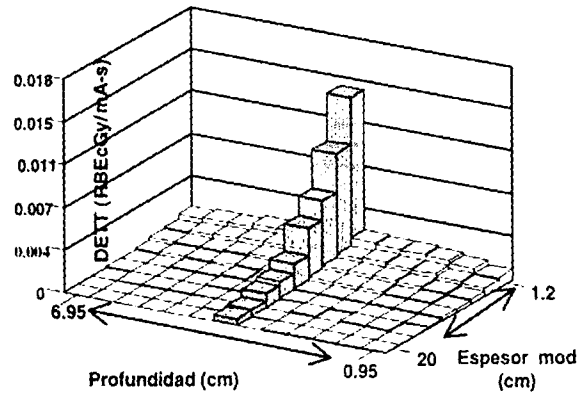
Dosis Gama.

También se simuló la dosis que entregan a las celdas los fotones generados básicamente a partir de la captura de neutrones térmicos en boro (rayo gama de 0.478 MeV emitido en el 94% de los casos) y de la captura de neutrones térmicos en hidrógeno que emite un rayo gama de 2.22 MeV. El RBE correspondiente a fotones es 1.0 por lo tanto la dosis equivalente gama total (DEGT) es igual a la dosis física simulada.

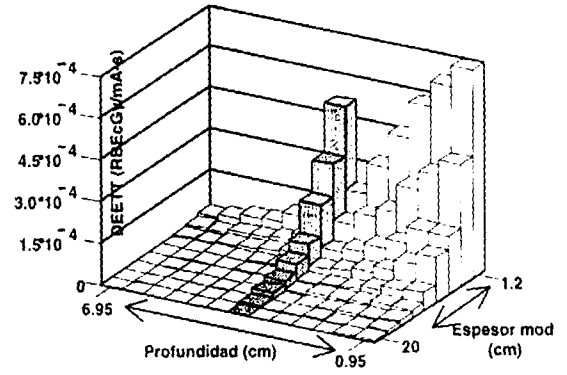
Resultados

Dosis Equivalente Total.

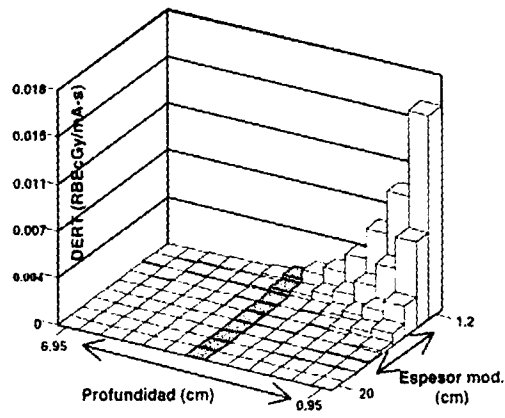
Finalmente se obtuvieron las tasas de dosis equivalente totales para todas las celdas y espesores simplemente sumando las dosis térmica, epitérmica, rápida y gama. En las figuras V.14, a V.18 se muestran las cuatro componentes de la dosis (DETT, DEETT, DERT y DEGT) conjuntamente con la dosis equivalente total (DETot) en función del espesor de moderador y la profundidad dentro del fantoma para los casos D_2O como moderador y protones de 1.89 MeV, D_2O como moderador y protones de 2 MeV, $AlAlF_3$ como moderador y protones de 2 MeV, D_2O como moderador y protones de 2.3 MeV y $AlAlF_3$ como moderador y protones de 2.3 MeV respectivamente (en gris está indicada la celda tipo "tumor"). En las figuras se observa una dosis importante en las celdas tipo "tejido sano" más superficiales para los menores espesores de D_2O . Esta dosis proviene principalmente de los neutrones rápidos y en algunos casos llega a superar la dosis en la celda tipo "tumor". A medida que se agrega moderador la componente rápida va disminuyendo, si bien también disminuye la dosis en la celda tumor. Por lo tanto es de interés conocer como varía la relación entre la dosis en el tumor y la dosis en el tejido sano para los distintos volúmenes de moderación y energías de bombardeo. En la figura V.19 se grafica el cociente entre la dosis equivalente total en la celda tipo "tumor" y la máxima dosis alcanzada en las celdas tipo "tejido sano" ($R_{Tum/TS}$) como función del espesor de moderador para los cinco casos analizados. Para el caso D_2O se observa un comportamiento más favorable a 1.89 MeV, aunque esta condición implica una reducción en la producción de neutrones (ver Tabla V.1). Por otro lado a 2.0 MeV se obtienen mejores relaciones al utilizar $AlAlF_3$ en lugar de agua pesada. Si se irradia con protones de 2.3 MeV esta relación disminuye pero se tiene una ganancia significativa en la producción de neutrones (ver Tabla V.1) debido al hecho de estar trabajando en la zona de la resonancia de la reacción ${}^7Li(p,n){}^7Be$.



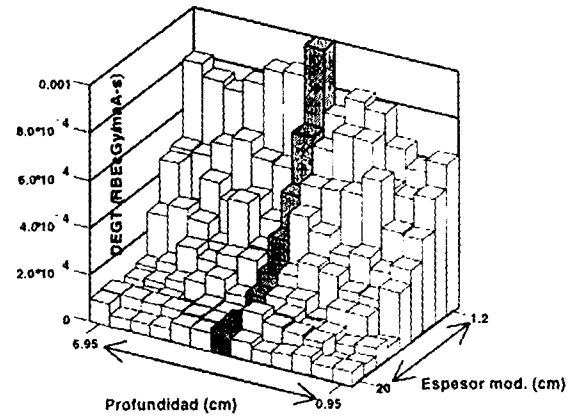
Dosis Térmica



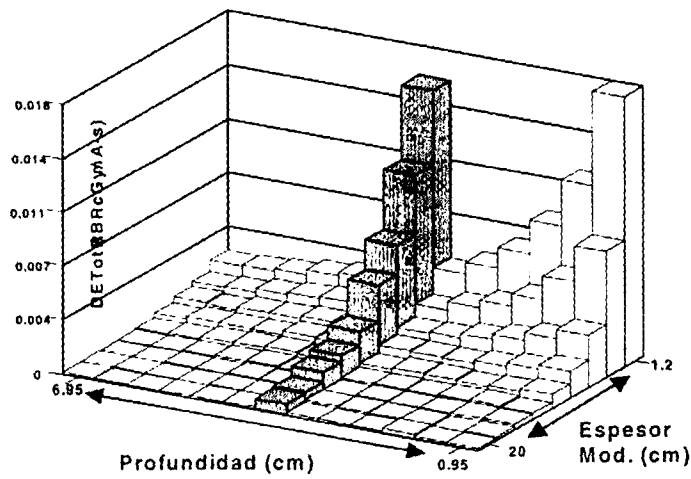
Dosis Epitérmica



Dosis Rápida

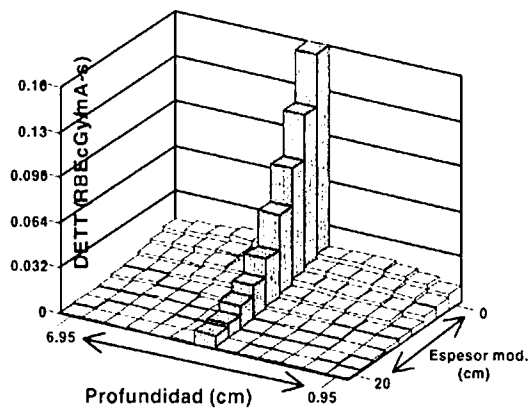


Dosis Gama

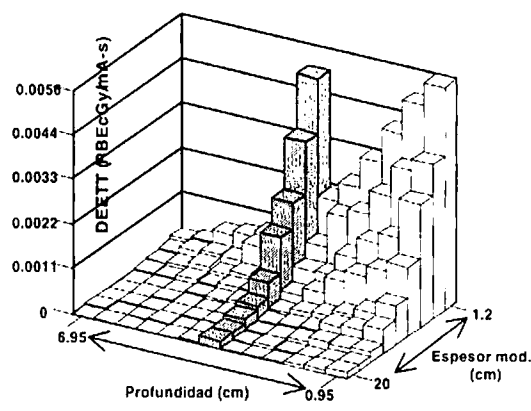


TOTAL

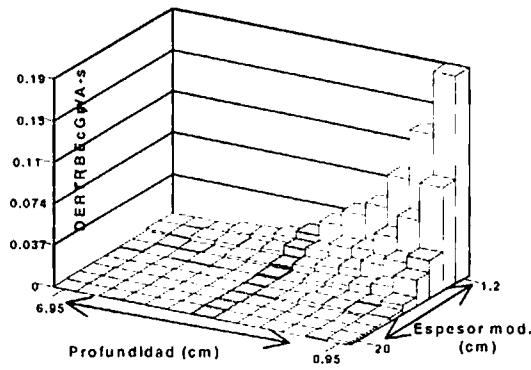
Figura V.14 Tasas de dosis equivalentes para D_2O y protones de 1.89 MeV



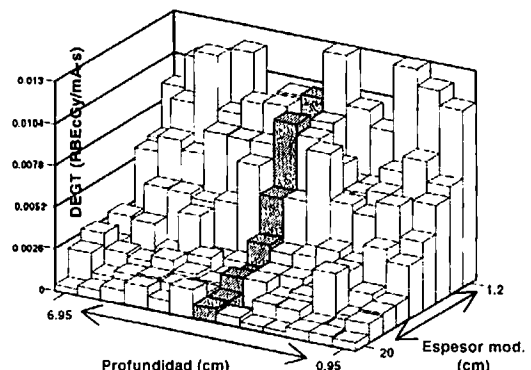
Dosis Térmica



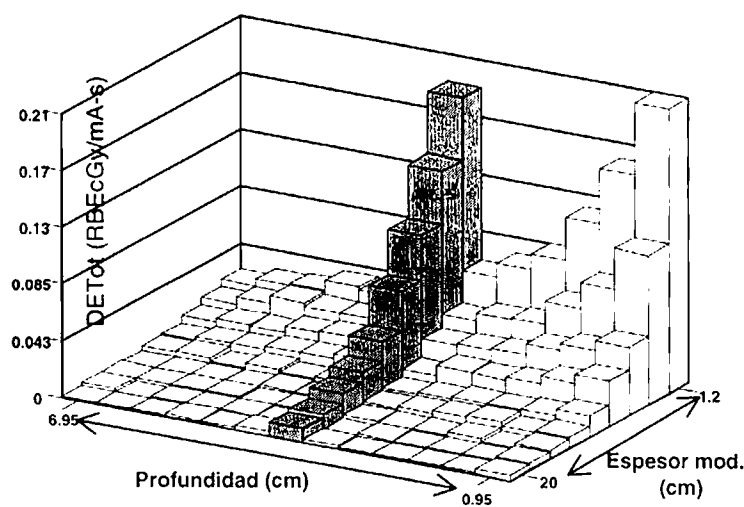
Dosis Epitérmica



Dosis Rápida

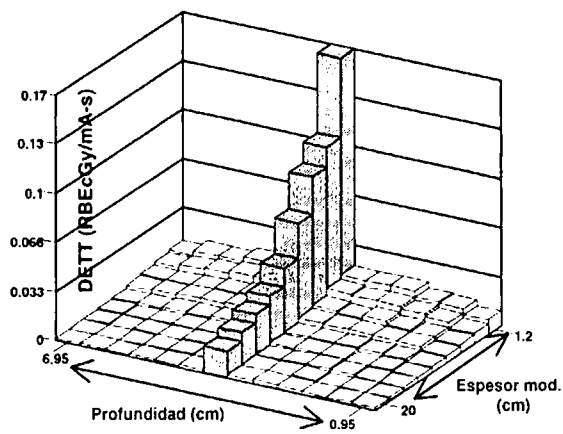


Dosis Gama

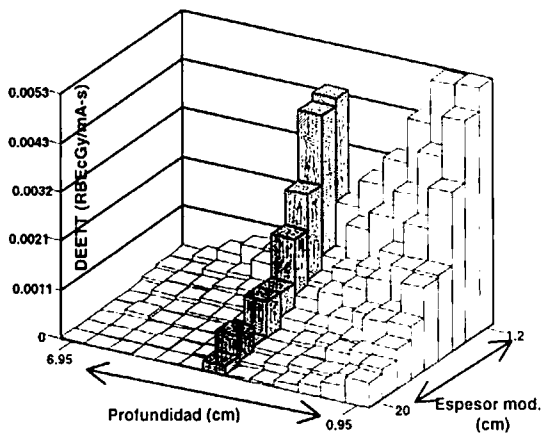


TOTAL

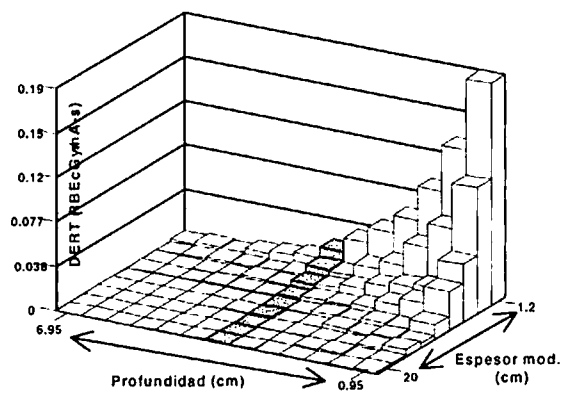
Figura V.15 Tasas de dosis equivalentes para D₂O y protones de 2 MeV



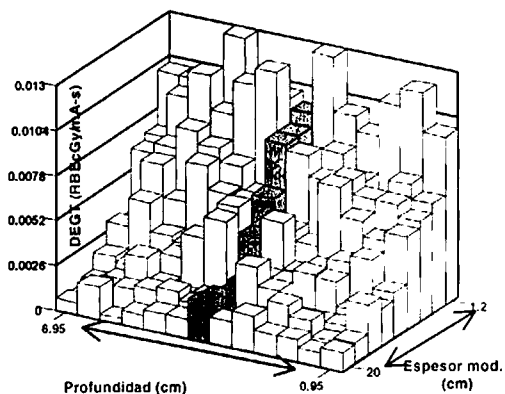
Dosis Térmica



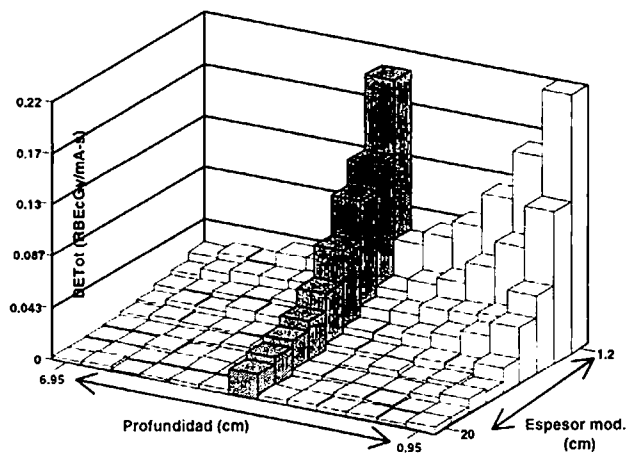
Dosis Epitérmica



Dosis Rápida

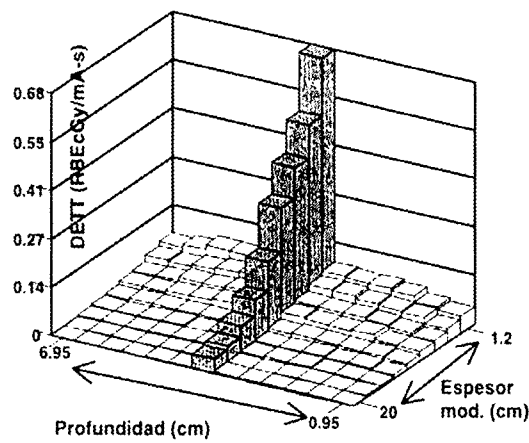


Dosis Gama

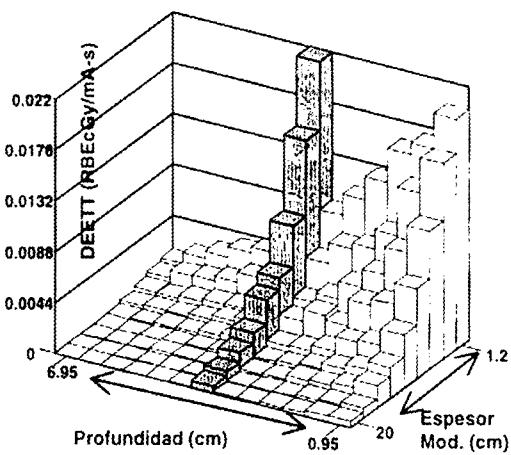


TOTAL

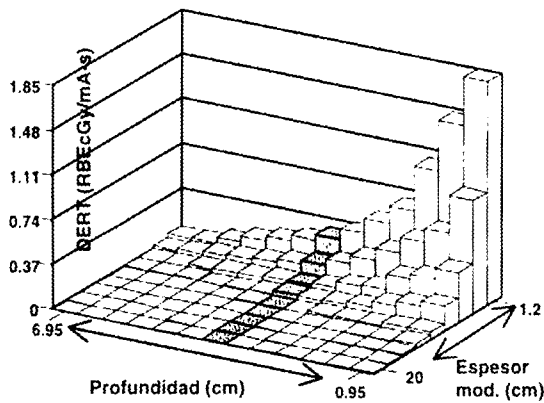
Figura V.16 Tasas de dosis equivalentes para Al/AlF₃ y protones de 2 MeV



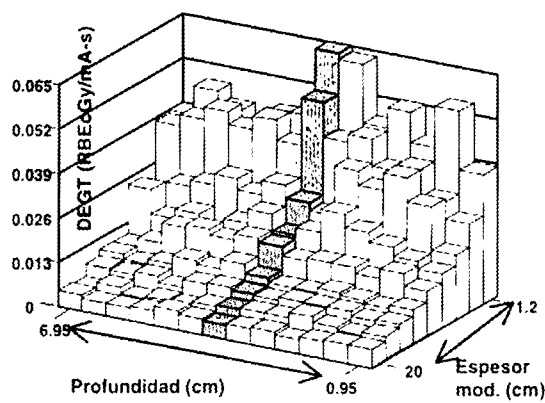
Dosis Térmica



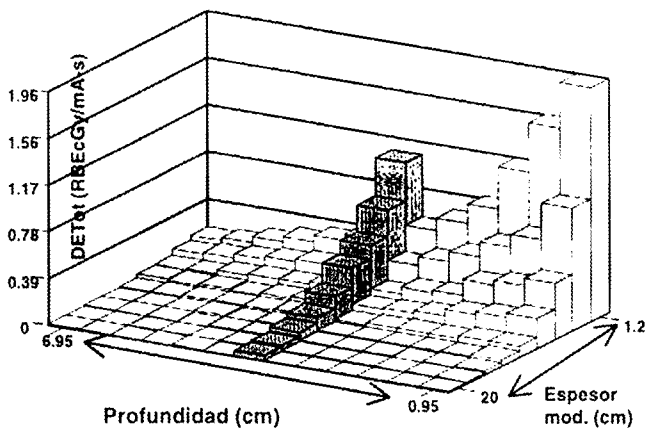
Dosis Epitérmica



Dosis Rápida

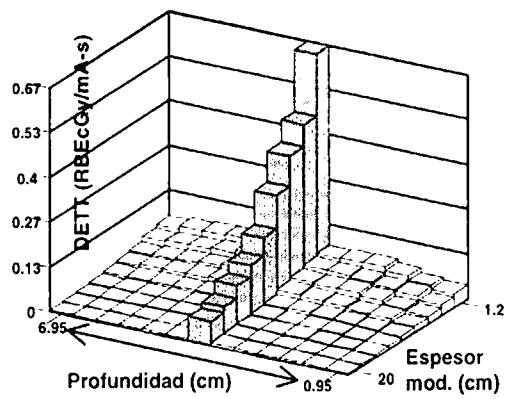


Dosis Gama

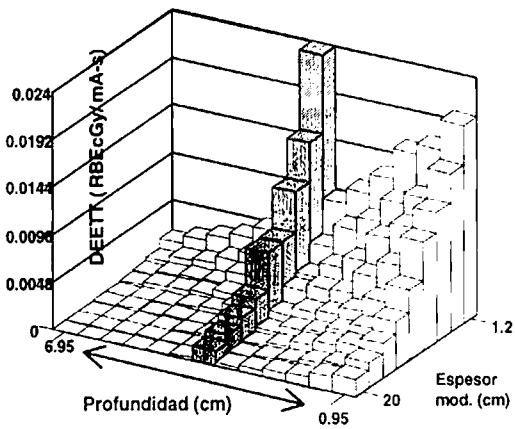


TOTAL

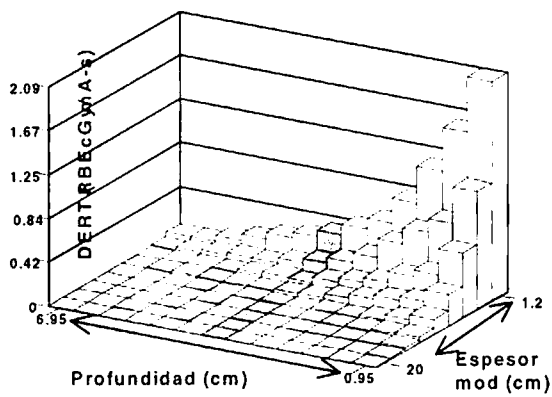
Figura V.17 Tasas de dosis equivalentes para D₂O y protones de 2.3 MeV



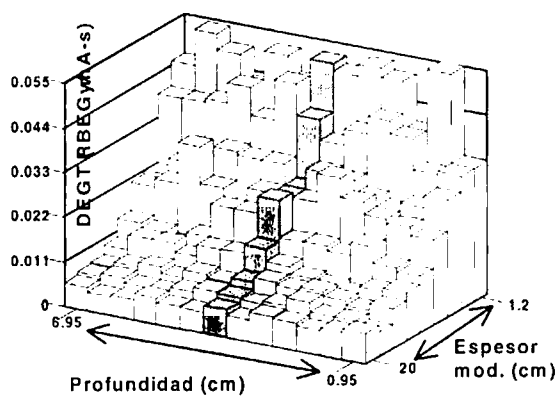
Dosis Térmica



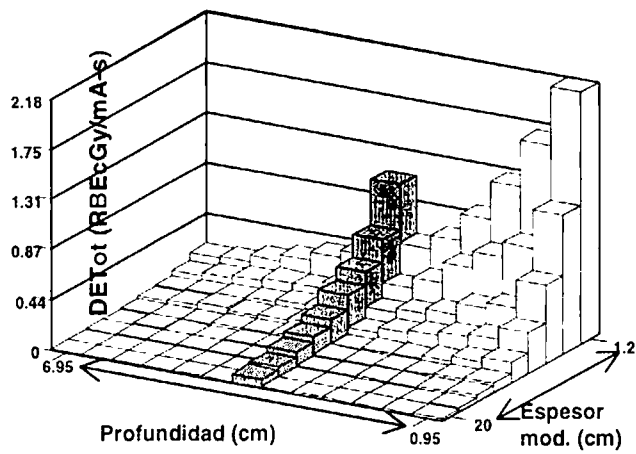
Dosis Epitérmica



Dosis Rápida



Dosis Gama



TOTAL

Figura V.18 Tasas de dosis equivalentes para Al/AlF₃ y protones de 2.3 MeV

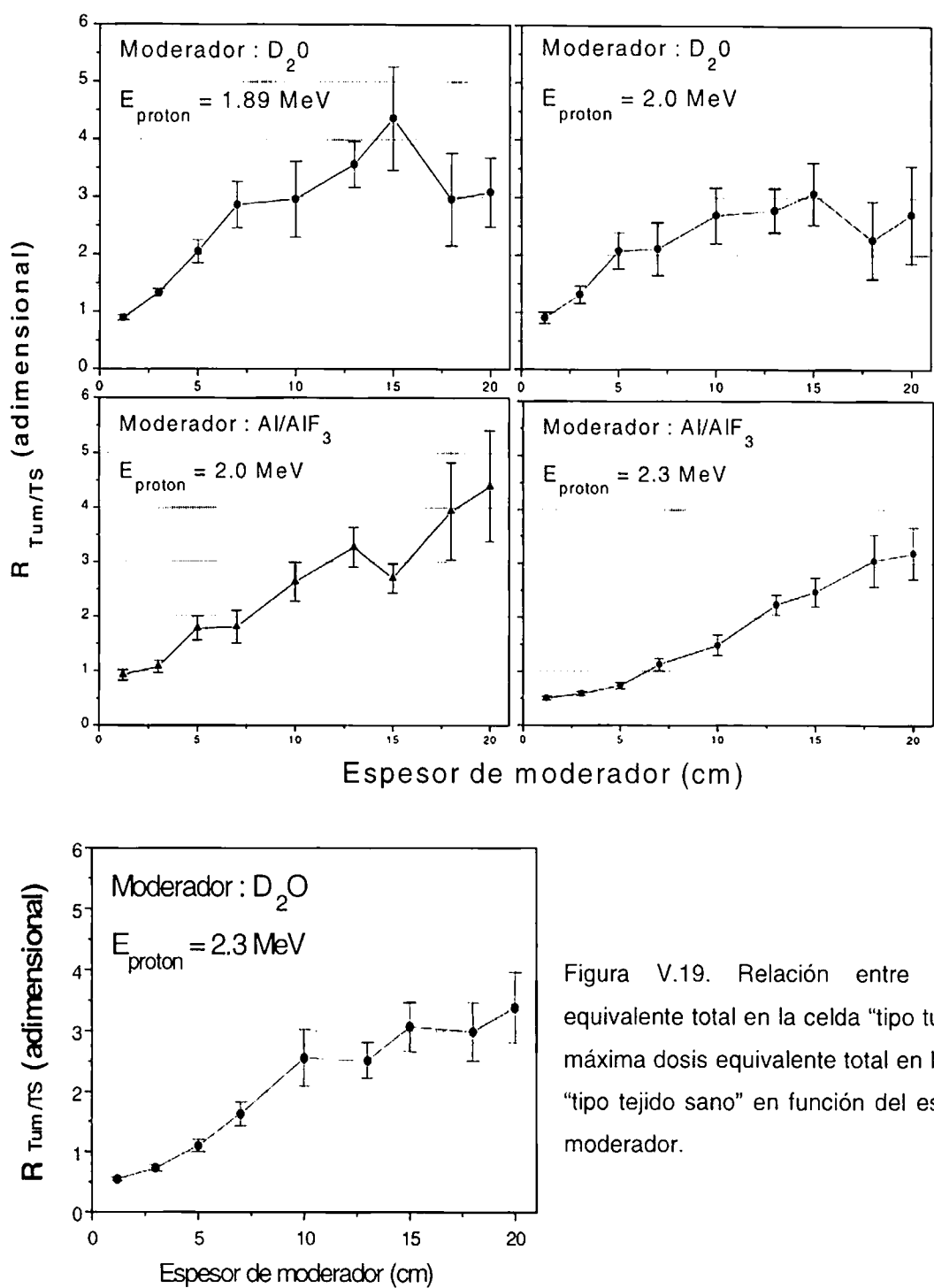


Figura V.19. Relación entre la dosis equivalente total en la celda “tipo tumor” y la máxima dosis equivalente total en las celdas “tipo tejido sano” en función del espesor de moderador.

Dosis y Tiempos de tratamientos

Una vez simuladas las tasas de dosis equivalentes totales (en unidades de RBEcGy/mA-s) se obtuvieron las dosis suministradas suponiendo una determinada corriente de protones y tiempos de irradiación. En particular en las figuras V.20 a V.24 se grafican las dosis equivalentes totales alcanzadas en las

celdas tipo “tumor” y en las celdas tipo “tejido sano” para cada configuración, utilizando distintos espesores de moderador y suponiendo un haz de protones de 50 mA de corriente. Los tiempos de irradiación fueron determinados de manera tal que la máxima dosis entregada al tejido sano sea igual a la máxima dosis permitida establecida en 12.5 RBEGy ⁴³. En las curvas correspondientes a D₂O se refleja el comportamiento observado en la figura V.19. Para protones de 1.89 MeV se alcanzan altas dosis en el tumor respecto al tejido sano pero en tiempos de tratamientos muy extensos, debido a la baja producción de neutrones en el blanco. Para protones de 2 MeV la máxima dosis en el tumor (38 RBEGy) se alcanzaría para 15 cm de agua pesada en un tiempo de tratamiento más favorable (64 minutos) aunque resulta más propicio el comportamiento del Flualtal ya que con 13 cm de moderador se alcanzarían 42 RBEGy en solamente 35 minutos de tratamiento y con 18 cm se llegaría a 50 RBEGy en una hora de irradiación. Sin embargo es a 2.3 MeV donde se obtienen los tiempos de tratamientos más cortos compatibles con altas dosis en el tumor, presentando una cierta supremacía el Al/ALF₃ sobre el D₂O.

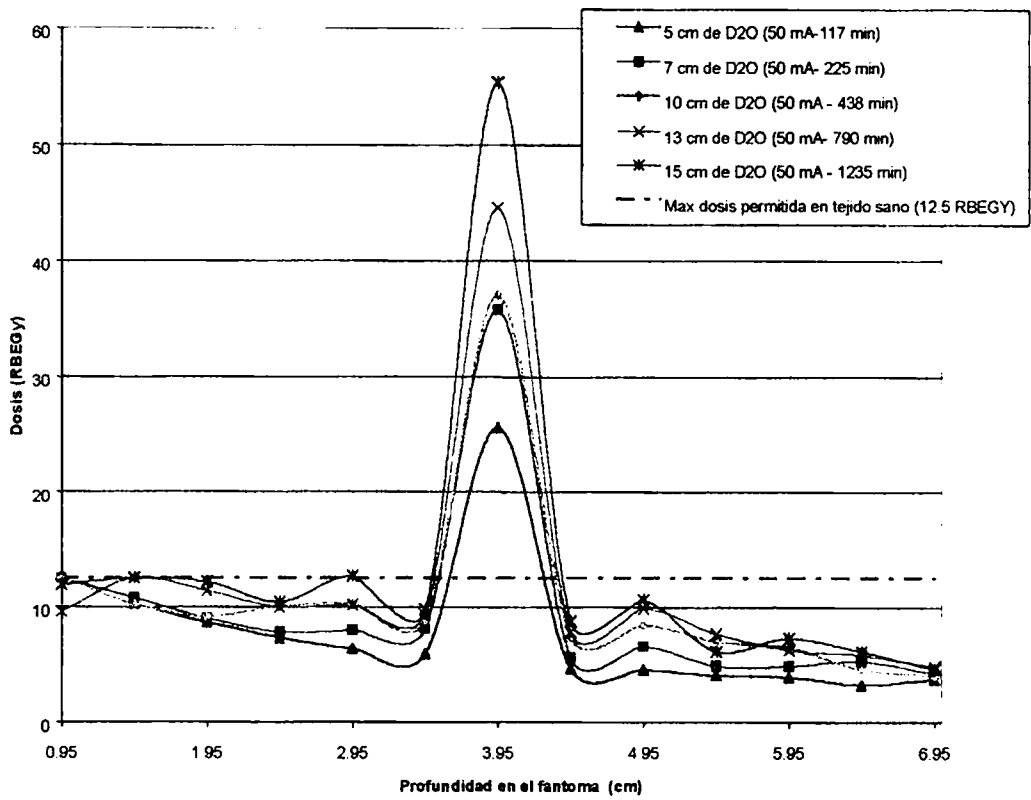


Figura V.20 Dosis Equivalentes y Tiempos de tratamiento para D₂O y protones de 1.89 MeV

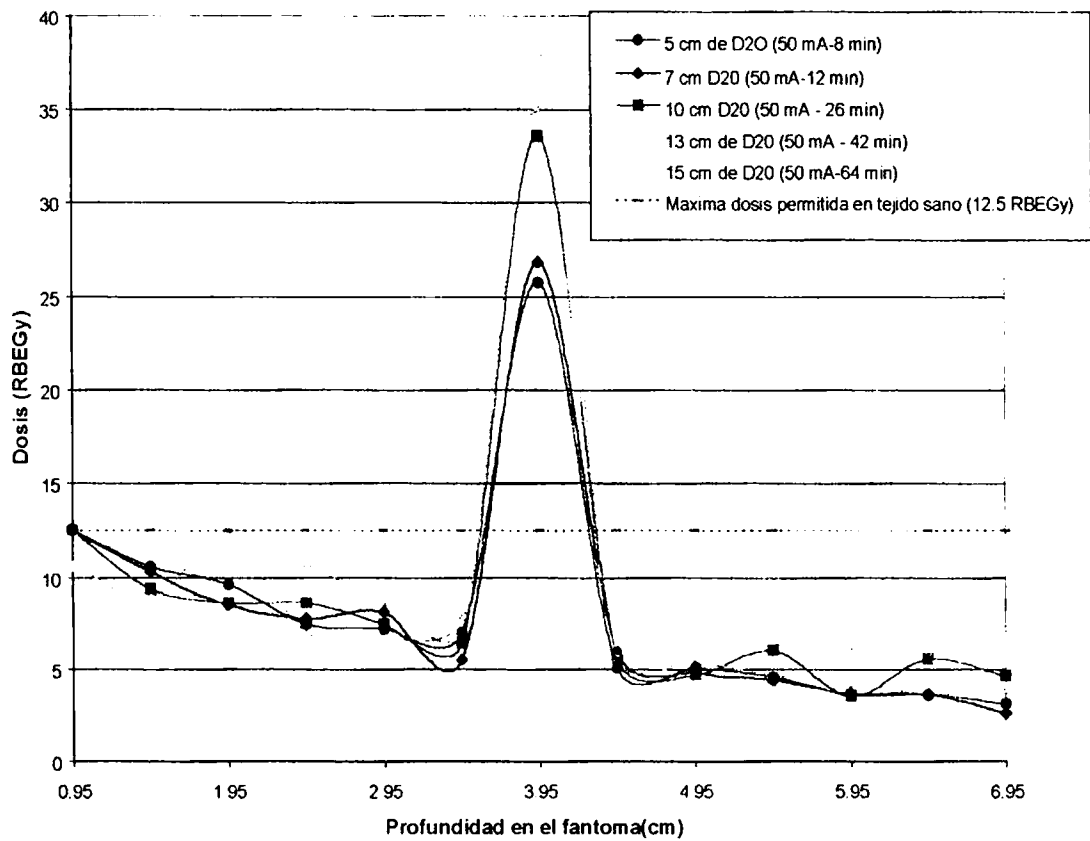


Figura V.21 Dosis Equivalentes y Tiempos de tratamiento para D₂O y protones de 2.0 MeV

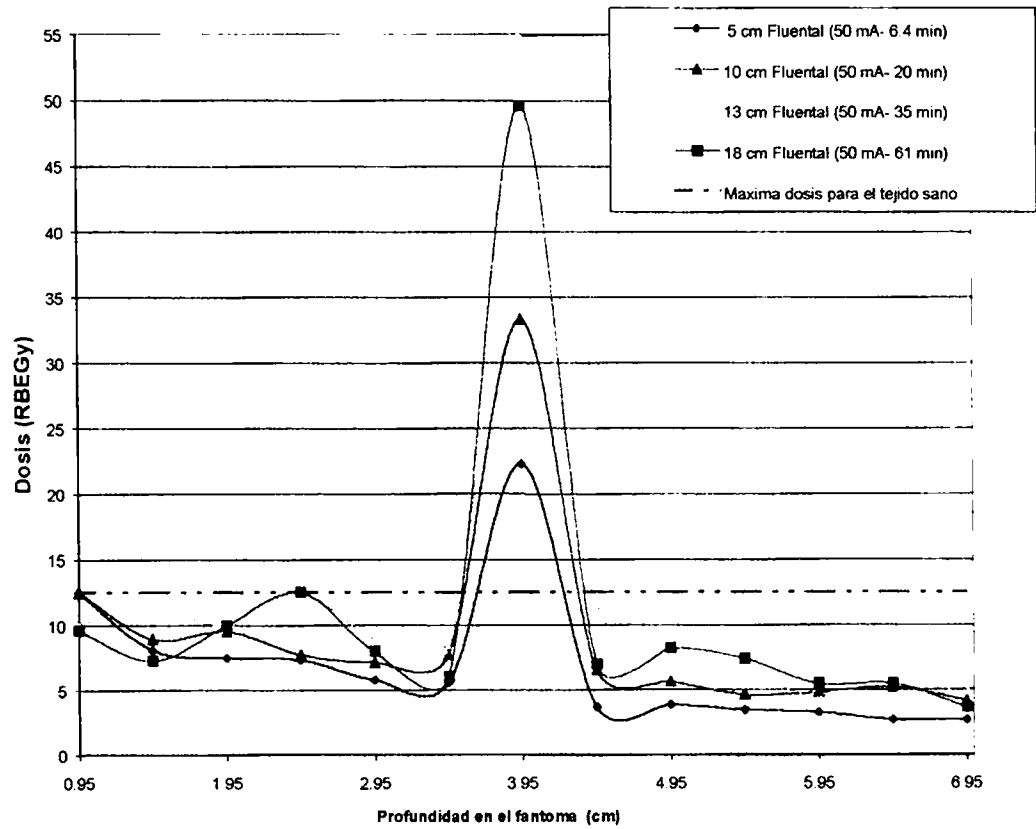


Figura V.22 Dosis Equivalentes y Tiempos de tratamiento para Al/AlF₃ y protones de 2.0 MeV.

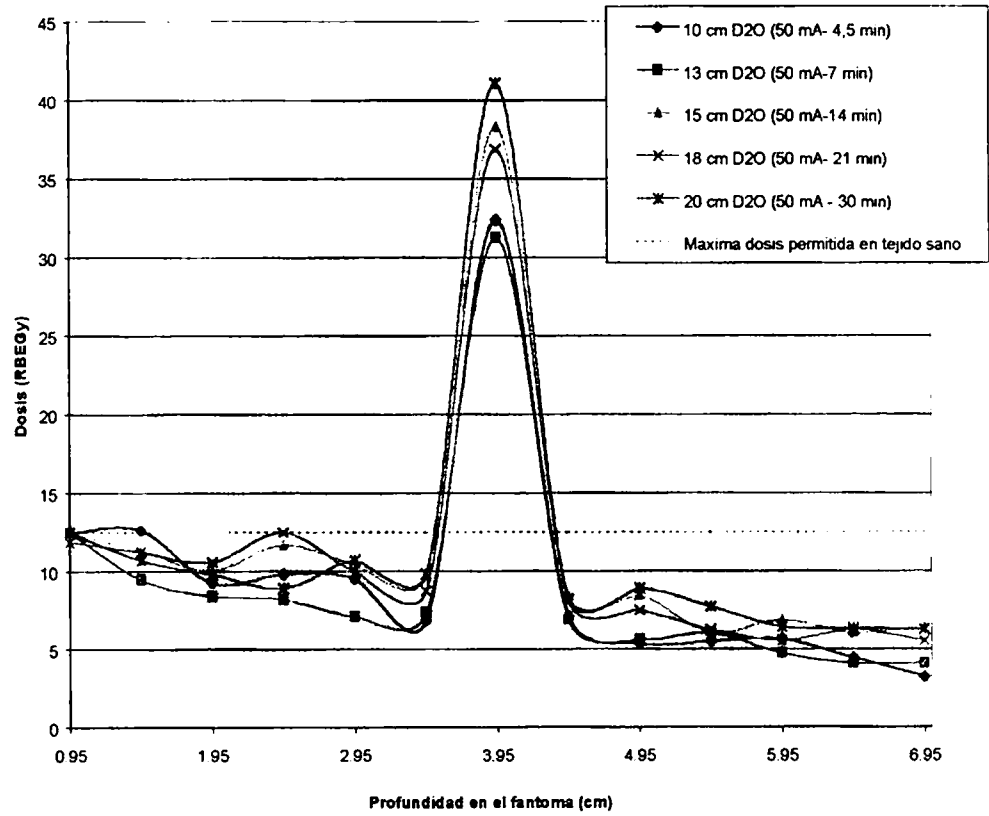


Figura V.23 Dosis Equivalentes y Tiempos de tratamientos para D₂O y protones de 2.3 MeV

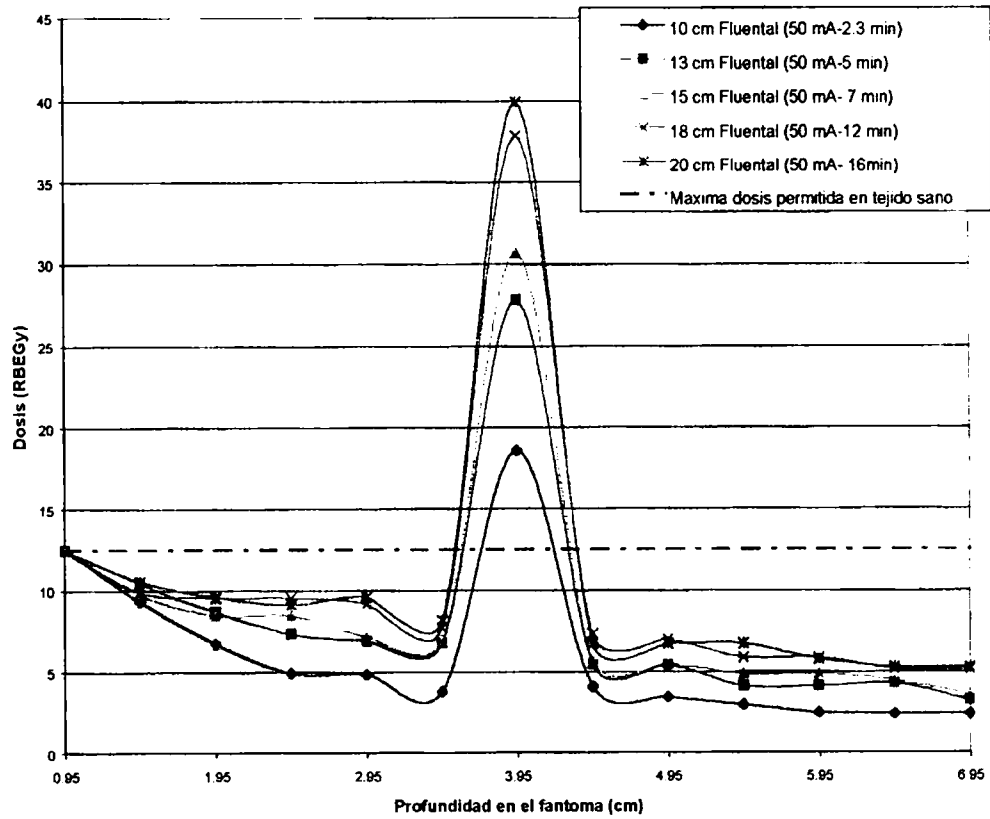


Figura V.24 Dosis Equivalentes y Tiempos de tratamiento para Al/AlF₃ y protones de 2.3 MeV

Discusión y Conclusiones

En primer lugar estos resultados muestran dosis y tiempos de tratamiento competitivos con respecto a valores consignados en la literatura. En la Tabla V.2 se comparan algunos de estos valores con algunos resultados para reactores. Por otro lado se observa un comportamiento más ventajoso al trabajar a 2.3 MeV (en la resonancia de la reacción) con respecto a trabajar más cerca del umbral (1.89 MeV). A 1.89 MeV los neutrones más energéticos alcanzan los 0.07 MeV y a 2.3 MeV alcanzan los 0.56 MeV por lo tanto es evidente una mayor componente de la dosis rápida en el caso de la resonancia. Este efecto se observa en las relaciones $R_{Tum/TS}$ de la figura V.19. Sin embargo la merma en la producción de neutrones cerca del umbral, aumenta considerablemente los tiempos de tratamiento de modo que resulte, inicialmente más favorable trabajar cerca de la resonancia con suficiente espesor de moderador.

Facilidad	Profundidad Tumor (cm)	Dosis Tumor (RBEGy)	$R_{Tum/TS}$	Tiempo de Tratamiento (min)	Referencia
A	3.95	40	3.2	16	Calculado (este trabajo)
B	3.95	33.6	2.7	26	Calculado (este trabajo)
C	4	25	No se consigna	273	Calculado [ref. 52]
D	4	28	No se consigna	70	Calculado [ref. 52]
E	4	22	2.0	66	Medido [ref 33]

Tabla V.2 Comparación con algunos resultados para los siguientes casos

- A) Acelerador (20 cm Al/AlF₃ , 50 mA, 1H 2.3MeV) (40 ppm 10B en tumor)
- B) Acelerador (10 cm D₂O, 50 mA ,1H 2MeV) (40 ppm 10B en tumor)
- C) Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR-ENB) (1 MW) (40 ppm 10B en tumor)
- D) Ohio State University Research Reactor (OSUR-FCP). (500 kW) (40 ppm 10B en tumor)
- E) Massachusetts Institute of Technology Reactor (MITR-II) (5 MW) (40 ppm 10B en tumor).

Por otro lado, son importantes las ventajas que presenta el Flual sobre el agua pesada como moderador, ya que permite disminuir los tiempos de tratamiento. Los espectros neutrónicos obtenidos a la salida de cada material moderador son significativamente distintos. En la figura V.25 se muestran los espectros de

neutrones a la salida de 13 cm de D2O y Fludental para un haz de protones de 2.3 MeV (obtenidos a partir de la simulación)

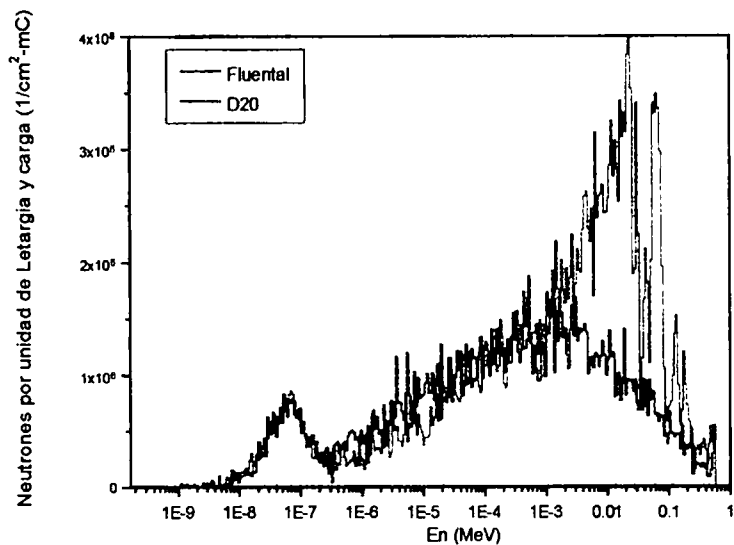


Figura V.25 Espectros neutrónicos a la salida de 13 cm de moderador (para protones de 2.3 MeV)

Como puede observarse, el espectro obtenido con el Fludental es más “duro” que el del agua pesada y presenta el máximo cerca de los 0.01 MeV. El espectro obtenido con D₂O aparece más ensanchado y maximiza a menor energía (aproximadamente 1 keV). Una posible explicación de las diferentes formas de los espectros puede intentarse a partir de consideraciones respecto de la masa y densidad de ambos materiales y de las secciones eficaces. En la figura V.26 se muestran las secciones eficaces de la dispersión elástica y captura de neutrones en D₂O y Al/AlF₃ [ref. 40].

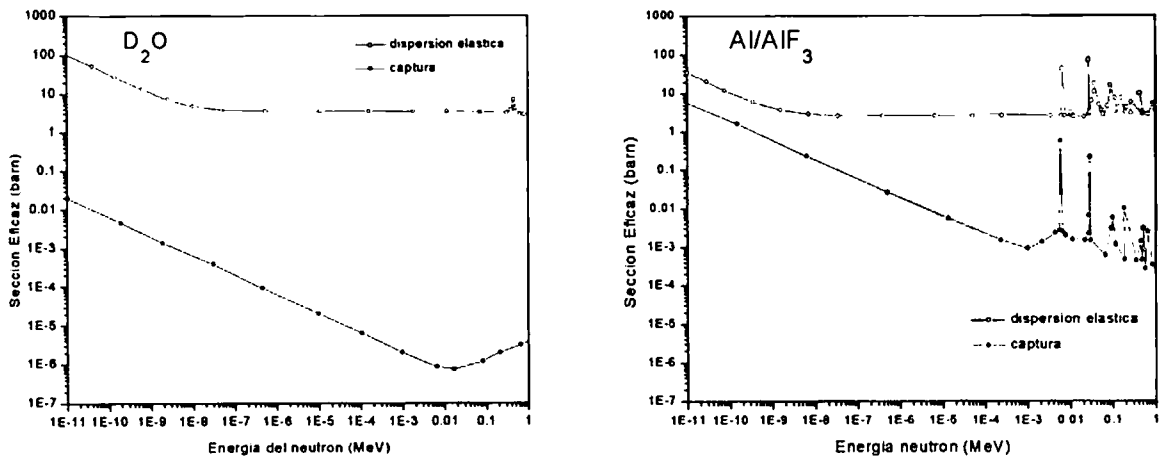


Figura V.26 Secciones eficaces de dispersión elástica y captura de neutrones en D₂O y Al/AlF₃

Para fijar ideas supóngase un haz de neutrones incidiendo sobre dos moderadores de idéntico espesor y volumen, uno de D_2O y el otro de Al/AlF_3 . La energía de los neutrones dispersados dependerá de la masa del deuterio (para el D_2O) y del Al y el F (para el Fludental) y puede estimarse restando la energía del núcleo dispersado (ec. V.2) a la energía del neutrón incidente. Así, en cada colisión un neutrón perderá, en promedio el 44 % de su energía en el agua pesada y 8 % de su energía en el Fludental, aproximadamente. La relación entre el número de colisiones que realiza un neutrón dentro de cada material se puede estimar a través de la expresión:

$$\frac{N_{D_2O}^{col}}{N_{Al/AlF_3}^{col}} = \frac{\sigma_{D_2O} \cdot \rho_{D_2O}}{PM_D} \cdot \frac{PM_{Al+F}}{\sigma_{Al/AlF_3} \cdot \rho_{Al/AlF_3}} \quad [V.5]$$

Donde N^{col} es el número de colisiones en cada material, PM son los pesos moleculares (2 g/mol para el deuterio y 23 g/mol para el aluminio y el flúor), ρ son las densidades (1.1 g/cm³ para D_2O y 3 g/cm³ para Fludental) y σ son las secciones eficaces de dispersión en cada material. La sección eficaz de dispersión elástica para el agua pesada se mantiene constante en 3.5 b, mientras que el Fludental presenta resonancias a partir de los 6 keV, luego para este material se considera un promedio cercano a 18 b. La expresión V.5 resulta igual a $0.8 \approx 1$. Esto indica que a igualdad de espectro de neutrones incidente y espesor de moderador se tiene un número semejante de colisiones en cada material, en virtud de un efecto de compensación entre las masas, las densidades y las secciones eficaces. Por lo tanto a igual número de colisiones el espectro a la salida del Fludental será más estrecho que el espectro a la salida del D_2O , ya que en cada colisión los neutrones pierden menos energía (8%) que en el agua pesada (44%). Esto significa que si incidiera sobre un cierto espesor de agua pesada un haz de neutrones de 100 keV y se produjeran 5 colisiones por neutrón, el espectro a la salida se extendería desde 100 keV hasta aproximadamente 10 keV, mientras que en el mismo espesor y volumen de Fludental a igual número de colisiones el espectro a la salida se extendería de 100 keV hasta aproximadamente 66 keV.

Según algunos autores ⁵⁴ el espectro neutrónico ideal a la salida del moderador, sería uno relativamente estrecho centrado en aproximadamente 0.01 MeV y que no se extienda más allá de 0.1 MeV. Este es el espectro epitérmico con que se desearía irradiar al paciente, y su forma depende de la profundidad del tumor, posición en la cual se desea maximizar el número de neutrones térmicos. En la figura V.27 se grafican los espectros a la salida de 13 cm de Flualtal para tres energías de protones junto al espectro "ideal". Como puede observarse, el espectro obtenido con el Flualtal tiene cierta semejanza con el espectro "ideal" en virtud de su forma estrecha cerca de los 0.01 MeV, lo que lo coloca en un lugar de preferencia si se lo compara con el espectro obtenido con agua pesada

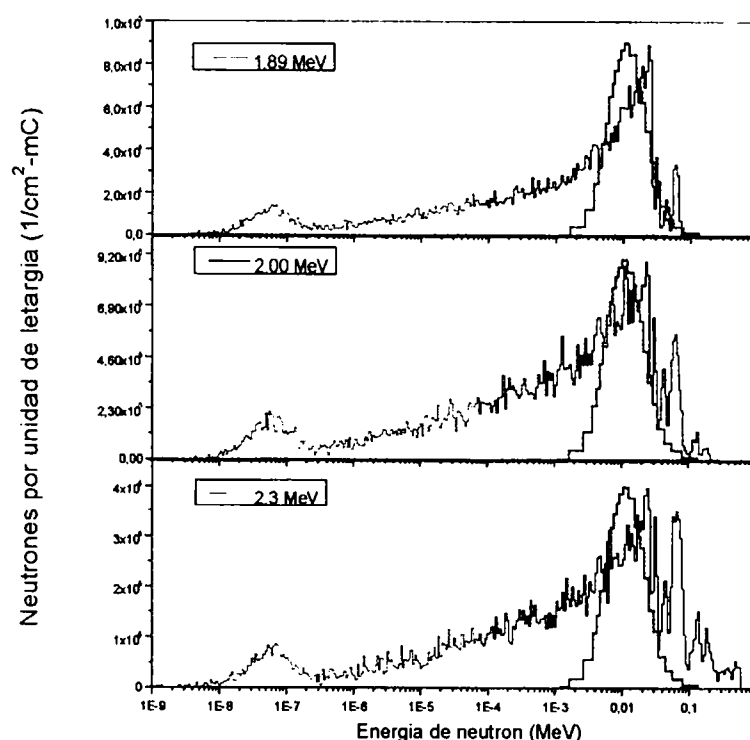


Figura V.27 Espectros neutrónicos a la salida de 13 cm de Flualtal comparados con el espectro "ideal" (en rojo)

Cabe entonces preguntarse, de qué manera influye en la dosis entregada la forma del espectro. En la figura V.28 se muestran varios espectros obtenidos a partir de un haz de protones de 2 MeV donde se compara el espectro a la salida de 13 cm de Flualtal con otros obtenidos con distintos espesores de agua pesada. Como puede observarse para el caso de D₂O los espectros presentan una cola de neutrones de energías superiores mientras que para el flualtal se observa un

corte más abrupto cerca de los 0.03 MeV. De todos modos el espectro obtenido con 7 cm de D2O es el que presenta la forma más comparable con el del Flualtal.

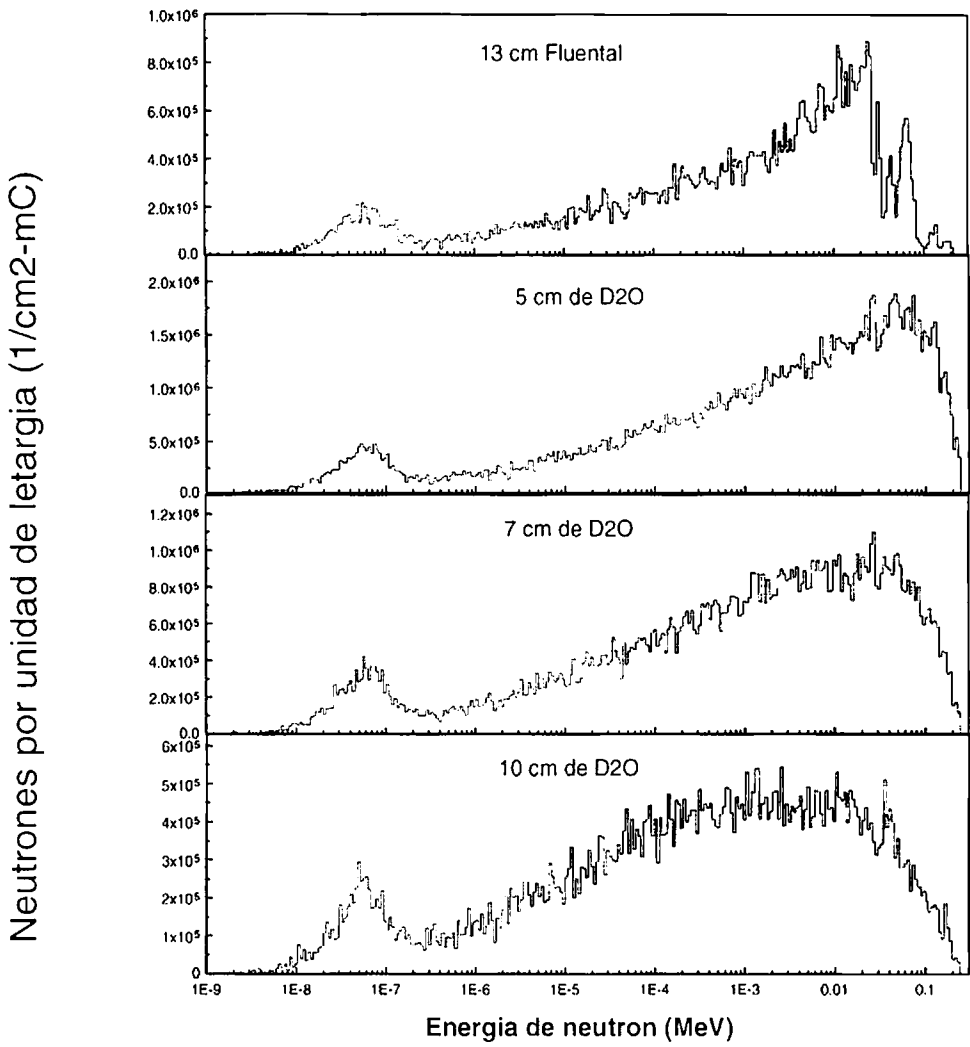


Figura V.28 Espectros a la salida de diferentes moderadores para protones de 2 MeV.

En vista de estos espectros, se realizó una comparación de las dosis suministradas al fantoma para las configuraciones con agua pesada respecto del caso con 13 cm de Flualtal. En primer lugar, para el caso del Flualtal, se calcularon el tiempo de tratamiento necesario para que la máxima dosis entregada al tejido sano alcance los 12.5 RBEGy (T1) y la dosis en el tumor (D1) para ese tiempo T1. Luego, para el caso del agua pesada, se calculó el tiempo de tratamiento necesario (T2) para alcanzar la dosis D1 en el tumor. Las dosis totales para cada caso se obtuvieron a partir de T1 (para el Flualtal) y T2 (para el D₂O) suponiendo un haz de protones de 50 mA.

En la figura V.29 se muestran las dosis totales para el caso de 13 cm de Flualtal y 5 cm de D₂O.

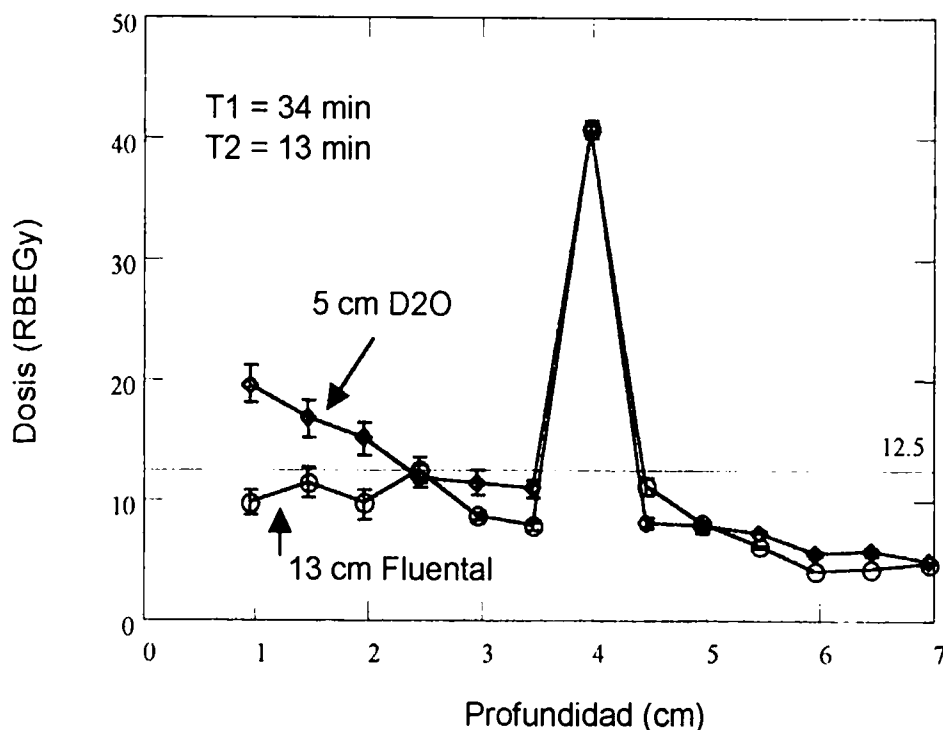


Figura V.29 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2 MeV) para 13 cm de Flualtal y 5 cm de D₂O

En este caso la dosis rápida, en especial a la entrada del fantoma no puede ser disminuida por los 5 cm de agua pesada por lo tanto a igualdad de dosis en el tumor el agua pesada entrega más dosis de la permitida en el tejido sano (en particular casi el doble que el Flualtal a la entrada del fantoma). ¿Qué ocurre si se coloca más agua pesada? En la figura V.30 se comparan los 13 cm de Flualtal con 7 cm de D₂O. Este caso corresponde a los espectros neutrónicos "parecidos", sin embargo se observa que aun la cola de neutrones de mayor energía no está suficientemente reducida por el agua pesada y la dosis rápida sigue estando por encima del límite establecido sobre todo a la entrada del fantoma. Entonces la alternativa es colocar más agua pesada a fin de disminuir el aporte de los neutrones rápidos. En las figuras V.31 y V.32 se compara el caso de 13 cm de Flualtal con 10 y 15 cm de D₂O respectivamente.

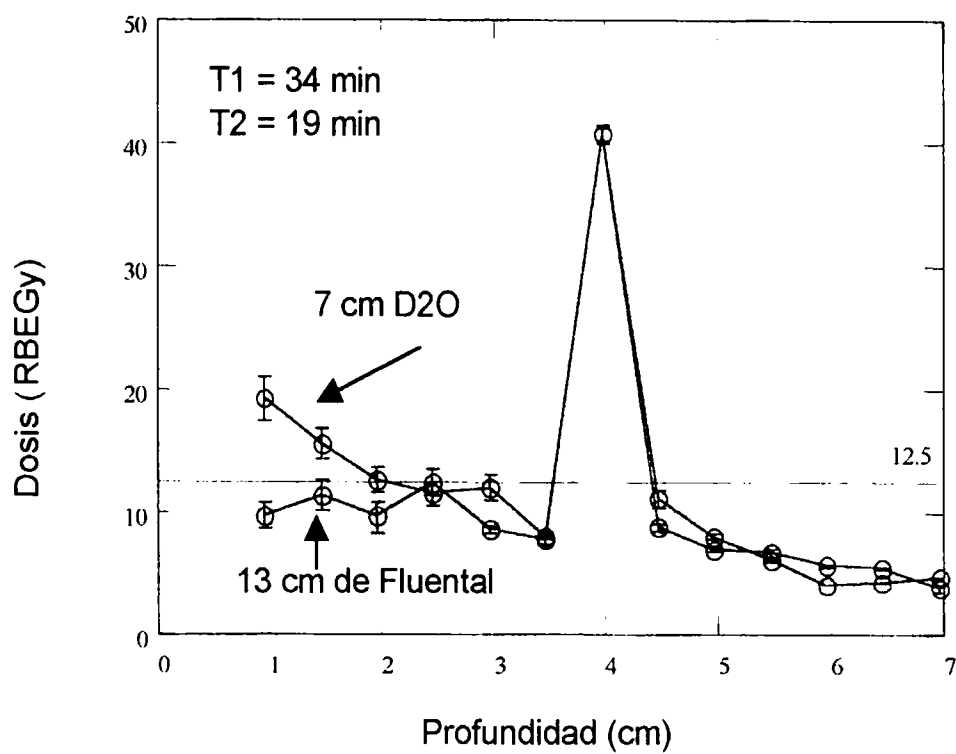


Figura V.30 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2 MeV) para el caso de 13 cm de Flual y 7 cm de D2O.

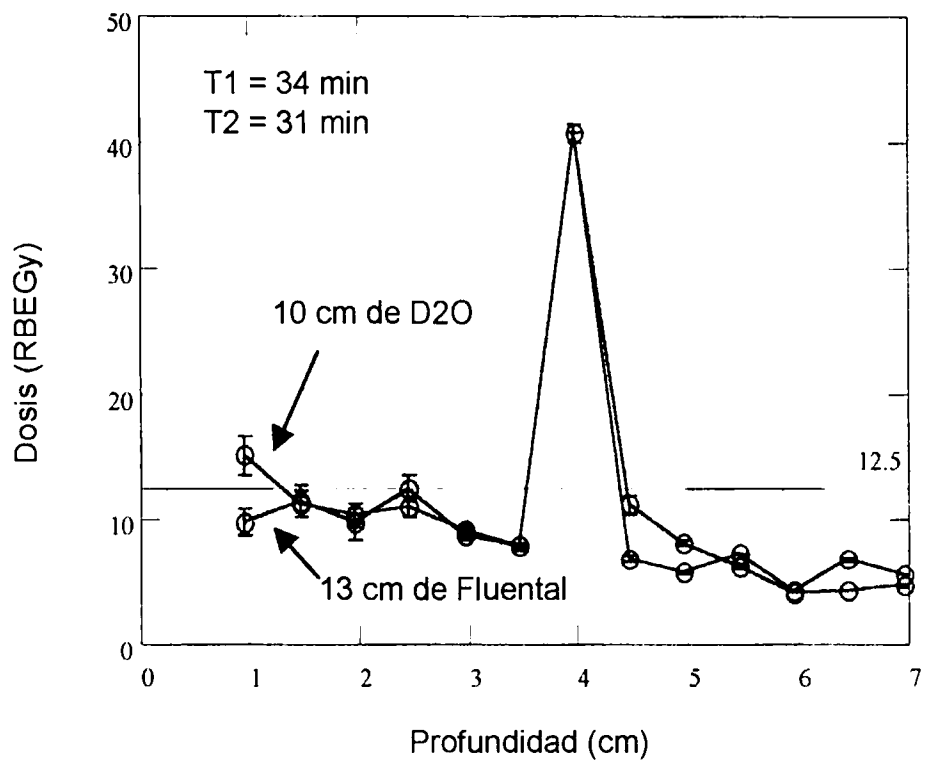


Figura V.31 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2 MeV) para el caso de 13 cm de Flual y 10 cm de D2O.

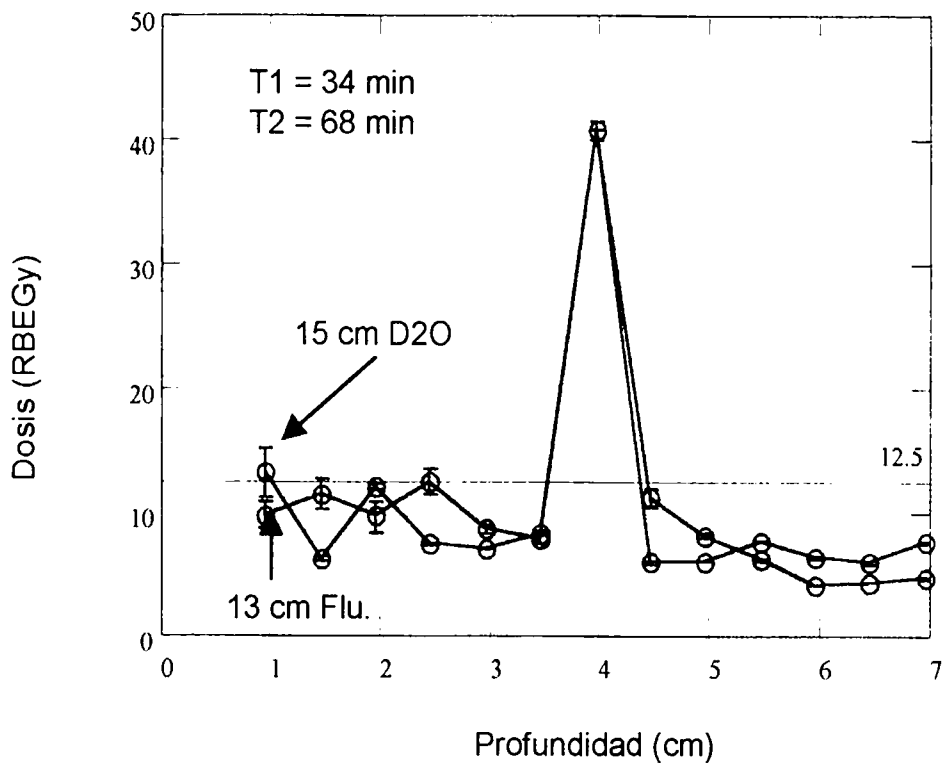


Figura V.32 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2 MeV) para el caso de 13 cm de Flualtal y 15 cm de D2O.

En el caso de 10 cm de D₂O se tiene nuevamente la dosis a la entrada por encima del límite clínico, pero en el caso de 15 cm de D₂O los perfiles de dosis aparecen comparables. Sin embargo el tiempo necesario para alcanzar la misma dosis que en el caso del Flualtal sube al doble. Es claro entonces que si se continúa agregando agua pesada al diseño se podrá reducir la dosis rápida tanto como se quiera pero los tiempos de tratamiento subirán en consecuencia, debido a la disminución del flujo neutrónico. Este mismo estudio se realizó para el caso de protones de 2.3 MeV y se compararon las mismas configuraciones. En la figura V.33 se muestran los espectros simulados a la salida de los espesores moderadores indicados. Los neutrones más energéticos generados a partir de un haz de protones de 2.3 MeV alcanzan los 0.56 MeV. Puede observarse en los espectros, que para los espesores menores de agua pesada aparece una importante contribución a esa energía que es reducida sustancialmente cuando se emplean 10 cm de D₂O.

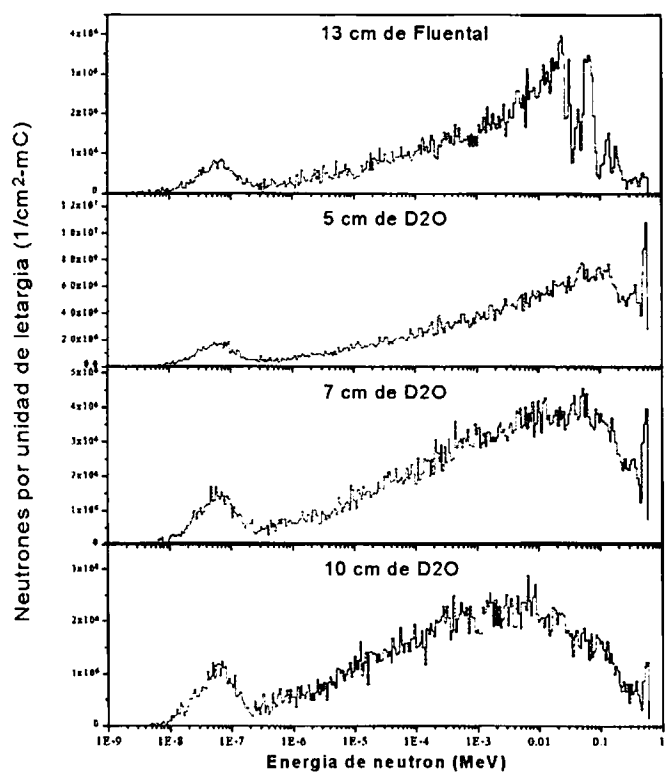


Figura V.32 Espectros a la salida de diferentes moderadores para protones de 2.3 MeV

Nuevamente se compararon las dosis equivalente totales a distintas profundidades mediante el método descrito anteriormente. En las figuras V.33 a V.36 se presentan los perfiles de dosis comparados a igual dosis en el tumor.

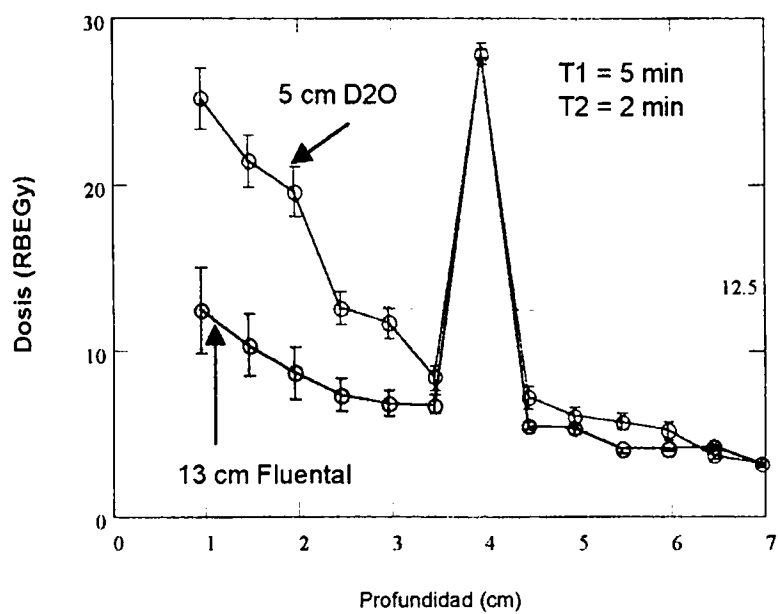


Figura V.33 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2.3 MeV) para 13 cm de Flualtal y 5 cm de D₂O.

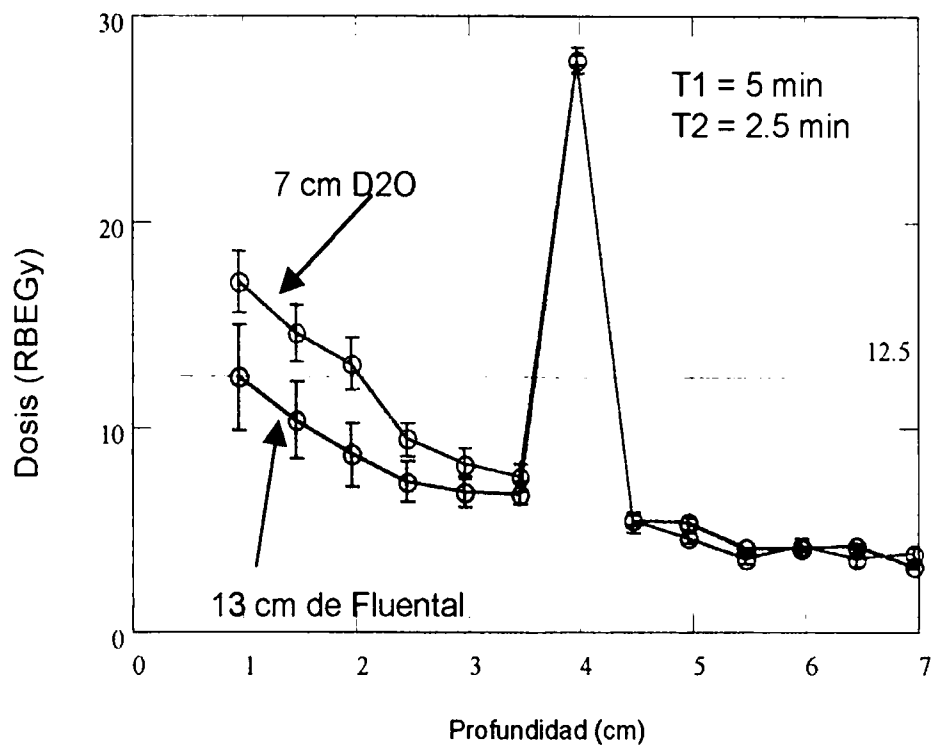


Figura V.34 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2.3 MeV) para 13 cm de Fluental y 7 cm de D₂O.

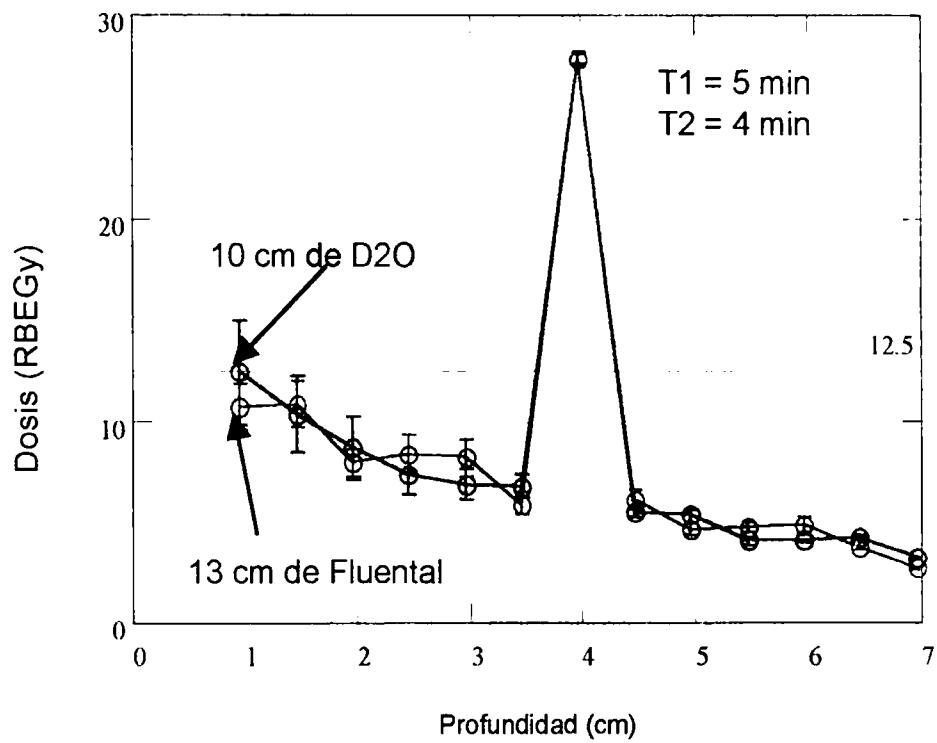


Figura V.35 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2.3 MeV) para 13 cm de Fluental y 10 cm de D₂O.

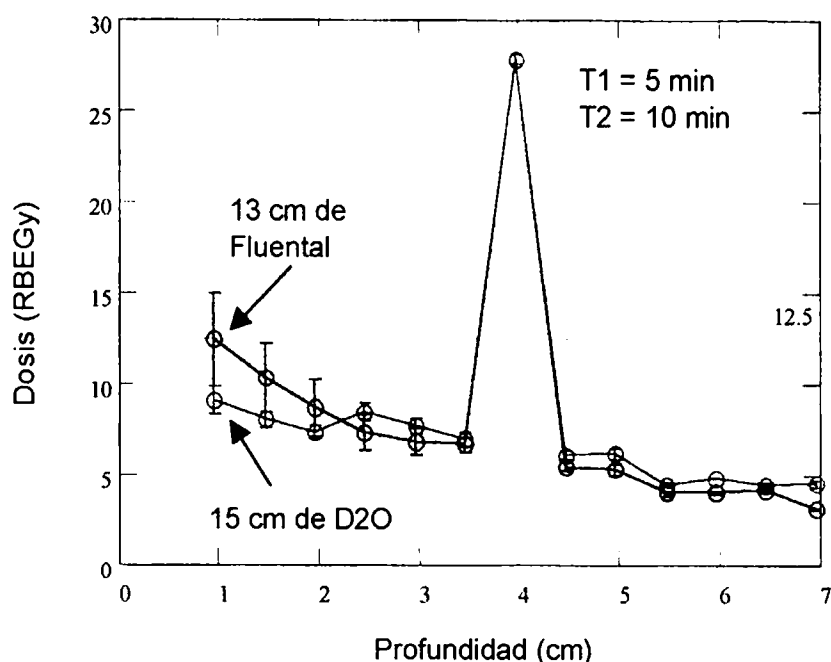


Figura V.36 Dosis equivalente total a lo largo del fantoma (50 mA de protones de 2.3 MeV) para 13 cm de Fludental y 15 cm de D₂O.

Para los casos de 5 y 7 cm de agua pesada, la dosis rápida está por encima del valor permitido (a la entrada aproximadamente dos veces para 5 cm de D₂O y 1.4 veces para 7 cm de D₂O). En el caso de 10 cm de D₂O, los perfiles de dosis y los tiempos de tratamiento aparecen comparables debido a la importante contribución de neutrones de aproximadamente 0.06 MeV que presenta el espectro de neutrones a la salida de los 13 cm de Fludental, contribución que para el caso de protones de 2 MeV es aproximadamente la mitad (normalizando a la producción de neutrones en el blanco). Para el caso de 15 cm de D₂O, a igual dosis en el tumor se tiene menos dosis rápida que con el Fludental, pero al doble de tiempo de tratamiento. En definitiva, este estudio revela en la mayoría de los casos, la ventaja intrínseca de la forma del espectro neutrónico que se obtiene con el Fludental sobre el que se obtiene con el agua pesada. Por otro lado, se debe tener en cuenta que con un reactor se obtienen espectros ensanchados semejantes a los obtenidos con agua pesada, por lo tanto estos resultados pueden interpretarse también dentro del marco de una comparación de mérito entre un reactor y un acelerador de partículas.

Finalmente, surge la pregunta clave: ¿son estas dosis apropiadas para el tratamiento de un tumor? Para responder a esta pregunta hay que referirse a la curva de Probabilidad de Control del Tumor (o TCP) que se definió en el Capítulo I. Como se recordará, esta curva no representa un caso determinado de tumor o paciente sino que es una representación genérica a fin de comparar diferentes haces. En este caso la TCP es graficada no en función de la dosis entregada al tumor sino de la máxima dosis entregada el tejido sano. En las figuras V.37 a V.41 se muestran estas curvas para las diferentes configuraciones estudiadas. En estos gráficos, junto el espesor del moderador se indica el tiempo de tratamiento necesario para alcanzar un control del tumor del 98%. La discusión de estos resultados esta restringida al uso de un solo haz en el tratamiento, sin embargo en la práctica es habitual usar dos o más campos de irradiación por distintos puntos de entrada en el cerebro, con lo cual se podría incrementar la dosis total en el tumor sin incrementos en el tejido sano aplicando tiempos de tratamientos más cortos.

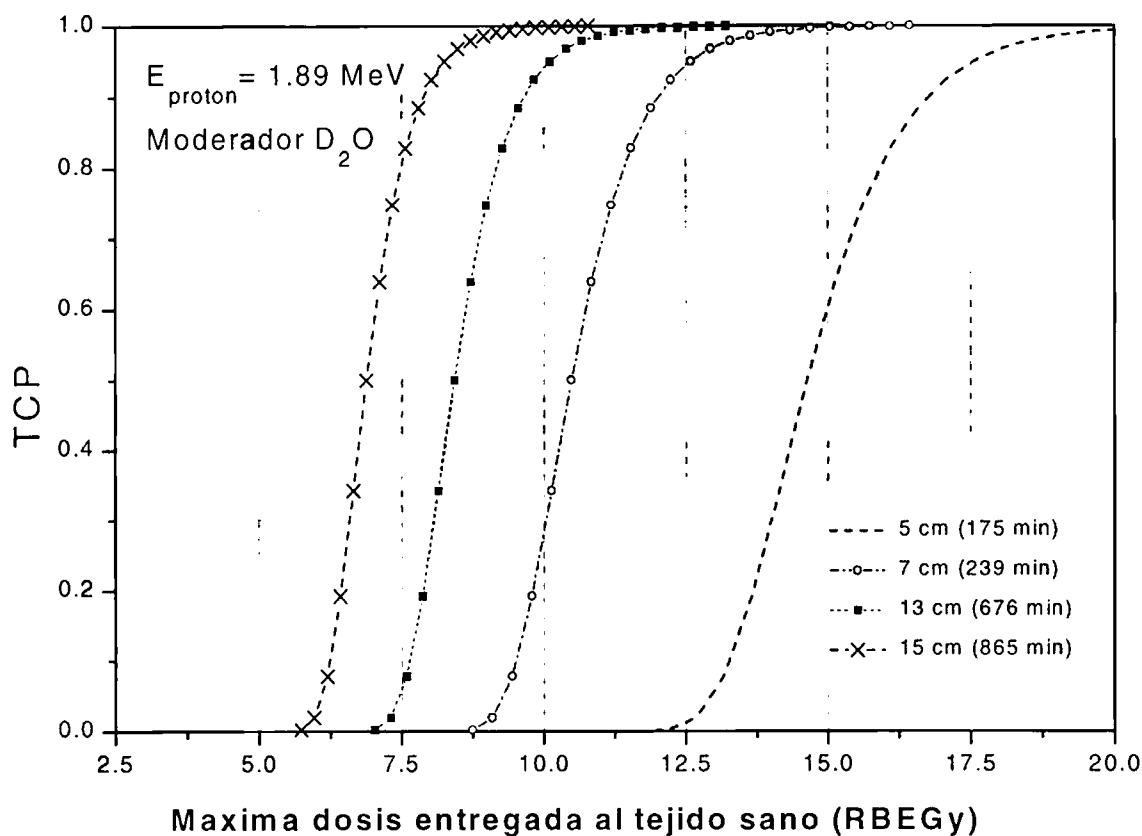


Figura V.37 Curva TCP vs máxima dosis en tejido sano para distintos espesores de D_2O y protones de 1.89 MeV.

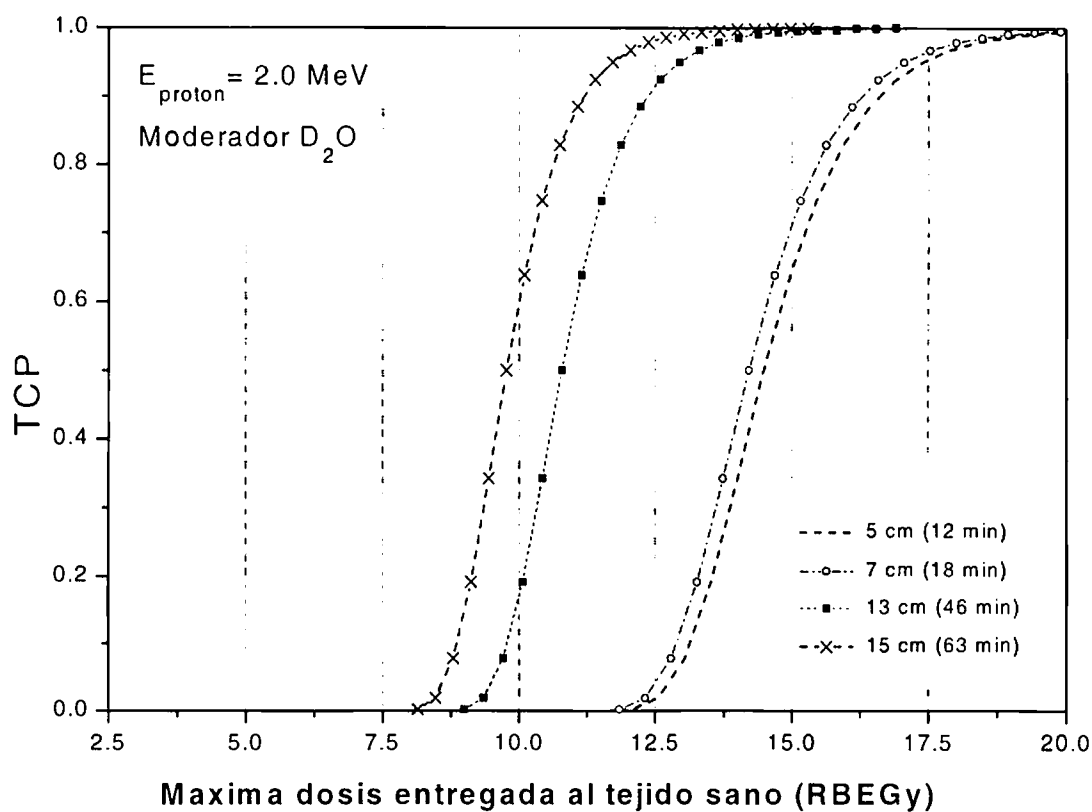


Figura V.38 Curva TCP vs máxima dosis en tejido sano para distintos espesores de D_2O y protones de 2 MeV.

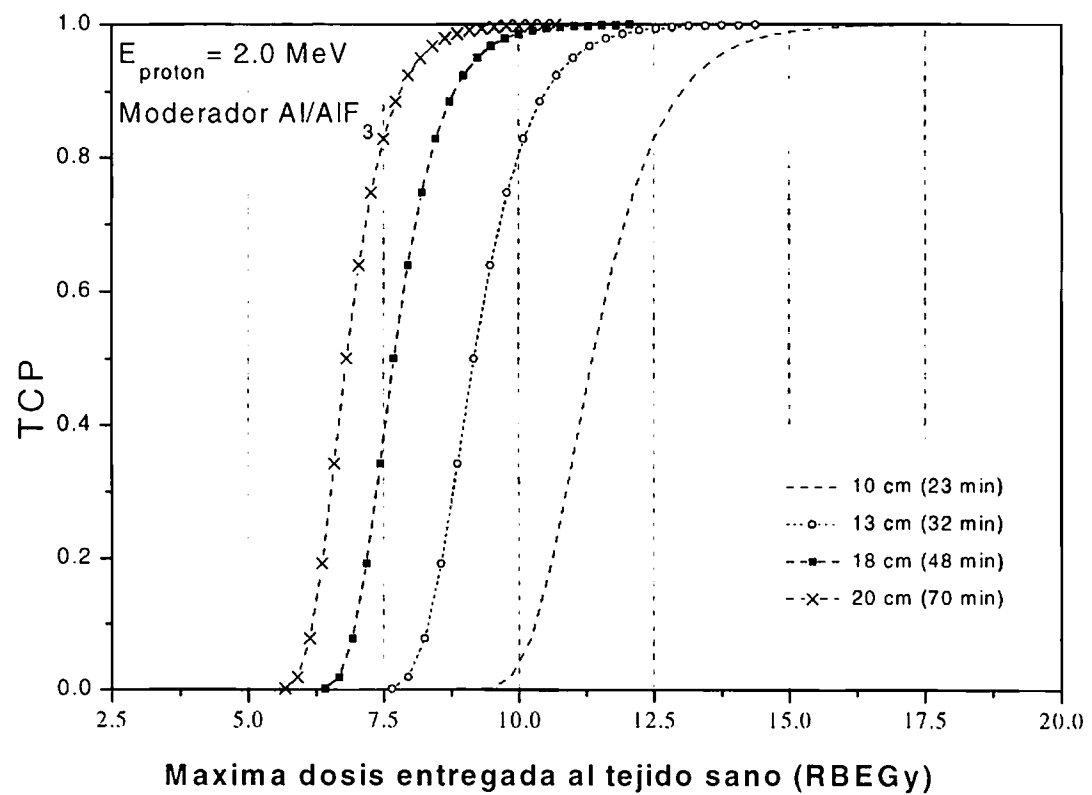


Figura V.39 Curva TCP vs máxima dosis en tejido sano para distintos espesores de Flual y protones de 2 MeV.

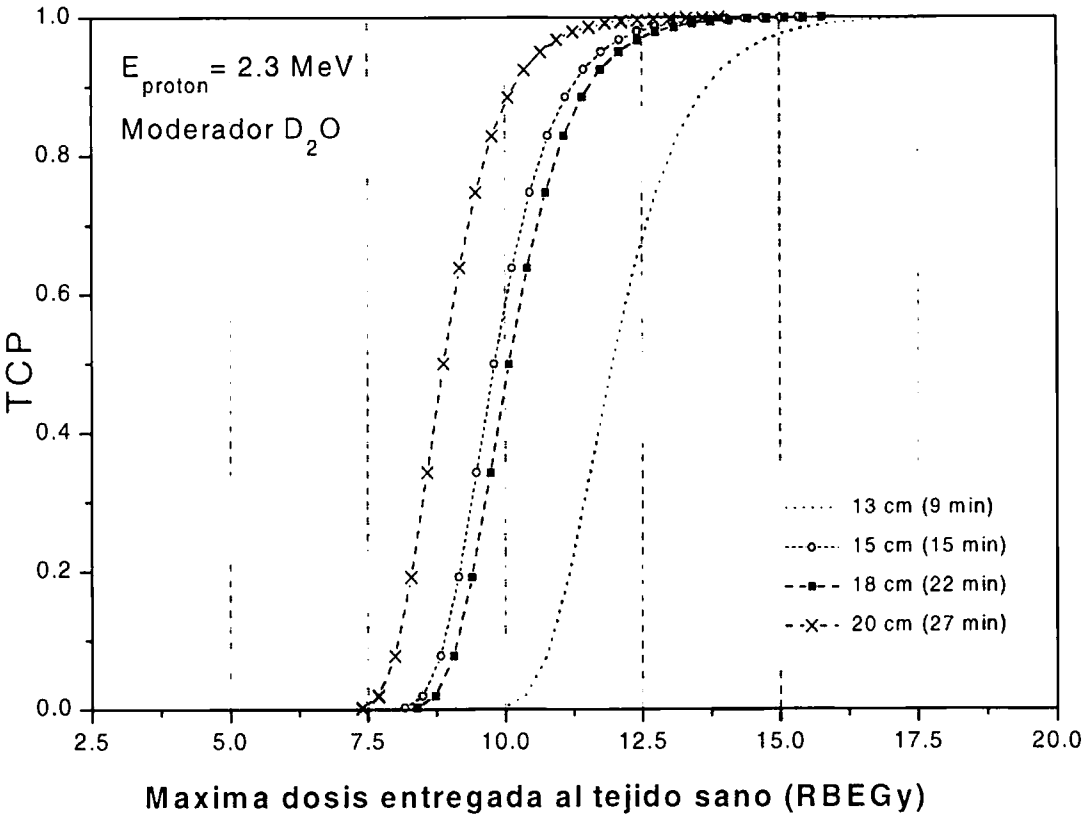


Figura V.40 Curva TCP vs máxima dosis en tejido sano para distintos espesores de D_2O y protones de 2.3 MeV.

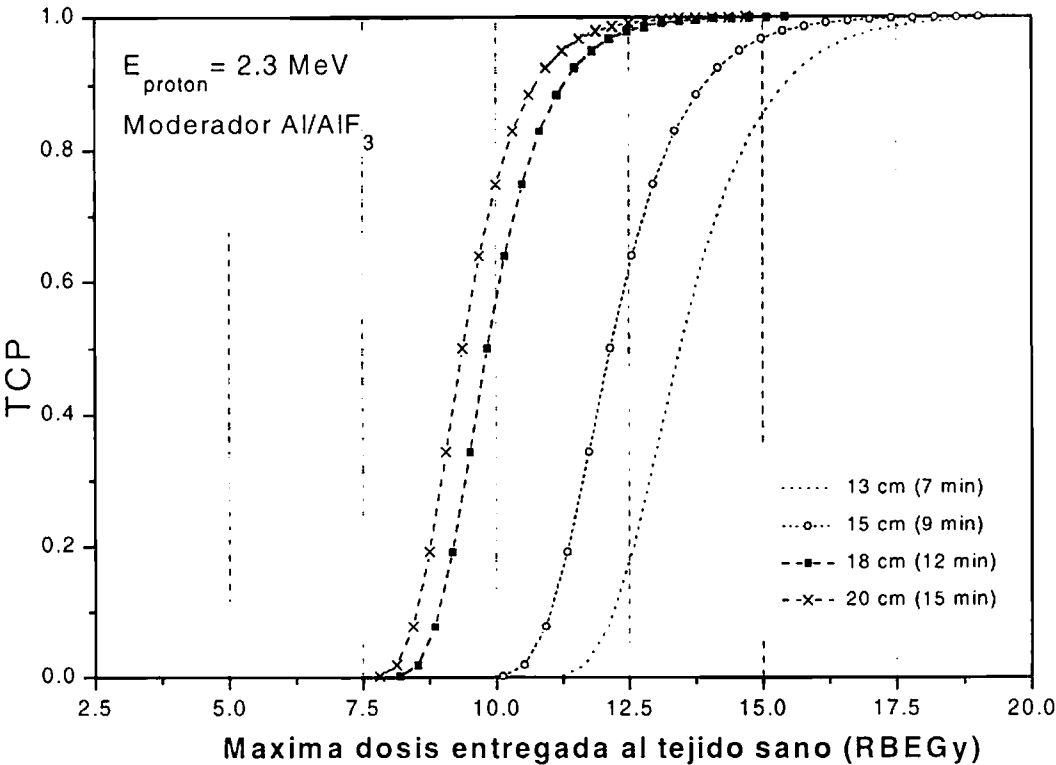


Figura V.41 Curva TCP vs máxima dosis en tejido sano para distintos espesores de Flual y protones de 2.3 MeV.

De los gráficos anteriores se obtuvo la figura V.42 en donde se grafican para cada configuración, la dosis equivalente que recibiría el tejido sano si se desea controlar el tumor en un 98 %, como una función del tiempo en que se alcanzaría esa dosis. Junto a cada punto se consigna el espesor de moderador utilizado.

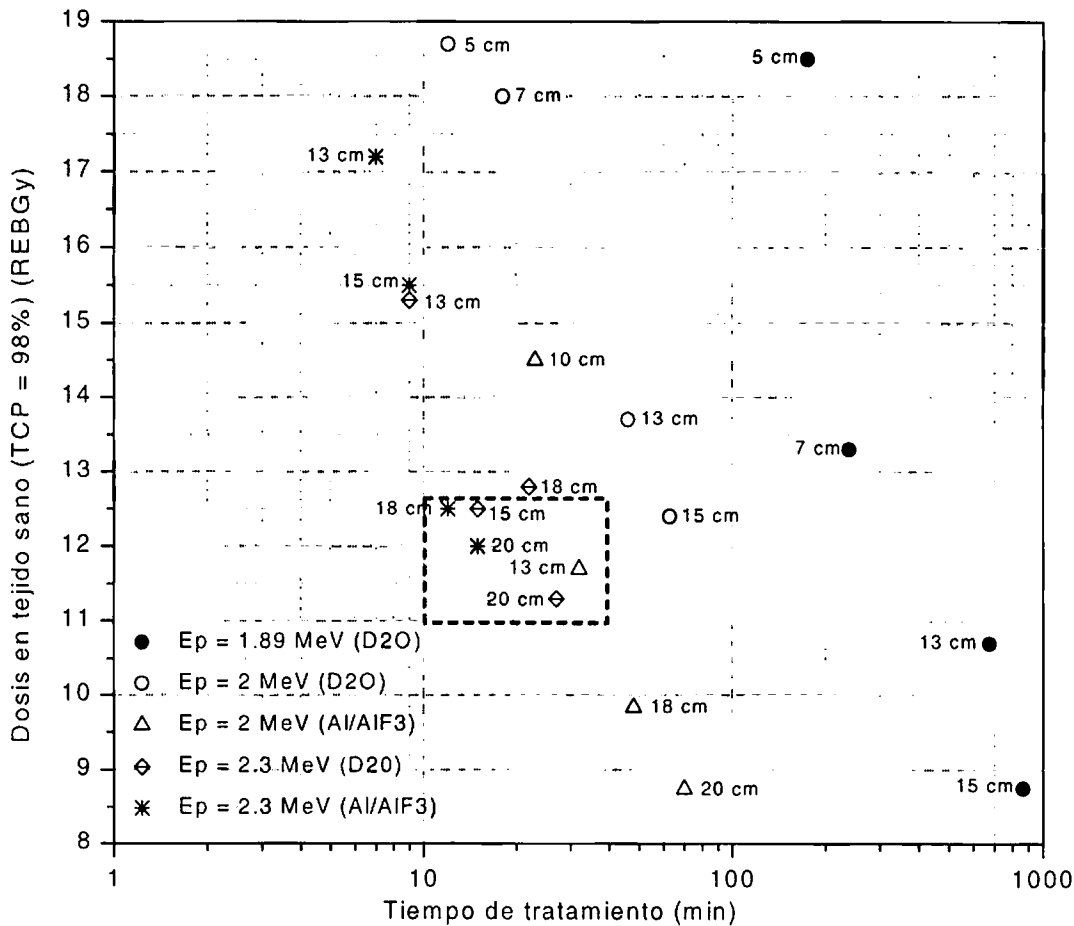


Figura V.42 Dosis en tejido sano (para TCP = 98%) como función del tiempo de tratamiento para las diferentes configuraciones estudiadas.

Como se observa en la figura V.42 existe una serie de puntos (dentro de la zona recaudrada) que corresponde a dosis en tejido sano iguales o inferiores a 12.5 REBGy y tiempos de tratamiento por debajo de 40 minutos. Los casos más promisorios corresponden a 18 y 20 cm de Fluental y a 15 cm de D₂O irradiando con protones de 2.3 MeV, en los cuales se alcanza 98 % de TCP entregando al tejido sano 12.5 REBGy en 12 minutos, 12 REBGy en 15 minutos y 12.5 REBGy en 15 minutos. Dentro de este grupo están los casos de 20 cm de D₂O con protones de 2.3 MeV y 13 cm de Fluental con protones de 2 MeV, en los cuales

las dosis en el tejido sano son menores que 12 RBEGy a expensas de tiempos de irradiación más largos (27 minutos y 32 minutos respectivamente). Un segundo grupo que presenta valores de dosis en tejido sano por debajo del límite clínico es el que forman los casos de 15 cm de D₂O, 18 y 20 cm de Fludental con protones de 2 MeV. En particular para los dos últimos casos se requerirían dosis en tejido sano por debajo de 10 RBEGy para tiempos de tratamiento largos (48 minutos y 70 minutos). Finalmente para los casos de D₂O y protones de 1.89 MeV también se requerirían dosis bien por debajo del límite clínico pero con tiempos extremadamente largos (más de 10 horas de tratamiento) lo que los vuelve prohibitivos.

RESULTADOS MÁS IMPORTANTES Y CONCLUSIONES

En este trabajo se estudiaron dos de las principales reacciones aplicables como fuentes de neutrones para BNCT con aceleradores.

Estudio de la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$

- La reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ ha sido ensayada en el acelerador TANDAR de la CNEA. Si bien esta facilidad no fue diseñada para los requerimientos de BNCT, se han podido adaptar sus condiciones de operación a fin de realizar estos estudios. La primer dificultad consistió en obtener un haz de protones de baja energía (aproximadamente 2.0 MeV). Se intentó la degradación de un haz de protones de aproximadamente 7 MeV a través de hojuelas de plomo de diferentes espesores pero este método resultó poco eficiente debido a las bajas corrientes obtenidas y las pobres condiciones de estabilidad del haz de protones. Finalmente se optó por adaptar las condiciones del acelerador “cortocircuitando” buena parte de las secciones del mismo. De esta forma se pudieron alcanzar tensiones por debajo de 1 MV que permitieron acceder a haces primarios de protones de las energías requeridas sin los perjuicios que implica la degradación a través de hojuelas de plomo, en condiciones aceptables de estabilidad y corriente.
- La reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ fue ensayada con haces de protones de 1.89, 1.92, 1.96 y 2 MeV sobre un blanco grueso de LiF y con los neutrones generados en él, se irradió un fantoma cilíndrico de cabeza con una cápsula llena de ácido bórico en su interior (“tumor”). Se midió en cada caso la producción de neutrones mediante el rayo gama de 0.478 MeV proveniente de la captura de neutrones en el ${}^{10}\text{B}$ alojado en el fantoma de tumor. A partir de la medición de este rayo gama se pudieron estimar las dosis debidas a captura de neutrones en ${}^{10}\text{B}$ que recibiría un tumor (con 40 ppm de ${}^{10}\text{B}$) y el tejido sano (con 11.4 ppm de ${}^{10}\text{B}$) en la posición del “tumor”. Se obtuvieron además acuerdos aceptables entre los resultados experimentales y las simulaciones realizadas con el código MCNP. La medición del rayo gama de 0.478 MeV apunta además a contar con un método experimental no invasivo que permitiría el

monitoreo de la dosis suministrada al paciente durante el proceso de irradiación del tumor con neutrones (monitoreo “on-line”) y también conocer la distribución de boro a fin de optimizar drogas y métodos de suministro de las mismas. Posteriormente, se caracterizó el flujo de neutrones térmicos producidos por la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ a 2 MeV a distintas profundidades dentro del fantoma de cabeza aplicando otro método de medición: la activación de hojuelas de oro con y sin cobertura de cadmio. Se midió el máximo valor $(1.4 \pm 0.3) \cdot 10^8$ neutrones/cm²-s-mA a 4.2 cm de profundidad a partir del cual se estimó una tasa de dosis de (11.5 ± 2.8) RBEGy/mA-min (debida a captura de neutrones térmicos en boro y nitrógeno) para un tumor dopado con 40 ppm de ${}^{10}\text{B}$ alojado a esa profundidad. Este resultado implica una dosis térmica de 58 RBEGy en el tumor para un haz de protones de 50 mA entregados en 10 minutos de tratamiento. Es importante resaltar la existencia, conjuntamente a esta dosis térmica, de una importante contribución proveniente de neutrones de mayor energía (sobre todo neutrones rápidos) en particular en las zonas cercanas a la entrada al fantoma. La presencia de esta dosis rápida limita las condiciones del tratamiento ya que no se debe superar de ningún modo la máxima dosis permitida para el tejido sano, establecida en 12.5 RBEGy. Para complementar las mediciones se realizó un estudio de la dosis depositada a lo largo del eje central del fantoma mediante simulaciones.

- En vista de lo anterior, se encaró el estudio de los perfiles de dosis dentro del fantoma de cabeza para la reacción ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ a partir de simulaciones con el código MCNP. Se obtuvieron perfiles de dosis en función de la profundidad en el fantoma y el espesor de moderador utilizado y también las curvas de Probabilidad de Control del Tumor (TCP) para protones de 1.89, 2 y 2.3 MeV y distintos espesores de moderadores de D₂O y Al/AlF₃ (Fluental). Se deduce de estos resultados la necesidad de utilizar volúmenes de moderación (D₂O o Al/AlF₃) cuyo espesor esté entre los 10 y los 20 cm aproximadamente a fin de maximizar la relación entre la dosis entregada al tumor y la dosis entregada al tejido sano. Además es conveniente contar con un volumen de reflexión de neutrones que cubra el blanco de producción en todas las direcciones posibles.

Los resultados más alentadores en cuanto a dosis suministrada y tiempos de irradiación se obtuvieron para el caso de Al/AlF₃ como moderador y protones de 2.3 MeV (98% de probabilidad de controlar el tumor en una sesión de 15 minutos sin exceder los 12.5 RBEGy en el tejido sano). Se observó, por lo tanto, que resulta más conveniente irradiar el blanco de LiF con protones de 2.3 MeV (resonancia de la reacción) que con protones de menor energía. La mayor producción de neutrones en la resonancia representa una ventaja considerable sin que resulten demasiado perjudiciales los neutrones de mayor energía que se generan, si se trabaja con el espesor de moderador apropiado. Asimismo, debe tenerse en cuenta que este estudio se realizó para un blanco de LiF cuya producción total de neutrones representa un 30% de la producción del litio natural. Si bien el LiF presenta mejores condiciones térmicas y químicas que el litio natural las cuales simplifican notablemente la implementación de un blanco de producción, existe actualmente la capacidad de construir blancos de litio natural apropiadamente refrigerados ⁵⁵.

- Otro resultado de interés derivó del estudio comparativo entre los espectros neutrónicos obtenidos a la salida del Al/AlF₃ y del D₂O. La forma del espectro de neutrones influye fuertemente en la dosis entregada al tejido. Se observó que el espectro “ensanchado” del agua pesada (comparado con el espectro del Flualtal, más “duro” en promedio y más localizado en energía) aporta mayor dosis rápida a la entrada del fantoma. Si se aumenta el espesor D₂O con el fin de disminuir la cantidad de neutrones rápidos, se disminuye la dosis total en el tumor con lo cual los tiempos de tratamiento aumentan con respecto al Flualtal. Podría establecerse entonces, una analogía entre el caso estudiado (Al/AlF₃ versus D₂O, en el papel de moderadores para una fuente de neutrones basada en un acelerador) y el caso reactor versus acelerador. Como se sabe el espectro neutrónico de un reactor presenta una forma más “ensanchada” que la del espectro que se puede obtener con un acelerador de partículas ^{6, 43, 54} y por lo tanto puede asimilarse al espectro obtenido con agua pesada. De esta manera, así como se determinó un comportamiento más eficiente del Flualtal en comparación con el agua pesada, se puede inferir una

ventaja intrínseca de las fuentes neutrónicas basadas en aceleradores sobre los reactores nucleares, además de las ya conocidas como por ejemplo menor costo, mayor facilidad de operación y mejores condiciones de seguridad.

Estudio de la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$

- La reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ con deuterones de 1.5 MeV fue ensayada en el acelerador del Laboratory for Beam Applications del Massachusetts Institute of Technology. Se hicieron determinaciones dosimétricas a distintas profundidades dentro de un fantoma de cerebro utilizando cámaras de ionización y activación de hojuelas. Como primera ventaja de esta reacción surge la facilidad de la construcción del blanco de producción y sus óptimas condiciones mecánicas y térmicas. Las dosis y los tiempos de tratamiento resultan aceptables si se aplicaran varias sesiones de irradiación entrando por distintos puntos en la cabeza para acumular dosis en el tumor sin incrementar la dosis en el tejido sano. Por otro lado, se determinó una importante dosis gama proveniente de la desexcitación del residuo de ^{14}N generado en el blanco. Sin embargo este aporte indeseado puede ser suprimido mediante un blindaje apropiado del blanco, por ejemplo con 3 cm de plomo.

Detección de trazas de boro

La técnica P.I.G.E. ha sido estudiada para la detección de bajas concentraciones de ^{10}B en muestras biológicas.

- Se uniformizó la densidad transversal de corriente de un haz de protones de 7.2 MeV de energía generado en el acelerador TANDAR, utilizando una lámina dispersora de oro de $150\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ubicada a 2m de la muestra.
- Con este haz se irradiaron cultivos celulares y muestras de tumores de hámsters dopadas con concentraciones conocidas de ácido bórico. La concentración de ^{10}B se midió a través del rayo gama de 0.718 MeV proveniente de la desexcitación del núcleo de ^{10}B que se produce en la reacción $^{10}\text{B}(p,p)^{10}\text{B}^*$.

- Se obtuvieron rectas de calibración donde se graficó el área experimental del pico de 0.718 MeV en función de la concentración nominal de ^{10}B en las muestras (para cultivos celulares y tumores de hámsters).
- Se determinó un límite de detección de 10 ppm para los tumores y levemente mayor para los cultivos celulares. Este límite de detección podría mejorarse a partir de un método de digestión más eficiente que elimine de las muestras los elementos orgánicos, principalmente carbono y sodio que aportan la mayor parte del conteo en los espectros medidos.

Además, se está trabajando para implementar, sobre la base de un microhaz de iones pesados, métodos de análisis similares pero que permitirían obtener la distribución de boro en tejido con alta resolución espacial.

Todo el trabajo realizado en esta tesis lleva a la conclusión de que los aceleradores de partículas, y especialmente las reacciones $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ y $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ en este orden, pueden constituirse en fuentes neutrónicas hospitalarias apropiadas para la terapia por captura neutrónica en boro.

Apéndice 1

Determinación del flujo neutrónico térmico mediante activación de hojuelas de oro con y sin cadmio

La activación de hojuelas es usada habitualmente para medir el flujo neutrónico promedio durante un período de irradiación.

Sea N el número de núcleos de ^{198}Au , λ la constante de decaimiento y R la tasa de producción de ^{198}Au , entonces:

$$\frac{dN}{dt} = R - \lambda \cdot N \quad (\text{A1})$$

Si el flujo de neutrones es constante durante la irradiación, entonces R también es constante. Asumiendo que no hay ningún núcleo de ^{198}Au a tiempo cero, A1 puede ser integrada:

$$N(t) = \frac{R}{\lambda} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \quad (\text{A2})$$

La actividad se define como $A = \lambda \cdot N$, por lo tanto:

$$A(t) = R \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \quad (\text{A3})$$

Cuando el tiempo tiende a infinito, la actividad se aproximará a R asintóticamente. R por lo tanto es llamada la actividad de saturación, A_{∞} . Si se irradia la hojuela durante un tiempo t_0 , la actividad de la hojuela será :

$$A_0 = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_0}) \quad (\text{A4})$$

Una vez que la irradiación termina, la actividad decaerá. Si se cuentan los fotones de 0.411 MeV emitidos a partir de un tiempo t_1 ($> t_0$) hasta un tiempo t_2 y si ε es la eficiencia absoluta de detección (ver figura A1.1) el conteo neto de rayos de 0.411MeV será:

$$C = \varepsilon \cdot \int_{t_1}^{t_2} A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot (t-t_0)} \cdot dt = \varepsilon \cdot \frac{A_0}{\lambda} \cdot e^{\lambda \cdot t_0} \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2}) \quad (\text{A5})$$

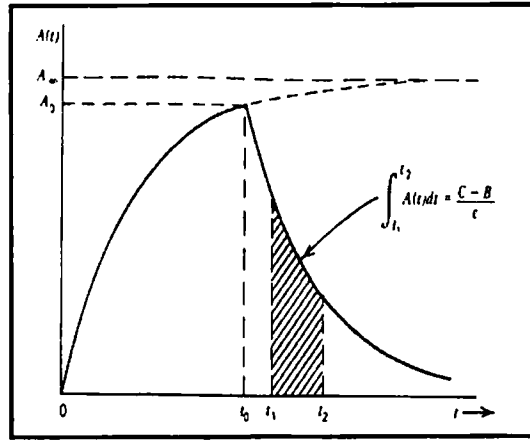


Figura A1.1

Reordenando y utilizando A4 se tiene:

$$A_{\infty} = \frac{\lambda \cdot C}{\varepsilon \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_0}) \cdot e^{\lambda \cdot t_0} \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})} \quad (A6)$$

Por otro lado sabemos que la tasa de producción R y el flujo neutrónico ϕ se relacionan a través de la relación:

$$R(t) = \phi(t) \cdot N \cdot \sigma \quad (A7)$$

donde σ es la sección eficaz de producción de ^{198}Au y N es el número de núcleos de ^{197}Au . Pero $N = m \cdot N_a / PM_{\text{AU}}$ (masa de la hojuela, PM_{AU} peso molar del oro y N_a número de Avogadro). Luego, de A7 y recordando que R es la actividad de saturación A_{∞} se deduce el flujo:

$$\phi = \frac{A_{\infty} \cdot PM_{\text{AU}}}{m \cdot N_a \cdot \sigma} \quad (A8)$$

Por lo tanto el flujo térmico podrá ser calculado como la diferencia entre los flujos obtenidos para las hojuelas desnudas y las cubiertas con cadmio, teniendo en cuenta el factor de corrección F_{Cd} que considera el hecho de que el cadmio puede absorber neutrones que tienen energías por arriba del rango térmico. Este valor se toma igual a 1.02 [ref. 33]:

$$\phi_{th} = \frac{PM_{\text{AU}}}{N_a \cdot \sigma} \cdot \left(\frac{A_{\infty}^{\text{sin Cd}}}{m_{\text{sin Cd}}} - F_{\text{Cd}} \cdot \frac{A_{\infty}^{\text{con Cd}}}{m_{\text{con Cd}}} \right) \quad (A9)$$

Apéndice 1b

Determinación del flujo neutrónico térmico cuando la producción no es constante en el tiempo.

En el análisis anterior se supuso que la producción de neutrones se mantuvo constante durante todo el experimento. Un perfil típico de la corriente durante la irradiación de las hojuelas de oro en el TANDAR se observa en la figura A1.2.

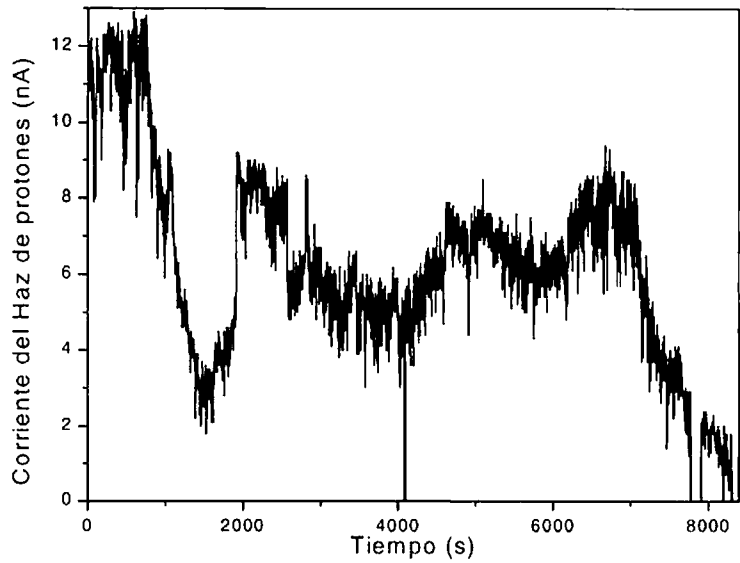


Figura A1.2

Como puede observarse hay grandes fluctuaciones en la corriente del haz y por lo tanto en la producción de neutrones en el blanco. Por lo tanto la tasa de producción (R) de ^{198}Au también será una función del tiempo y además será proporcional a la corriente del haz, por lo tanto la ecuación A1 se convierte en este caso en:

$$\frac{dN}{dt} = C \cdot i(t) - \lambda \cdot N \quad (\text{A10})$$

donde $i(t)$ es la corriente en función del tiempo y C es una constante de proporcionalidad. Esta ecuación puede escribirse como:

$$\dot{N} + \lambda \cdot N = C \cdot i(t) \quad (\text{A11})$$

ecuación diferencial cuya solución es (suponiendo que a $t=0$ no hay núcleos de ^{198}Au):

$$N(t) = C \cdot e^{-\lambda \cdot t} \cdot \int_0^t i(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot dt \quad (\text{A12})$$

Si se termina de irradiar (a tiempo t_0) y se mide la activación (desde tiempo $t_1 > t_0$ hasta $t_2 > t_1$) de acuerdo a la ley de decaimiento radiactivo se sabe que el número de núcleos de ^{198}Au que decayeron (N_d) entre t_1 y t_2 es:

$$N_d = \lambda \cdot N(t_0) \cdot \int_{t_1}^{t_2} e^{-\lambda \cdot (t-t_0)} \cdot dt = N(t_0) \cdot e^{-\lambda \cdot t_0} \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2}) \quad (\text{A13})$$

donde $N(t_0)$ es el número de núcleos que pueden decaer, a tiempo t_0 . Por lo tanto el número de cuentas de 0.411 MeV que se pueden medir (#) es:

$$\# = \varepsilon \cdot f \cdot N_d = N(t_0) \cdot e^{-\lambda \cdot t_0} \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2}) \quad (\text{A14})$$

donde ε es la eficiencia absoluta de detección y f es la fracción de los decaimientos que emite un 0.411 MeV. Haciendo uso de A12 se tiene:

$$\# = \varepsilon \cdot f \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2}) \cdot \int_0^{t_0} C \cdot i(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot dt \quad (\text{A15})$$

Pero según A7 (en el caso de que la corriente varíe con el tiempo):

$$R(t) = \phi(t) \cdot \frac{m \cdot N_a}{PM_{AU}} \cdot \sigma = \alpha \cdot i(t) \cdot \frac{m \cdot N_a}{PM_{AU}} = C \cdot i(t) \quad (\text{A16})$$

donde se expresa el hecho de que el flujo de neutrones es proporcional a la corriente ($\phi(t) = \alpha i(t)$). Si se reemplaza la constante C en A15 se llega a:

$$\int_0^{t_0} \phi(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot dt = \frac{\# \cdot PM_{AU}}{\varepsilon \cdot f \cdot m \cdot N_a \cdot \sigma \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})} \quad (\text{A17})$$

o bien:

$$\alpha = \frac{\# \cdot PM_{AU}}{\varepsilon \cdot f \cdot m \cdot N_a \cdot \sigma \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2}) \cdot \left(\int_0^{t_0} i(t) \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot dt \right)} \quad (\text{A18})$$

La integral en A18 puede reemplazarse por la sumatoria

$$\sum_{j=0}^m i_j \cdot e^{\lambda \cdot t} \cdot \Delta t \quad (\text{A19})$$

donde los valores i_t se obtienen del perfil de la corriente medido en función del tiempo como en la figura A2. Los valores α corresponden al flujo térmico por unidad de corriente.

Apéndice 2

Simulación Monte Carlo de la dosimetría en un fantoma de cerebro utilizando la reacción $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ como fuente de neutrones.

En este apéndice se detallan los cálculos mediante los cuales se obtuvieron los resultados finales para la simulación de la dosimetría en el fantoma de cerebro (Capítulo III). En primer lugar se muestra una entrada típica para el programa MCNP ("Input" en la jerga del programa). En ella se definen la geometría del problema ("Cells Card" y "Surfaces Card"), la fuente de neutrones ("Source Card"), los materiales que componen los elementos definidos en la geometría ("Material Card") y los resultados que se desean obtener ("Tallys Card"):

```

probl  Setup LABA MOD:D2O REF:Graphite Reaction:13C(d,n)
c
c      CeLL CARds
1      1 -1.1      (-1 20 -3):(7 -20 2 -1)      imp:n,p=1 $ Mod(D2o)
2      2 -11.36    (-4 1 2 -3):(-4 7 -2 8)      imp:n,p=1 $ ref (lead)
3      12 -8       -7 6 -20                      imp:n,p=1 $holder(SS)
4      8 -2.25     -7 -6 10                      imp:n,p=1 $ Source
5      3 -1        (-9 11 13 16):(-9 11 -16)     imp:n,p=1 $head phantom wall
6      9 -1        -11 13:(-11 -13 -14)         imp:n,p=1 $ interior head phantom
7      12 -8       -10 -7 12 8                  imp:n,p=1 $ pared cil del haz
8      0           -12 8 -10                    imp:n,p=1 $ inte. cil. haz
9      10 -1.127   -18 19                      imp:n,p=1 $pared de IC TE
10     11 -0.001046 -19                        imp:n,p=1 $ interior IC TE
11     3 -1        (17 -13 -15 14):(14 -16 -17) imp:n,p=1 $ pared tubo de ic
12     11 -0.001046 -17 16 -15 18              imp:n,p=1 $ tubo para las ion chambers
13     6 -0.0012   (-5 4):(-5 -4 3 9 13 -15):(-5 -4 -8):(15 -5):(-13 3 9 -5 -16)
      imp:n,p=1 $inner world
14     0           5                          imp:n,p=0 $out world

c      sUrFAce CARds
1      cz 12      $MOD cil
2      pz 0       $pared mod rear
3      pz 27      $ pared mod front
4      cz 30      $cilindro reflec
5      sz 10 50   $ esfera
6      pz 1       $ frente delcilindro
7      cz 3       $cilindro del haz
8      pz -18     $ pared de atras ref
9      sq 1.23 0.85 1 0 0 0 -70 0 0 35.5 $ head phantom
10     pz 0.5     $ source
11     sq 1.23 0.85 1 0 0 0 -65 0 0 35.5 $ borde interior del phantom
12     cz 2.5     $ pared interior del canio del haz
13     cz 0.7     $tubo para las ion chamber
14     pz 27.5    $ borde inferior del tubo de las ion chamber
15     pz 48      $borde superior del tubo de las ion chambers
16     pz 27.7    $ plano al dope
17     cz 0.5     $pared interior del tubo para IC
18     sz 28.18 0.48 $exterior CI TE
19     sz 28.18 0.46 $interior CI TE
20     pz 1.63    $borde Holder

c      SOURCE
sdef sur=10 pos=0 0 0.5 rad=d1 vec 0 0 1 dir=d2 erg=fdir d3
sil 1.661
c June 9, 1999
c sdef created from 1.5 MeV 13C(d,n) reaction data from Colonna
c total yield, from integrating curves = 1.81e8 #/uC = 1.09e13 #/min-mA
c

```

```

c angular binning
c range distribution
c 140-180 8
c 90-140 7
c 60-90 6
c 30-60 5
c 0-30 4
c
c # si2 sp2
c -1.0 0.0
c -0.766 0.111
c 0.0 0.352
c 0.5 0.193
c 0.866 0.207
c 1.0 0.137
c
c using the "dsn q v1 s1 v2 s2 .....vk sk" option
c does the following. The value of the independent variable
c is compared with v1. If it is less than v1, then distribution
c s1 is sampled. If it is less than v2, but more than v1, s2
c is sampled. And so on.
c
ds3 q -0.766 8 0.0 7 0.5 6 0.866 5 1.0 4
c
c # si4 sp4 si5 sp5 si6 sp6
c 0.10 0.000E+00 0.10 0.000E+00 0.10 0.000E+00
c 0.20 3.607E+06 0.20 3.378E+06 0.20 3.108E+06
c 0.30 8.880E+06 0.30 6.493E+06 0.30 5.043E+06
c 0.40 1.672E+07 0.40 1.101E+07 0.40 5.237E+06
c 0.50 2.607E+07 0.50 1.394E+07 0.50 6.211E+06
c 0.60 4.159E+07 0.60 1.937E+07 0.60 7.291E+06
c 0.70 5.405E+07 0.70 2.563E+07 0.70 6.104E+06
c 0.80 5.018E+07 0.80 2.600E+07 0.80 4.326E+06
c 0.90 2.964E+07 0.90 1.948E+07 0.90 3.920E+06
c 1.00 1.509E+07 1.00 1.185E+07 1.00 3.967E+06
c 1.10 1.194E+07 1.10 8.010E+06 1.10 4.215E+06
c 1.20 1.349E+07 1.20 7.493E+06 1.20 4.194E+06
c 1.30 1.458E+07 1.30 7.838E+06 1.30 3.130E+06
c 1.40 1.317E+07 1.40 7.489E+06 1.40 2.242E+06
c 1.50 9.648E+06 1.50 6.943E+06 1.50 1.467E+06
c 1.60 6.808E+06 1.60 5.450E+06 1.60 1.403E+06
c 1.70 4.504E+06 1.70 3.669E+06 1.70 1.363E+06
c 1.80 3.161E+06 1.80 2.950E+06 1.80 1.594E+06
c 1.90 2.718E+06 1.90 2.745E+06 1.90 1.774E+06
c 2.00 2.336E+06 2.00 2.409E+06 2.00 1.943E+06
c 2.10 2.183E+06 2.10 2.878E+06 2.10 1.644E+06
c 2.20 1.706E+06 2.20 2.381E+06 2.20 1.532E+06
c 2.30 1.537E+06 2.30 2.234E+06 2.30 1.075E+06
c 2.40 1.236E+06 2.40 2.009E+06 2.40 9.297E+05
c 2.50 1.056E+06 2.50 1.772E+06 2.50 6.698E+05
c 2.60 8.695E+05 2.60 1.434E+06 2.60 5.471E+05
c 2.70 6.904E+05 2.70 1.274E+06 2.70 5.121E+05
c 2.80 5.940E+05 2.80 1.040E+06 2.80 4.816E+05
c 2.90 7.485E+05 2.90 8.870E+05 2.90 4.501E+05
c 3.00 5.580E+05 3.00 8.511E+05 3.00 4.997E+05
c 3.10 6.157E+05 3.10 7.046E+05 3.10 3.921E+05
c 3.20 5.825E+05 3.20 8.219E+05 3.20 4.418E+05
c 3.30 6.408E+05 3.30 6.592E+05 3.30 3.329E+05
c 3.40 4.490E+05 3.40 7.052E+05 3.40 4.393E+05
c 3.50 5.120E+05 3.50 6.993E+05 3.50 5.188E+05
c 3.60 5.261E+05 3.60 6.394E+05 3.60 4.991E+05
c 3.70 4.799E+05 3.70 6.899E+05 3.70 3.691E+05
c 3.80 4.725E+05 3.80 6.476E+05 3.80 4.712E+05
c 3.90 3.834E+05 3.90 6.343E+05 3.90 3.923E+05
c 4.00 4.547E+05 4.00 5.079E+05 4.00 4.613E+05
c 4.10 4.602E+05 4.10 5.381E+05 4.10 5.269E+05
c 4.20 4.826E+05 4.20 5.771E+05 4.20 5.108E+05
c 4.30 5.122E+05 4.30 5.876E+05 4.30 4.666E+05
c 4.40 4.726E+05 4.40 4.931E+05 4.40 4.663E+05
c 4.50 5.688E+05 4.50 6.128E+05 4.50 4.752E+05
c 4.60 5.860E+05 4.60 5.361E+05 4.60 5.362E+05

```

4.70	5.139E+05	4.70	6.095E+05	4.70	5.493E+05
4.80	7.439E+05	4.80	6.326E+05	4.80	5.994E+05
4.90	6.697E+05	4.90	6.061E+05	4.90	5.043E+05
5.00	6.749E+05	5.00	7.135E+05	5.00	6.319E+05
5.10	6.622E+05	5.10	7.112E+05	5.10	6.332E+05
5.20	6.116E+05	5.20	6.932E+05	5.20	6.240E+05
5.30	5.370E+05	5.30	5.857E+05	5.30	5.031E+05
5.40	6.286E+05	5.40	6.256E+05	5.40	4.623E+05
5.50	5.637E+05	5.50	5.122E+05	5.50	5.309E+05
5.60	6.134E+05	5.60	6.089E+05	5.60	5.751E+05
5.70	4.700E+05	5.70	6.523E+05	5.70	4.252E+05
5.80	5.069E+05	5.80	5.946E+05	5.80	4.433E+05
5.90	3.160E+05	5.90	4.880E+05	5.90	2.824E+05
6.00	3.986E+05	6.00	6.450E+05	6.00	4.375E+05
6.10	3.645E+05	6.10	5.336E+05	6.10	3.215E+05
6.20	3.632E+05	6.20	5.476E+05	6.20	2.845E+05
6.30	2.430E+05	6.30	4.509E+05	6.30	3.385E+05
6.40	2.171E+05	6.40	4.972E+05	6.40	2.715E+05
6.50	2.701E+05	6.50	4.481E+05	6.50	2.807E+05
6.60	1.781E+05	6.60	4.036E+05	6.60	2.129E+05
6.70	3.170E+05	6.70	3.561E+05	6.70	2.346E+05
6.80	2.540E+05	6.80	3.673E+05	6.80	1.862E+05
6.90	3.074E+05	6.90	3.789E+05	6.90	2.330E+05
7.00	1.640E+05	7.00	3.249E+05	7.00	1.353E+05
c					
#	si7	sp7	si8	sp8	
0.10	0.000E+00	0.10	0.000E+00		
0.20	2.820E+06	0.20	3.097E+06		
0.30	4.521E+06	0.30	5.786E+06		
0.40	6.006E+06	0.40	1.045E+07		
0.50	7.871E+06	0.50	1.352E+07		
0.60	9.862E+06	0.60	1.270E+07		
0.70	1.105E+07	0.70	7.176E+06		
0.80	9.552E+06	0.80	4.171E+06		
0.90	6.532E+06	0.90	4.503E+06		
1.00	4.521E+06	1.00	4.966E+06		
1.10	4.271E+06	1.10	5.154E+06		
1.20	4.948E+06	1.20	4.388E+06		
1.30	5.092E+06	1.30	3.195E+06		
1.40	4.308E+06	1.40	2.142E+06		
1.50	3.413E+06	1.50	1.671E+06		
1.60	2.534E+06	1.60	1.959E+06		
1.70	1.765E+06	1.70	2.149E+06		
1.80	1.698E+06	1.80	2.330E+06		
1.90	1.573E+06	1.90	2.341E+06		
2.00	1.763E+06	2.00	2.228E+06		
2.10	1.843E+06	2.10	1.933E+06		
2.20	1.690E+06	2.20	1.396E+06		
2.30	1.679E+06	2.30	1.165E+06		
2.40	1.516E+06	2.40	9.082E+05		
2.50	1.240E+06	2.50	7.729E+05		
2.60	9.936E+05	2.60	6.831E+05		
2.70	7.183E+05	2.70	6.801E+05		
2.80	6.694E+05	2.80	5.444E+05		
2.90	5.960E+05	2.90	8.360E+05		
3.00	5.705E+05	3.00	7.528E+05		
3.10	4.128E+05	3.10	7.578E+05		
3.20	3.291E+05	3.20	8.862E+05		
3.30	4.495E+05	3.30	7.610E+05		
3.40	4.829E+05	3.40	6.597E+05		
3.50	4.106E+05	3.50	6.853E+05		
3.60	3.703E+05	3.60	6.860E+05		
3.70	4.504E+05	3.70	8.352E+05		
3.80	4.760E+05	3.80	7.239E+05		
3.90	4.210E+05	3.90	6.718E+05		
4.00	4.653E+05	4.00	7.790E+05		
4.10	3.553E+05	4.10	7.919E+05		
4.20	3.501E+05	4.20	9.993E+05		
4.30	4.963E+05	4.30	1.002E+06		
4.40	4.535E+05	4.40	1.015E+06		
4.50	4.271E+05	4.50	9.872E+05		

```

4.60 4.871E+05 4.60 1.030E+06
4.70 4.629E+05 4.70 1.005E+06
4.80 5.737E+05 4.80 1.262E+06
4.90 6.039E+05 4.90 1.244E+06
5.00 7.615E+05 5.00 1.360E+06
5.10 7.030E+05 5.10 1.109E+06
5.20 7.267E+05 5.20 1.144E+06
5.30 7.257E+05 5.30 1.061E+06
5.40 7.493E+05 5.40 1.147E+06
5.50 6.548E+05 5.50 1.076E+06
5.60 7.422E+05 5.60 1.183E+06
5.70 5.732E+05 5.70 7.905E+05
5.80 7.086E+05 5.80 8.916E+05
5.90 7.789E+05 5.90 7.106E+05
6.00 9.045E+05 6.00 7.979E+05
6.10 6.959E+05 6.10 8.174E+05
6.20 7.357E+05 6.20 6.099E+05
6.30 6.346E+05 6.30 5.402E+05
6.40 6.397E+05 6.40 5.645E+05
6.50 5.785E+05 6.50 4.163E+05
6.60 4.800E+05 6.60 4.413E+05
6.70 5.559E+05 6.70 4.427E+05
6.80 4.755E+05 6.80 4.341E+05
6.90 6.065E+05 6.90 5.484E+05
7.00 5.149E+05 7.00 3.340E+05
c MATERIAL CARD
m1 1002.55C 0.667 8016.60C 0.333 $MOD D2O
m2 82000.50C 1 $ REFLECTOR: lead
m3 1001.60C 0.5 6012.50C 0.33 8016.60C 0.17 $ ACRILICO
m6 7014.60C 0.75 8016.60C 0.25 $AIRE
m8 6013.35C 1 $ 13C target
m9 1001.60C 0.667 8016.60C 0.333 $ water
m10 1001.60C -0.1 6000.60C -0.77 7014.60C -0.04 8016.60C -0.05 9019.60C -0.02
20000.60C -0.02 $ TEP
m11 1001.60C -0.102 6000.60C -0.456 8016.60C -0.407 7014.60C -0.035 $tegas
m12 26000.21C 0.74 28000.50C 0.18 24000.50C 0.08 $ss
c
mode n p
c
phys:n 34.0
c TALLY CARD
f4:n 10 $ tally for neutron dose (rem/h)s/n
e4 0.5e-6 1e-6 5e-6 10e-6 1e-4 5e-4 1e-3 5e-3 1e-2 5e-2 1e-1 5e-1
1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0
c
de4 2.5e-8 1e-7 1e-6 1e-5 1e-4 1e-3 1e-2 1e-1 5e-1 1 2.5 5 7 10 14 20
df4 3.67e-6 3.67e-6 4.46e-6 4.54e-6 4.18e-6 3.76e-6 3.56e-6 2.17e-5 9.2e-5
1.32e-4 1.25e-4 1.56e-4 1.47e-4 1.47e-4 2.008e-4 2.27e-4
f14:n 10 $tally for neutron fluence 1/cm2
e14 0.5e-6 1e-6 5e-6 10e-6 1e-4 5e-4 1e-3 5e-3 1e-2 5e-2 1e-1 5e-1
1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0
f24:p 10 $tally for photon fluence 1/cm2
e24 1e-3 5e-3 1e-2 5e-2 7e-2 1e-1 2e-1 3e-1 4e-1 5e-1 6e-1 7e-1 8e-1 9e-1
1.0 2.0 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0
f34:p 10 $tally for photon dose (rem/h)s/f
e34 1e-3 5e-3 1e-2 5e-2 7e-2 1e-1 2e-1 3e-1 4e-1 5e-1 6e-1 7e-1 8e-1 9e-1
1.0 2.0 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0
c
de34 1e-2 3e-2 5e-2 7e-2 1e-1 1.5e-1 2e-1 2.5e-1 3e-1 3.5e-1 4e-1 4.5e-1 5e-1
5.5e-1 6e-1 6.5e-1 7e-1 8e-1 1.0 1.4 1.8 2.2 2.6 2.8 3.25 3.75 4.25 4.75
5.0 5.25 5.75 6.25 6.75 7.5 9.0 11.0 13.0 15.0
df34 3.96e-6 5.82e-7 2.9e-7 2.58e-7 2.83e-7 3.79e-7 5.01e-7 6.31e-7 7.59e-7
8.78e-7 9.85e-7 1.08e-6 1.17e-6 1.27e-6 1.36e-6 1.44e-6 1.52e-6 1.68e-6
1.98e-6 2.51e-6 2.99e-6 3.42e-6 3.82e-6 4.01e-6 4.41e-6 4.83e-6 5.23e-6
5.6e-6 5.8e-6 6.01e-6 6.37e-6 6.74e-6 7.11e-6 7.66e-6 8.77e-6 1.03e-5
1.18e-5 1.33e-5
c PERIPHERIAL CARD
cut:n j .5e-20
prdnp 0 0 1
nps 20000000
c CTME 200

```

Este “Input” corresponde a la situación en la cual la cámara de ionización está situada a 1 cm de profundidad dentro del fantoma. Por la tanto se escribieron seis “Inputs” análogos a éste para las restantes posiciones dentro del fantoma.

Los resultados entregados por el programa en su salida (“Output”) corresponden a valores de fluencia (en 1/cm²) y dosis equivalente por partícula en ([rem/h]*[s/n]) para neutrones y fotones promediados dentro de la celda que representa a la cámara de ionización. Los resultados se discriminan de acuerdo a los intervalos de energías de los neutrones incidentes definidos en el “Tally Card”. A fin de obtener las dosis-RBE en una determinada posición dentro del fantoma se procede de la siguiente forma:

Simulación MCNP		En Term	I=		3.78E-02	mA					
			Prod Total (Colonna)		1.90E+08	n/μC					
			Prod. Total (para corr. I)		7.18E+09	n/s					
Neutrones											
Intervalos de energía (MeV)	Fluencia (1/cm2)	Error fluencia %	Dosis Eq (rem/h)*s/n	Error Dosis %	RBE	Factor de Calidad Q	DosisRBE (cGy/min-mA)*s/n	LowerRBE Total (cGy/min-mA)*s/n	DosisRBE Total (cGy/min-mA)	DosisRBE Rapida total (cGy/min-mA)	Error DosisRBE Rapida (cGy/min-mA)
			1.5 1.28E-09	1.5	3.8	2	1.08E-09	1.08E-09	7.7E-10	3.18E+00	3.03E-01
	1.00E-06	1.19E-05	4 5.15E-11	4	3.8	4	4.31E-11	3.03E-10	2.1E+00		
	5.00E-06	2.48E-05	5 1.11E-10	5	3.7	2	9.07E-11				
	1.00E-05	1.05E-05	4 4.75E-11	8	3.6	2	3.78E-11				
	1.00E-04	3.38E-05	5 1.48E-10	5	2	2	6.51E-11				
	5.00E-04	2.02E-05	7 8.14E-11	7	1.6	2	2.87E-11				
	1.00E-03	8.07E-06	11 3.04E-11	10	1.4	2	9.54E-12				
	5.00E-03	1.55E-05	8 5.22E-11	8	2.1	2.4	2.21E-11				
	1.00E-02	4.04E-06	10 1.45E-11	15	2.2	2.5	5.62E-12				
			11 6.30E-11	12	3.7	4.2	2.45E-11	1.40E-10	1.0E+00		
			18 5.52E-11	18	4.4	7.5	1.43E-11				
			14 1.83E-10	16	4.4	11	3.22E-11				
	1		28 1.05E-10	28	3.8	11	1.64E-11				
	2	1.13E-08	26 1.47E-10	26	3	9.8	1.99E-11				
	3	1.08E-06	27 1.33E-10	27	2.3	8.8	1.52E-11				
	4	3.46E-07	52 4.79E-11	52	2	8.4	5.04E-12				
	5	3.43E-07	62 5.19E-11	62	2	8	5.72E-12				
	6	1.81E-07	71 2.81E-11	71	2	7.6	3.30E-12				
	7	1.79E-07	71 2.63E-11	71	2	7	3.32E-12				

Esta planilla corresponde al cálculo para la posición 1cm. Se indican en la fila “I” la corriente sobre el blanco de ¹³C en mA, en la fila “Prod.Total (Colonna)” la producción total de neutrones por unidad de carga para la reacción a la energía de bombardeo de 1.5 MeV de acuerdo a los datos de Colonna *et al.* [ref. 23] en n/μC, y en la fila “Prod. Total (para corr. I)” la producción total de neutrones (en n/s) si la corriente en el blanco es “I”. En las tres primeras columnas aparecen los intervalos de energía de neutrones definidos en la entrada del programa (en MeV), la fluencia de neutrones simuladas (en 1/cm²) y su error porcentual. En la columna “Dosis Eq” aparecen las dosis equivalentes simuladas en unidades de (rem/h)*(s/n).

Dado que la dosis equivalente se calcula como:

$$\text{Dosis Eq. [rem]} = Q. \text{ Dosis Abs. [rad]}$$

donde Q es el factor de calidad (adimensional), los valores de la columna "Dosis Eq" se dividen (fila a fila) por los valores de la columna "Factor de Calidad Q". Estos factores de calidad son los que utiliza el programa para las diferentes energías de neutrones a fin de calcular la dosis equivalente [ref. 40, Apéndice H, Tabla H1). De este modo se obtienen los valores simulados de dosis absorbida en (rad/h)(s/n) (recordar que 1 rad = 1 cGy) y luego, para obtener los valores de tasas de dosis normalizada por corriente, se los multiplica por los correspondientes valores de RBE en tejido y se los divide por la corriente I. Los valores de RBE en función de la energía de neutrones que figuran en la planilla aparecen en la literatura [ref. 53] Así se llega a los resultados de la columna "DosisRBE" en (cGy/min-mA)*(s/n) para los distintos intervalos de energía de neutrón. Luego se suman sobre los intervalos correspondientes al rango térmico (celeste), epitérmico (blanco) y rápido (rojo). Estas sumas aparecen en la columna "DosisRBE Total" en (cGy/min-mA)*(s/n). Finalmente se los multiplica por la producción total (en n/s) y se obtiene la "DosisRBE Total" en cGy/min-mA. En las dos últimas columnas aparecen la tasa de dosisRBE total para los neutrones rápidos (en cGy/min-mA) y su error absoluto que son los valores que se grafican en la figura III.9 A. Este tipo de planilla de cálculo se repite para los resultados obtenidos para las demás profundidades.

Un tratamiento análogo se aplica a los resultados de las simulaciones para fotones.

Finalmente, para simular el flujo térmico simplemente se multiplica la fluencia simulada para los neutrones térmicos por la producción total en n/s. Estos resultados se grafican en la figura III.9.B del Capítulo 3.

Apéndice 3

Filtro “Anti-Compton”

En el caso ideal de espectroscopía gama se desearía tener espectros compuestos solamente por picos sin ningún fondo continuo asociado. Los espectros medidos con detectores de germanio se caracterizan por presentar fondo continuo, el cual puede en algún caso ocultar picos gama de baja intensidad. Este fondo continuo proviene principalmente de aquellos fotones que sufrieron dispersión Compton dentro del cristal detector seguido por el escape del fotón dispersado. Como se describe en el Capítulo IV, en este trabajo se utilizó un método de reducción de fondo Compton utilizando un centellador de germanato de bismuto (BGO) rodeando al detector de germanio y acoplado a él mediante un circuito de anticoincidencias. A través de este circuito electrónico se rechazan aquellos eventos que contribuyan al fondo continuo en el detector de germanio. En la figura A3.1 se esquematiza este procedimiento.

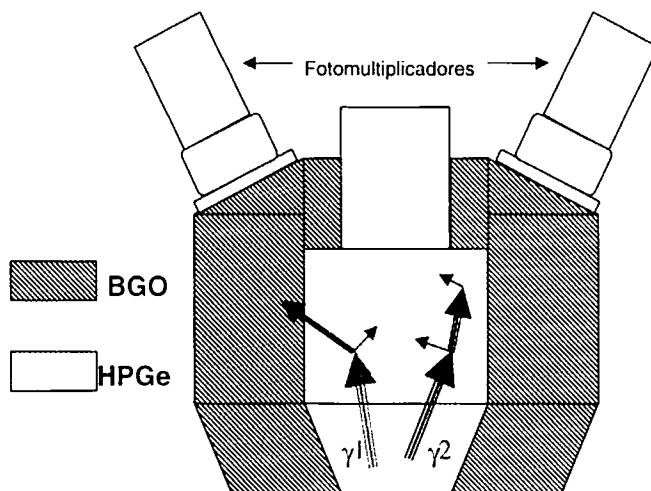


Figura A3.1

Evento γ 1: Este rayo gama sufre una dispersión y el fotón secundario escapa del germanio. Se detectan en coincidencia el pulso del germanio generado por γ 1 y el fotón secundario detectado por el BGO. Este evento es rechazado.

Evento γ 2: Este rayo gama entrega toda su energía dentro del germanio. No hay detección en coincidencia entre el BGO y el germanio. Este evento se admite.

El circuito de anticoincidencias se esquematiza en la figura A3.2.

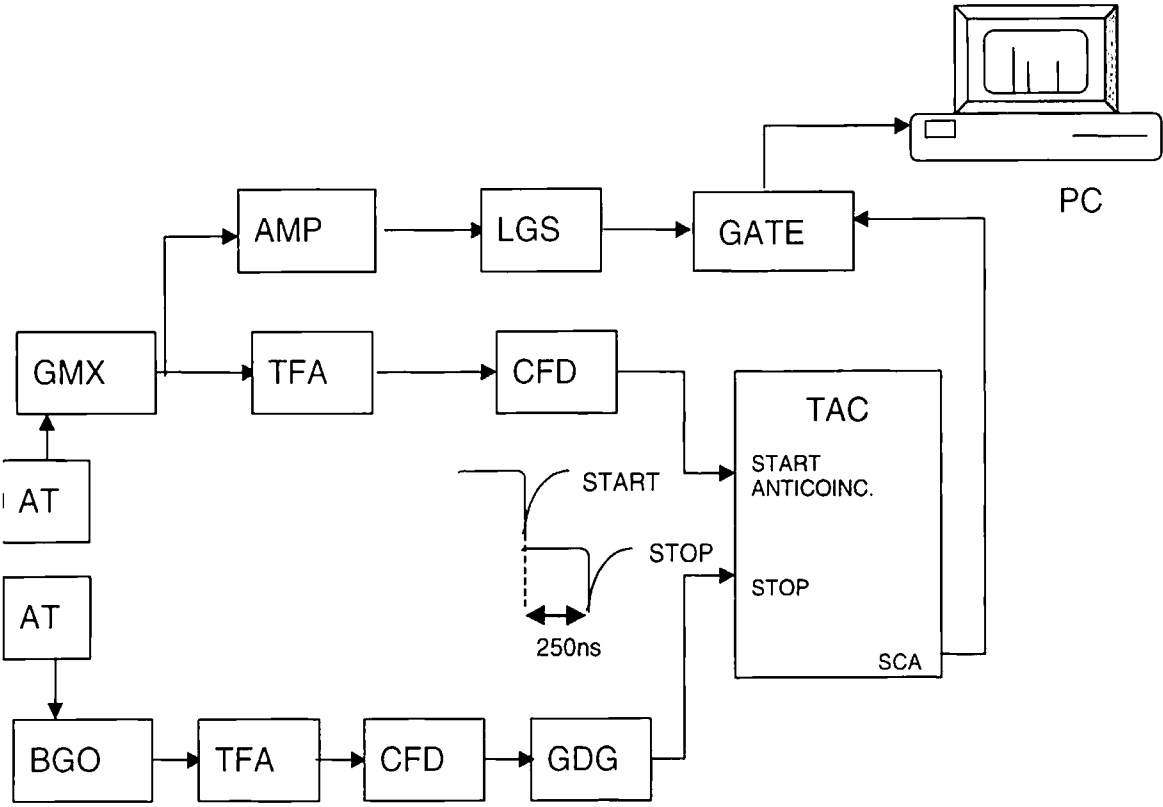


Figura A3.2

Los forma de los pulsos del detector de germanio (GMX) y del centellador de germanato de bismuto (BGO) son conformadas a través de Amplificadores Rápidos (TFA, sus siglas en inglés), discriminadores de fracción constante (CFD, sus siglas en inglés) y compuertas lineales prolongadoras de pulsos (LGS, sus siglas en inglés). La señal del GMX sirve de inicio (START) de un conversor tiempo-amplitud (TAC, sus siglas en inglés) que opera en anticoincidencia con una ventana temporal de 500 ns. La señal del BGO detiene (STOP) el TAC y está retrasada respecto a la del GMX en 250 ns a través de un generador de retardos (GDG, su sigla en inglés). La salida del TAC (SCA) y la salida del GMX se combinan luego en una compuerta lógica (GATE) de manera tal que solamente cuando se recibe un evento de anticoincidencia (es decir un evento del tipo $\gamma 2$) se admite que la señal del GMX sea colectada por el analizador multicanal de la computadora.

Apéndice 4

Construcción de las fuentes de neutrones para la simulaciones con MCNP a partir de los resultados del programa LiYield.

Como se señaló en el Capítulo IV las definiciones de las fuentes de neutrones que figuran en los archivos de entrada del programa MCNP se generaron a partir de los resultados del programa LiYield desarrollado por C. Lee. Una vez obtenida con este programa la matriz correspondiente a la producción doble diferencial $\frac{d^2Y}{d\Omega dE_n}(E_n, \theta)$ y la proyección $\frac{dY}{dE_n}(E_n)$ para un determinado compuesto de litio - LiF en este caso- y para una determinada energía de bombardeo de protones se procede a construir la tarjeta de la fuente ("source card", en la jerga del MCNP se denomina así a la definición de la fuente). En esta tarea es de mucha utilidad el programa de cálculo y graficación denominado comercialmente MathCad®. Primero se define el ancho del intervalo (ΔE) para graficar la producción en función de la energía. Luego se define un índice discreto k de la siguiente manera:

$$k = 1, 2, \dots, \frac{E_{\max}}{\Delta E} \quad (1)$$

donde $E_{\max}$ (en keV) es la máxima energía en $\frac{dY}{dE_n}(E_n)$. A continuación se definen áreas A_i bajo la curva $\frac{dY}{dE_n}(E_n)$ de la siguiente forma:

$$A_i = \frac{dY}{dE_{i-1}} \cdot \Delta i + \left(\frac{dY}{dE_i} - \frac{dY}{dE_{i-1}} \right) \cdot \Delta i \cdot \frac{1}{2} \quad (2)$$

donde el primer término corresponde al área rectangular (sombreada) bajo la curva (Fig. A4.1) y el segundo al triángulo (blanco) que se encuentra por encima. El intervalo $\Delta i = 1$ keV es el intervalo energético definido en el programa LiYield para los puntos de la curva.

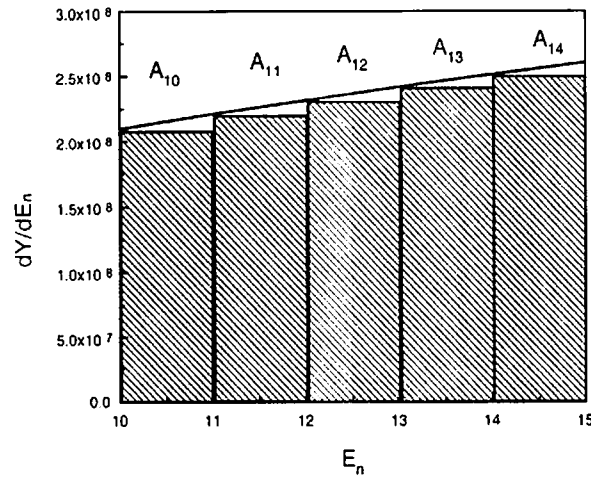


Figura A4.1

A continuación se calcula la probabilidad de producción de neutrones en función de la energía del neutrón (PE) a través de la expresión:

$$PE_k = \frac{\sum_{h=\Delta E \cdot (k-1)}^{k \cdot \Delta E} A_h}{A_T} \quad (3)$$

donde las áreas A_h [definidas como en ec. (2)] se suman de la siguiente forma:

- para $k=1 \Rightarrow h$ va de 0 keV a ΔE keV,
- para $k=2 \Rightarrow h$ va de ΔE keV a $2\Delta E$ keV,
- para $k = E_{\max}/\Delta E \Rightarrow h$ va de $(E_{\max} - \Delta E)$ keV a $E_{\max}$ keV.

Luego se divide por la producción total A_T . En la figura A4.2 se muestra el histograma PE_k junto a la curva $\frac{dY}{dE_n}(E_n)$ para el caso de protones de 2.0 MeV

tomando intervalos $\Delta E = 10$ keV.

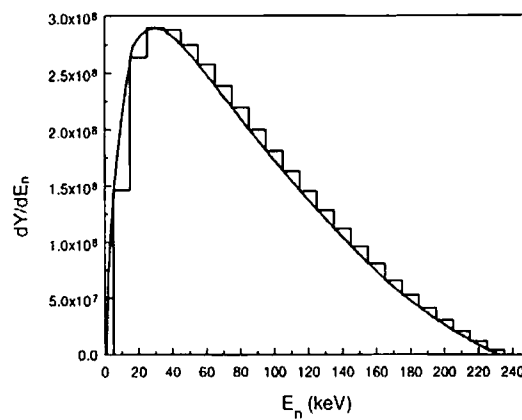


Figura A4.2

A partir del histograma PE (normalizado a área = 1) se define la probabilidad de que un neutrón sea producido con una determinada energía. Ahora bien, para cada intervalo de energía existe una cierta probabilidad de que el neutrón sea emitido en un cierto ángulo θ . Entonces, para cada intervalo se toma la proyección de la matriz correspondiente a la producción doble diferencial:

$$\frac{dY}{d\theta}_r = \sum_{i=E1}^{E2} \left(\frac{d^2Y}{d\Omega dE_n} \right)_{r,i} \cdot 2 \cdot \pi \cdot \sin\left(r \cdot \frac{\pi}{180}\right) \quad (4)$$

donde la variable r va de 1° a 180° y $E1$ y $E2$ son los límites del respectivo intervalo energético. Las proyecciones correspondientes a cada intervalo de energía son discretizadas mediante histogramas $P\theta$ (definidos en forma análoga al caso energético) en intervalos angulares $\Delta\theta = 10^\circ$. En la figura A4.3 se muestra el histograma $P\theta$ junto a la curva $\frac{dY}{d\theta}(\theta)$ para el intervalo de 10 keV a 20 keV en el caso de protones incidentes de 2.0 MeV.

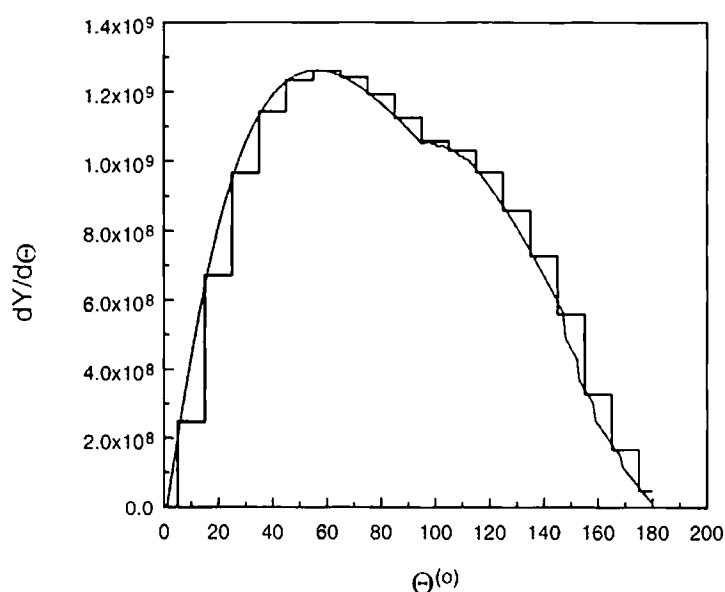


Figura A4.3

A partir del histograma $P\theta$ (normalizado a área =1) se define la probabilidad de que un neutrón sea producido con una determinado ángulo (para cada intervalo de energía).

Con toda esta información obtenida a partir de los resultados de programa LiYield se define, entonces, la fuente de neutrones para las simulaciones. A continuación se muestra la fuente definida para el caso de protones de 2.0 MeV incidiendo sobre un blanco grueso de LiF.

```

c      fuente
c      sdef for 7li(p,n) at ep=2.0 MeV.
c      distribuciones a partir del programa LiY
c      produccion total para LiF
c      y(2.0) = 3.33e10 n/mc.
sdef   sur=29 pos= 0 0 27.01  rad=d1 vec= 0 0 1 erg=d2 dir=ferg d3
c
si1     0.72
sp1     -21 1
c
c Intervalos de energía ( $\Delta E$ ) en MeV
si2  h 1e-20 0.010 0.020 0.030 0.040 0.050 0.060 0.070 0.080 0.090 0.100
      0.110 0.120 0.130 0.140 0.150 0.160 0.170 0.180 0.190 0.200 0.210
      0.220 0.230
c Probabilidad de emisión para c/intervalo
sp2  d 0.0 0.04417 0.07961 0.08748 0.08699 0.08305 0.07776 0.07201
      0.06617 0.06034 0.05467 0.04918 0.04386 0.03873 0.03379 0.02899
      0.02436 0.01992 0.01603 0.01248 0.00925 0.006302 0.003632 0.001224
c Los siguientes números identifican cada intervalo de energía
ds3  s 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
      24 25 26
c Para c/intervalo de energía se define la probabilidad de emisión en
c intervalos angulares de 10 grados
c      (4) entre 1e-20 y 10 keV=====
si4  h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp4  d 0.0 0.0002925 0.0008713 0.001431 0.001947 0.002411 0.002798
      0.003095 0.003358 0.003646 0.00387 0.004013 0.00405 0.003952
      0.00369 0.003232 0.002555 0.001654 0.0005746
c      (5) entre 10 y 20 keV=====
si5  h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp5  d 0.0 0.0002195 0.0007688 0.001539 0.002784 0.003944 0.004663
      0.005267 0.005655 0.005784 0.006099 0.006481 0.006763
      0.006879 0.006757 0.006295 0.005352 0.003751 0.001387
c      (6) entre 20 y 30 keV=====
si6  h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp6  d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0008634 0.003407 0.006257 0.006932
      0.007373 0.007365 0.007642 0.008059 0.008341 0.008386
      0.008068 0.007188 0.005415 0.002215
c      (7) entre 30 y 40 keV=====
si7  h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp7  d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.001722 0.007013 0.008213
      0.008544 0.00844 0.008784 0.009131 0.009245 0.008972
      0.008076 0.006155 0.002537
c      (8) entre 40 y 50 keV=====
si8  h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736

```

```

0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp8 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.001462 0.008092 0.009165
      0.009282 0.009231 0.009557 0.009668 0.009353 0.008343
      0.006204 0.002423
c      (9) entre 50 y 60 keV=====
si9 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp9 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.002769 0.009459
      0.009788 0.009674 0.009788 0.009846 0.009455 0.008314
      0.006021 0.002273
c      (10) entre 60 y 70 keV=====
si10 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp10 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.006318 0.01002
      0.01005 0.009922 0.009887 0.009411 0.00816 0.005786 0.00214
c      (11) entre 70 y 80 keV=====
si11 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp11 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.001233 0.009747
      0.01021 0.01005 0.00986 0.009293 0.007958 0.005553 0.002026
c      (12) entre 80 y 90 keV=====
si12 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp12 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.005769 0.01021
      0.01007 0.009808 0.009141 0.007743 0.005335 0.001927
c      (13) entre 90 y 100 keV=====
si13 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp13 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.00126 0.009973
      0.009984 0.009708 0.008982 0.00753 0.005137 0.001842
c      (14) entre 100 y 110 keV=====
si14 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp14 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.006685
      0.009835 0.009488 0.008835 0.007327 0.004956 0.001767
c      (15) entre 110 y 120 keV=====
si15 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp15 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.002543
      0.009632 0.009178 0.008643 0.007144 0.004793 0.001701
c      (16) entre 120 y 130 keV=====
si16 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp16 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 4.799e-5
      0.008016 0.008917 0.008255 0.006985 0.004647 0.001642
c      (17) entre 130 y 140 keV=====
si17 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp17 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.004256
      0.008638 0.007795 0.006775 0.004522 0.001591
c      (18) entre 140 y 150 keV=====
si18 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
      0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp18 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0009184
      0.008214 0.007472 0.006274 0.004416 0.001547
c      (19) entre 150 y 160 keV=====
si19 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736

```

```

0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp19 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.005568 0.007162 0.005829 0.004103 0.00151
c      (20) entre 160 y 170 keV=====
si20 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp20 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.002334 0.006856 0.005538 0.003688 0.001346
c      (21) entre 170 y 180 keV=====
si21 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp21 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0001073 0.005829 0.00526 0.003477 0.001227
c      (22) entre 180 y 190 keV=====
si22 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp22 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0 0.002891 0.004995 0.00328 0.001153
c      (23) entre 190 y 200 keV=====
si23 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp23 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0 0.0004474 0.004531 0.003095 0.001083
c      (24) entre 200 y 210 keV=====
si24 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp24 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0 0.0 0.002242 0.002923 0.001019
c      (25) entre 210 y 220 keV=====
si25 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp25 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0 0.0 0.0002262 0.002364 0.0009599
c      (26) entre 220 y 230 keV=====
si26 h -1 -0.9848 -0.9397 -0.866 -0.766 -0.6428 -0.5 -0.342 -0.1736
0.0 0.1736 0.342 0.5 0.6428 0.766 0.866 0.9397 0.9848 1
sp26 d 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
0.0 0.0 0.0 0.0003882 0.0007284
c end of source distribution

```

Definiciones de fuentes como ésta fueron construidas, además para protones de 1.89 MeV, 1.92 MeV, 1.96, 2 y 2.3 MeV sobre un blanco grueso de LiF.

REFERENCIAS

- ¹ Sweet, W. H., "*The use of nuclear disintegrations in the diagnosis and treatment of brain tumors*", N. Eng. J. Med., Vol. **245**, 875, (1951).
- ² Ono, K. , Masunaga S., Kinashi Y., Takagaki, M., Akaboshi, M., Kobayashi, T., Akuta, K., "*Radiobiological evidence suggesting heterogeneous microdistribution of boron compound in tumors: its relation to quiescent cell population and tumor cure in NCT*", Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. **34**, N° 5, pp 1081-1086, (1996).
- ³ Coderre J, Morris G., "*The radiation biology of Boron Neutron Capture Therapy*", Radiation Research **151**, 1-18, (1999).
- ⁴ Biersack J.P. and Ziegler J. F., Calculation from TRIM98 and SRIM-98, (1998).
- ⁵ Knoll G., "*Radiation detection and measurement*" 2da edición, J. Wiley & Sons, Nueva York, (1989).
- ⁶ Wheeler F, Nigg D., Capala J., Watkins P., Vroegindeweij C., Auterinen I., Seppala T., Bleuel D., "*BNCT: Implications of neutron beam and boron compound characteristics*" Med. Phys. **26** (7) 1237-1244, (1999).
- ⁷ Kudchadker R., Lee C., Harker Y., Harmon F., "*Experimental dosimetry and beam evaluation in a phantom for near lithium threshold accelerator based-BNCT*", Application of Accelerators in Research and Industry, Proceedings of the Fifteenth International Conference, Denton, Texas, 1056-1059, (1998).
- ⁸ Hall E., "*Radiobiology for Radiobiologist*" 4ta edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, (1994).
- ⁹ Laramore G., Wheeler F., Wessol D., Stelzer K., Griffin T., "*A BNCT tumor control curve for malignant glioma from fast neutron radiotherapy data: Implications for beam delivery and compound selection*", Seventh International Symposium on Neutron Capture for Cancer, Zurich, Suiza, (1996)
- ¹⁰ Schuff J., Policastro L., Durán H., Kreiner A., Mazal A., Molinari B., Burlón A., Debray M., et al., "*Relative biological effectiveness measurements of low energy proton and lithium beams on tumor cells*" Aceptado para su publicación en Nuclear Instruments and Methods.
- ¹¹ Yanch J. C., Zhou X. L., Shefer R., Klinkowstein R., "*Accelerator-based neutron beam design for neutron capture therapy*", Med. Phys. **19**, 709-721, (1992).
- ¹² Chu W., Bleuel D., Donahue R., Gough A., Kwan J., Leung K., Ludewigt A., Peters C., Phillips L., Reginato L., Staples J., Wells R., Yu S., "*Design of a new BNCT facility based on a ESQ accelerator*", Advances in Neutron Capture Therapy, Vol. I, Medicine and Physics, editado por Larsson, Crawford and Weinreich, Elsevier Scienc., (1997).

- ¹³ Allen D., Benyon T., Green S., "Design for a accelerator-based orthogonal epithermal neutron beam for boron neutron capture therapy", Med. Phys. **26** (1), 71-76, (1999).
- ¹⁴ Yue G., Chen J., Song R., "Study of boron neutron capture therapy used neutron source with protons bombarding a thick ^9Be target", Med. Phys. **24** (6), 851-855, (1997).
- ¹⁵ Nigg D., Wemple C., Risler R., Hartwell J., Harker Y., Laramore G., "Modification of the University of Washington Neutron Radiotherapy Facility for optimization of neutron capture enhanced fast-neutron therapy", Med. Phys., **27** (2), 359-367, (2000).
- ¹⁶ Dobelbower C., Vest A., Reed M., Blue T., "Experimental verification of in-phantom calculations for an accelerator-based neutron source for BNCT", Med. Phys., **26** (3), 376-380, (1999).
- ¹⁷ Agosteo S., Colautti P., Curzio G., D'Angelo G., Del Gratta A., d'Errico F., Tinti R., Tornielli G., "An accelerator-based neutron source for BNCT of skin melanoma: 1999 results", Annual Report, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro, p 112, (1999).
- ¹⁸ Bayanov B., Belov V., Dimov G., Derevyankin G. et al., "High-current electrostatic accelerator-tandem for the neutron therapy facility" en Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka, Japon, (2000).
- ¹⁹ Howard W., Yanch J., Grimes S., Massey T., Al-Quraishi S., Jacobs D., Brient C., "Measurements of the $^9\text{Be}(p,n)$ thick target spectrum for use in accelerator -based BNCT", Med. Phys. **23** (7), (1996).
- ²⁰ White S. M., "Beam characterization for accelerator-based BNCT using the $^9\text{Be}(d,n)$ nuclear reaction", MS thesis, Department of Nuclear Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, (1998).
- ²¹ Burlon A., Kreiner A., White S., Blackburn B., Gierga D., Yanch J., "In-Phantom dosimetry for the $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ reaction as a source for accelerator-based BNCT", Med. Phys. Vol. **28** (5), 796-803, (2001).
- ²² Harmon J., Kudchadker R., Kunze J., Serrano S., Zhou X., Harker Y., Hamm R., "Accelerator neutron sources for neutron capture therapy using near threshold charged particle reactions", Application of Accelerators in Research and Industry, Proceedings of the Fourteenth International Conference, J.L. Duggan and I.L. Morgan editors, AIP Conf. Proc. Series 392, Denton. Texas, (1996).
- ²³ Colonna N., Beaulieu L., Phair L., Wozniak G., Moretto L., Chu W., Ludewigt B., "Measurements of low-energy (d,n) reactions for BNCT" Med. Phys. **26** (5), 793-798 (1999).

- ²⁴ Boni C., Cereda E., Braga Marcazzan G., "Prompt gamma emission excitation functions for PIGE analysis of Li, B, F, Mg, Al, Si and P in thin samples", Nucl. Instr. And Meth. **B35**, 80-86, (1988).
- ²⁵ Salfity M., Burlon A, Kreiner A, et al. "Detección de ^{10}B en muestras biológicas utilizando la técnica PIGE (Particle Induced Gamma ray Emission)", Anales AFA, Vol. 10, 357-360, La Plata, (1998).
- ²⁶ Segel R., Singh P., Hanna S., Grace M., "Gamma rays from $^{10}\text{B}+p$; Decay schemes and excitation functions", Phys. Rev. **145 (3)**, (1966).
- ²⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, David R. Lide, Editor, 79th edición, (1999).
- ²⁸ Klinkowstein R., Shefer R., Yanch J. C., Howard W., Song H., Binello E., Blackburn B., Daigle J., Sears S., Goldie C., Ledoux R., "Operation of a high current tandem electrostatic accelerator for boron neutron capture therapy", Advances in Neutron Capture Therapy, vol. 1, Medicine and Physics, p 522 (1997).
- ²⁹ Brune C. R. and Kavanagh R. W., "Total cross sections and thermonuclear reaction rates for $^{13}\text{C}(d,n)$ and $^{12}\text{C}(d,n)$ ", Phys. Rev, **C 45**, 1382-1388 (1992).
- ³⁰ Firouzbakht M., Scholyer D., Wolf A., "Cross section measurements for $^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$ and $^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$ nuclear reactions", RCA,55, 1, (1991).
- ³¹ James A. N., "The $^{13}\text{C}(d,n)^{14}\text{N}$ reaction", Nucl. Phys. **24**, 132-137, (1961).
- ³² Fernández Niello J., Testoni J., "Elementos de reacciones nucleares", Instituto de Tecnología "J. Sábato", Buenos Aires, (1997).
- ³³ Rogus R., Harling O. and Yanch J., "Mixed field dosimetry of epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy at the MITR-II research reactor" Med. Phys. **21**, 1611-1625 (1994).
- ³⁴ Ashtari M., "Biological and physical studies of boron neutron capture therapy", Ph.D. thesis, Nuclear Engineering, M.I.T., Cambridge, MA, (1982).
- ³⁵ Beckurts K., Wirtz K., "Neutron Physics", Ap. I, pag. 414, Springer-Verlag, Berlin, (1964).
- ³⁶ Attix F. H., "Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry", Wiley, New York, (1986).
- ³⁷ Caswell R., Coyne J., Randolph M., "Kerma factors for neutrons energies below 30 MeV", Radiation Research **83**, 217-254, (1980).
- ³⁸ Zamenhof R., Solares G., Kiger W., Riley K., Busse P., Fischer E., Norregaard T., Harling O., "Clinical treatment planning of subjects undergoing boron capture therapy"

in *Advances in Neutron Capture Therapy, Volume II, Chemistry and Biology*, B. Larsson, J. Crawford, R. Weinreich Eds. *Proceedings of the Seventh International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer*, Amsterdam, Elsevier Science, (1997).

³⁹ Coderre J., Chanana A., Joel D., Elowitz E., Micca P., Nawrocky M., Chadha M., Gebbers J., Shady M., Peress N., Slatkin D., "*Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: Boron concentration correlates with tumor cellularity*", *Radiat. Res.* **149**, 163-170 (1998).

⁴⁰ Briesmeister, J.F. "*A general Monte Carlo n-particle transport code*", Los Alamos, NM, Los Alamos National Laboratory, (2000).

⁴¹ Zamenhof R., Murray B., Brownell G., Wellum G., Tolpin E., "*Boron neutron capture therapy for the treatment of cerebral gliomas. I: Theoretical evaluation of the efficacy of various neutron beams*", *Med. Phys.* **2**, 47-60 (1975).

⁴² Lederer C., Shirley V., Browne E. "*Table of isotopes*", 7th edition, Wiley, New York, (1978).

⁴³ Bleuel D.L., Donahue R., Ludewigt B. and Vujic J., "*Designing accelerator-based epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy*", *Med. Phys.* **25** (9) 1725-1734 (1998).

⁴⁴ Liskien H., Paulsen A., "*Neutron production cross section and energies for the reactions ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ and ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}^*$* " *At. Data Nucl. Data Tables* **15**. 57-84 (1975).

⁴⁵ Lee C., Zhou X-L, "*Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold*", *Nucl. Instr. and Meth. B* **152**, 1-11, (1999).

⁴⁶ ICRU Report, "*Stopping powers and ranges for protons and alpha particles*", (1993).

⁴⁷ Verbakel W., Stecher-Rasmussen F., "*A γ -ray telescope for on-line measurements of low boron concentrations in a head phantom for BNCT*", *Nucl. Instr. and Meth. A* **394**, 163-172, (1997).

⁴⁸ Lee C., "*The design of a intense accelerator-based epithermal neutron beam prototype for BNCT using near-threshold reactions*", Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, (1998).

⁴⁹ Lee C., Zhou X-L, "*Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold*", *Nuclear Instruments and Methods B*, **152** (1999).

⁵⁰ Munck af Rosenschold P., Verbakel W., Ceberg C., Stecher-Rasmussen F., Persson B., "*Toward clinical application of prompt gamma spectroscopy for in vivo monitoring of boron uptake in boron neutron capture therapy*", *Med. Phys.* **28** (5), 787-795 (2001).

- ⁵¹ Auterinen I., Hiismäki P., "*Epithermal BNCT neutron beam design for a Triga II reactor*", Advances in Neutron Capture Therapy, Proceedings of the 5th International Symposium on Neutron Capture Therapy, Columbus, OH. A. H. Soloway & R. F. Barth (eds.), Plenum Press, 81 – 84, (1992).
- ⁵² Woollard J., Albertson B., Reed M., Blue T., Capala J., Gupta N. y Gahbauer R., "*A comparison of neutron beams for BNCT based on in-phantom neutron field assessment parameters*" Med. Phys., **28** (2), 184-193, (2001).
- ⁵³ Blue T., Woollard J. , Gupta N. y Greskovich J. "*An expression for the RBE of neutrons as a function of neutron energy*", Phys. Med. Biol. **40**, (1995).
- ⁵⁴ Bluel D., Chu W., Donahue R., Ludewigt B., Vujic J., "*Post-processing of Monte Carlo simulations for rapid BNCT source optimization studies*" Proceedings of Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka, Japón, 2000.