

UNIVERSIDAD NACIONAL DE GENERAL SAN MARTÍN
COMISIÓN NACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA
“Prof. Jorge A. Sabato”

Dosimetría y modelado computacional para irradiaciones extracorpóreas en humanos
en el marco de la Terapia por Captura Neutrónica en Boro^(*)

Por: Ing. Rubén O. Farías

Directora
Dra. Sara J. González

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

República Argentina
2015

A Caro y a toda mi familia.

A los que buscan construir un futuro mejor

Resumen

El objetivo general de esta tesis se enmarca en el proyecto multidisciplinario y multigrupal de la Terapia por Captura Neutrónica en Boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) propulsado en Argentina desde 1996 por la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). En particular, el trabajo realizado se focaliza hacia la aplicación de BNCT para el tratamiento de cáncer metastásico múltiple de pulmón como un método promisorio en aquellos pacientes con un pronóstico de vida extremadamente corto y sin alternativa terapéutica efectiva.

Los resultados alentadores de las diferentes experiencias clínicas en BNCT propulsaron la generación de nuevos protocolos clínicos en el mundo. En este contexto, la propuesta más innovadora fue la aplicación BNCT *ex –situ* realizada en Pavia (Italia) que consistió en la irradiación extracorpórea de un hígado con metástasis multifocales, bilobulares, no resecables quirúrgicamente, seguida del autotransplante total de hígado. En el espíritu de esta aplicación, la Argentina desarrolló una facilidad de irradiación para la aplicación de BNCT *ex–situ* en el reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza (CAE), con el objetivo de realizar tratamientos de hígado y, de ser factible, de pulmón.

El trabajo realizado en esta tesis contribuyó a diferentes aspectos relacionados con el estudio de factibilidad de la aplicación de BNCT *ex – situ* al cáncer metastásico difuso de pulmón. En el marco del presente trabajo se determinó, construyó y validó el primer modelo computacional completo de la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3. Esto implicó converger en una descripción computacional de la facilidad del RA-3, capaz de representar adecuadamente la distribución de flujo de neutrones y fotones dentro de la cavidad de irradiación de manera estable a lo largo del tiempo, y aplicable en un contexto clínico de tratamiento. Complementariamente, se propuso y se validó un algoritmo de reconstrucción geométrica para la planificación de anatomías complejas denominado MultiCell que, combinado con unidades de cálculo grandes (5 a 10 mm) y métodos de corrección apropiados, permite obtener una estimación dosimétrica adecuada en tiempos cortos para la clínica de BNCT. La inquietud por optimizar y juzgar los tratamientos propuestos nos llevó a introducir otras herramientas y conceptos novedosos en planificación: 1) la determinación del momento óptimo de inicio y duración de un tratamiento en base a la información de la concentración de boro en tejido normal y tumoral del paciente y de la disposición de los haces de tratamiento y, 2) un modelo de probabilidad

de control tumoral específico que considerar la distribución espacial de la dosis en el volumen tumoral y el esquema de administración del tratamiento en una única fracción. La aplicación de BNCT *ex – situ* al tratamiento de cáncer de pulmón metastásico difuso en humanos se analizó a la luz de los desarrollos antes mencionados y los estudios de factibilidad pre-clínicos realizados en el modelo de pulmón sano de oveja. Los estudios de distribución de boro a escala macro generados por primera vez en el marco del presente trabajo fueron aplicados para evaluar el potencial terapéutico en un escenario clínico real, a partir de un pulmón humano y considerando la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3. El potencial terapéutico esperado nos permite concluir que dicho tratamiento presentaría un beneficio neto por sobre la complejidad de la técnica, alcanzándose una fracción esperada de nódulos controlados superior al 85% para relaciones de concentración de boro tumor-pulmón normal moderadas. Como subproducto de esta tesis, se estudió la factibilidad de aplicación de BNCT *in - situ* en tumores de pulmón localizados a partir de casos reales, con parámetros realistas en todos los aspectos posibles. Colectivamente, los resultados y análisis presentados en este trabajo sugieren que las aplicaciones de BNCT *ex – situ* e *in – situ* serían realizables y altamente promisorias, con capacidad de contribuir al tratamiento de tumores pulmonares difusos y localizados no tratables mediante técnicas convencionales, incrementando así no sólo la sobrevida general esperada sino también, e igualmente importante, la calidad de vida del paciente.

DOSIMETRY AND COMPUTATIONAL MODELING FOR EXTRACORPOREAL IRRADIATIONS IN HUMANS WITHIN BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

Abstract

The overall objective of this thesis is part of the multidisciplinary and multigroup Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) project carried out since 1996 in Argentina by the National Atomic Energy Commission (CNEA). In particular, this work focuses towards the application of BNCT for the treatment of multiple metastatic lung cancer as a promising method in patients facing an extremely short life prognosis with no effective therapeutic alternative.

The encouraging results of different clinical experiences in BNCT boosted the generation of new clinical protocols in the world. In this context, the most innovative proposal was the application performed in Pavia (Italy) of *ex - situ* BNCT, consisting of the extracorporeal irradiation of a liver with multifocal, bilobar, surgically unresectable metastases, followed by the total liver autotransplantation. In the spirit of this application, Argentina developed an irradiation facility in the RA-3 reactor located at Ezeiza Atomic Center (CAE) especially tailored to treat an isolated liver or, if feasible, an isolated lung with *ex - situ* BNCT.

The work carried out in this thesis contributed to various aspects of the feasibility study for the application of *ex - situ* BNCT for diffuse metastatic lung cancer. As part of this work, the first complete computational model of the thermal column central facility of the RA-3 reactor was determined, constructed and validated. This meant obtaining a computational description of the RA-3 facility suitable to represent the neutron and photon flux distributions within the irradiation cavity, that it is stable over time and that it is applicable in a clinical treatment setting. In addition, a geometric reconstruction algorithm for complex anatomies called MultiCell was proposed and validated, which combined with large units for dosimetry estimations (5-10 mm) and appropriate correction methods, allows obtaining adequate estimates for clinical BNCT in a short time. Our concern for optimizing and assessing the proposed treatment led us to introduce other tools and new concepts in BNCT treatment planning: 1) the determination of the optimal irradiation start time and duration of the treatment taking into account the information of the boron concentration in the normal and tumor tissues of the patient and the selected beams, and 2) a specific model

of tumor control probability that explicitly considers the spatial dose distribution in the tumor volume and the administration schedule in a single fraction.

The application of *ex - situ* BNCT for the treatment of diffuse metastatic lung cancer in humans was analyzed using the abovementioned developments and the preclinical studies performed on the healthy sheep lung model. Boron biodistribution studies carried out in the framework of this study for the first time were used to assess the therapeutic potential in a real clinical setting from a human lung and considering the thermal column of the central facility of the RA-3 reactor. The evaluated therapeutic potential let us conclude that this treatment would present a net benefit over the complexity of the technique, reaching an expected fraction of controlled nodes greater than 85% for moderate values of normal lung-to-tumor boron concentration ratios. As a by-product of this thesis, the feasibility of *in - situ* BNCT for the treatment of localized lung tumors was assessed, using realistic parameters and real cases. Collectively, the results and analysis presented in this work suggest that *ex - situ* and *in - situ* BNCT would be feasible and highly promising techniques, that could greatly contribute to the treatment of diffuse and localized lung tumors untreatable by conventional techniques, increasing not only the expected overall survival but also, and equally important, the patients' quality of life.

Agradecimientos

Siento que no puedo dejar de agradecer a todas las personas que me acompañaron durante estos cinco años de doctorado. Pido disculpas por alguna omisión, si así ocurriera.

En primer lugar agradezco a la CNEA y CONICET por el apoyo brindado para la realización de mi trabajo. A las autoridades del Doctorado en Ciencia y Tecnología, mención física, de la UNSAM por permitirme realizar esta carrera.

Este trabajo, esta etapa en mi vida, no hubiera sido posible sin la confianza y el apoyo de mi directora Sara (Sarita) González. A ella le agradezco enormemente el empuje constante, la mirada crítica y la innumerable cantidad de consejos y enseñanzas que me transmitió en estos primeros 7 años de amistad. Gracias por guiarme en este camino, brindándome la libertad para crecer y alimentar mi curiosidad día a día.

Agradezco a Sara Liberman, coordinadora del proyecto en 2009, quien me abrió las puertas del proyecto BNCT sin mayores referencias que mi entusiasmo, y a Andrés Kreiner que confió en mí y estuvo presente cada vez que pedí su ayuda y consejo.

A Gustavo Santa Cruz que desde el primer momento, con su conocimiento, predisposición y curiosidad igualmente inmensos, estuvo siempre dispuesto a escucharme y ayudarme desinteresadamente.

A Marcelo Miller, por su apoyo y guía en los primeros pasos de este camino. A Emiliano Pozzi, Paula Curotto y Silvia Thorp por todas las discusiones, experimentos y enseñanzas que compartieron conmigo en la aventura del RA-3.

A Mandy Schwint y el grupo de radiobiología, fue un honor y placer que me permitieran compartir, aprender y crecer junto a ustedes.

A mis maestros y amigos del Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo”, Pablo Menéndez y Mariana Casal, gracias por las discusiones, consejos y enseñanzas que siempre me brindaron ayudándome a mantener el puente entre la clínica diaria y la investigación aplicada.

A Silva Bortolussi, Silvia Thorp y Manuel Szejnberg por leer y corregir el primer manuscrito de esta tesis, sus aportes fueron fundamentales a este trabajo.

A Carlos Perazzo por la confianza que depositó en mí y a Matías Valero por el apoyo y compañerismo durante todos estos años en la Universidad Favaloro.

Vorrei ringraziare al prof. Saverio Altieri per avermi ricevuto nel suo grupo di BNCT all' Università degli Studi di Pavia (Italia). Sono stato un piacere enorme potere lavorare e imparare da lui e dei sui collaboratori, Nicoletta Protti, Sabrina Stella e Ian Postuma. Particolarmente vorrei ringraziare a mia amica e collaboratore, Silva Bortolussi. Grazie mille cara amica per condividere tua conoscenza, gioia, cultura e tante cari momenti. Grazie a tutti gli amici italiani per farmi sentire come a casa mia: Andrea, Claudio, Alessandro, Michelle, Maria, Schiab e Claudia. Alla famiglia Bortolussi anche Fer ed Estela, grazie per tutto.

A mis amigos por el aguante y la paciencia infinita, Fede, Corcho y Aldo, a los chicos de la facu, y a los que la vida nos juntó. Mención especial a la agrupación joven de BNCT y particularmente a la línea fundadora, Agus, Andre y Andrés. A Mario Gadan y Manuel Szejnberg, mis colegas y amigos. Y a mis compañeros de oficina, Maria Silvina y Lucas por aguantarme diariamente.

Finalmente, el mayor agradecimiento a mis papás y mi hermano, sin su cariño y apoyo incondicional todo este camino no hubiera sido posible. A los Vidal por tantos años de paciencia.

Y a Carolina, gracias por ser y estar siempre, ♪you're the one who held me up, never let me fall...♪.

A todos, de corazón, Gracias!

Trabajos publicados relacionados directamente con esta tesis

1. **R.O. Farías**, M. A. Garabalino, S. Ferraris, J. Santa María, O. Rovati, F. Lange, V. A. Trivillin, A. Monti Hughes, E. C. C. Pozzi, S. I. Thorp, P. Curotto, M. Miller, G. A. Santa Cruz, S. Bortolussi, S. Altieri, A. M. Portu, G. Saint Martin, A. E. Schwint & S. J. González, *Towards a clinical application of ex-situ Boron Neutron Capture Therapy for lung tumors at the RA-3 reactor in Argentina. Medical Physics* (Aceptado Febrero 2015, en prensa).
2. **R. O. Farias**, S. Bortolussi, P. Menéndez, S. J. González, *Exploring Boron Neutron Capture Therapy for non-small cell lung cancer. Physica Medica* 30.8 (2014): 888-897.
3. S. Bortolussi, J. M. Pinto, S. I. Thorp, **R. O. Farias**, M.S. Soto, M. Szejnberg, E. C. C. Pozzi, S. J. Gonzalez, M. A. Gadan, A. N. Bellino, J. Quintana, S. Altieri and M. Miller, *Simulation of the neutron flux in the irradiation facility at RA-3 reactor. Applied Radiation and Isotopes* 69.12 (2011): 1924-1927.

Otros trabajos publicados relacionados con esta tesis

1. Monti Hughes, E.C.C. Pozzi, S. Thorp, P. Curotto, M.A. Garabalino, E.M. Heber, **R. O. Farías**, S. J. Gonzalez, M.E. Itoiz, R.F. Aromando, D.W. Nigg, V.A. Trivillin, A.E. Schwint, *Sequential"-BNCT inhibits tumor development in an oral precancer model. Oral Diseases* (Aceptado marzo 2015)
2. Razetti, **R. O. Farias**, S. I. Thorp, V. A. Trivillin, E. C. C. Pozzi, P. Curotto, A. E. Schwint, S. J. González, *Design, construction and application of a neutron shield for the treatment of diffuse lung metastases in rats using BNCT. Applied Radiation and Isotopes* 88 (2014): 50-54.
3. Monti Hughes, E. C. C. Pozzi, S. I. Thorp, M. A. Garabalino, **R. O. Farías**, S. J. González, E. M. Heber, M. E. Itoiz, R. F. Aromando, A. J. Molinari, M. Miller, D.

W. Nigg, P. Curotto, V. A. Trivillin, A. E. Schwint, *Boron neutron capture therapy for oral precancer: proof of principle in an experimental animal model*, *Oral diseases* 19.8 (2013): 789-795.

4. **R. O. Farías** & S. J. González, *MultiCell model as an optimized strategy for BNCT treatment planning*. En *Proceedings of 15th International Congress on Neutron Capture Therapy*, Tsukuba, Japón (2012), p. 149.
5. M. Miller, S. J. González, A. Schwint, A. Bertolotti, R. Laguens, S. I. Thorp, **R. O. Farías**, M.A. Gadan, M. Szejnberg, V. A. Trivillin, E. C. C. Pozzi, M. A. Garabalino, A. Molinari, A. Monti Hughes, E. Heber, J. Quintana, P. Menéndez. *Therapeutic potential of BNCT for the treatment of multiple metastatic lung nodules: an experimental study on the feasibility and therapeutic efficacy of a novel ex-situ irradiation protocol*. En *Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy*, Buenos Aires, Argentina, 2010, p. 543.
6. **R. O. Farías**, S. J. González, A. N. Bellino, S. Bortolussi, M. Szejnberg, J. Pinto, S. I. Thorp, M. A. Gadan., M. S. Soto, E. C. C. Pozzi, D. W. Nigg, A. E. Schwint, E. M. Heber, V. A. Trivillin, L. Zarza, G. Estryk, M. Miller, *Modelo computacional simplificado de la facilidad de BNCT del reactor RA-3 para la irradiación extracorpórea de órganos*. En *Actas de la XXXVI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Tecnología Nuclear*, Buenos Aires, Argentina, 2009.

Índice

1	Introducción	1
1.1	Contexto y motivación	1
1.2	Terapia por Captura Neutrónica en Boro	4
1.3	Aplicaciones clínicas	5
1.4	Dosimetría Clínica y Planificación de Tratamientos	8
1.5	Objetivos	11
1.6	Organización de la tesis	11
2	Cálculo MCNP y Dosimetría Computacional	15
2.1	Aspectos Generales de MCNP	15
2.1.1	Descripción de la geometría	16
2.1.2	Descripción de los materiales	18
2.1.3	Descripción de la fuente de partículas	18
2.1.4	Descripción de los estimadores (tallies)	19
2.1.5	Determinación de dosis para BNCT	21
2.1.6	Numero de partículas e incerteza estadística	22
2.1.7	Técnicas de Reducción de varianza: “Ventanas de peso”	23
2.2	Planificadores de Tratamiento en BNCT	26
3	Modelado MCNP de la facilidad de irradiación central de columna térmica (FCCT) del reactor RA-3	31
3.1	Descripción de la facilidad central de columna térmica de irradiación	31
3.1.1	Columna Térmica	32
3.1.2	Blindaje externo y bandeja móvil	33
3.1.3	Blindaje Interior, o <i>Shutter</i>	37
3.2	Operación	37
3.3	Caracterización física de la cavidad	39
3.3.1	Detectores por Activación: Alambre de Au-Cu	39
3.3.2	Detectores de Rodio Auto-energizados (Rh-SPND)	40
3.3.3	Cámara de Ionización	41
3.3.4	Experiencias de caracterización física	42
3.4	Modelado MCNP	48
3.4.1	Descripción geométrica de la facilidad y de los materiales	48
3.4.2	Representación del núcleo del reactor	49
3.4.3	Convergencia estadística del modelo	50
3.5	Validación del modelo en base a la caracterización física de la cavidad	51
3.5.1	Flujo neutrónico: Validación en aire y fantoma	52

3.5.2	Tasa de Dosis de fotones: Desplazamientos con la cámara de ionización	54
3.5.3	Tasa de Dosis de fotones: Experiencias con detectores de alanina.....	57
3.6	Optimización, alcance y aplicaciones del modelo	63
4	Generación de modelos para la planificación de tratamientos en BNCT	67
4.1	Reconstrucción geométrica en múltiples niveles: MultiCell.....	68
4.1.1	Quadtree Decomposition (QD)	69
4.1.2	Método MultiCell para la voxelización tridimensional.....	71
4.2	Verificación y evaluación del método de reconstrucción geométrica.....	74
4.2.1	Introducción a 4D XCAT.....	75
4.2.2	Modelos de validación del método MultiCell.....	76
4.2.3	Análisis y validación del Método MultiCell	77
4.3	Dosimetría espacial asociada: Incertezas y criterios de aceptación	82
4.3.1	Preliminares: planteo del problema a estudiar	83
4.3.2	Componentes de dosis e incertezas esperadas	83
4.3.3	Fantoma de Análisis.....	84
4.3.4	Unidad de Cálculo – Tiempos e incertezas asociadas.....	85
4.3.5	Métodos de interpolación – Lineal vs. Cúbico -	88
4.3.6	Métodos de correcta Asignación 1 – Método del Baricentro	94
4.3.7	Métodos de correcta Asignación 2 – Método de conservación del Valor Medio	101
4.3.8	Otras componentes de dosis y conclusiones	105
4.4	Ejemplo de aplicación del Método MultiCell y los métodos de cálculo en la clínica.	106
5	Herramientas para la optimización y evaluación de un plan de tratamiento en BNCT	113
5.1	Optimización del plan de tratamiento considerando la cinética del BPA-F en los tejidos	113
5.1.1	Incorporación de la dependencia temporal de la concentración de boro en la dosimetría final. Criterio de optimización del tratamiento.	115
5.1.2	Ejemplo de aplicación del algoritmo de optimización del tratamiento	116
5.2	Modelo de probabilidad de control tumoral (<i>TCP</i>) para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en BNCT	120
5.2.1	Modelo de <i>TCP</i> para radioterapia fraccionada en pulmón.....	121
5.2.2	Extensión del modelo de <i>TCP</i> de Martel <i>et al.</i> para irradiación con dosis únicas ...	122
5.2.3	Evaluación del poder predictivo del modelo de <i>TCP</i> propuesto	124
6	Aplicación de BNCT <i>ex – situ</i> al tratamiento de cáncer de pulmón: estudios de factibilidad pre-clínicos y clínicos	129
6.1	Proyectos pre-clínico y clínico.....	129
6.2	Descripción de la técnica <i>ex – situ</i> para pulmón	132
6.3	Práctica quirúrgica: Evaluación y optimización del procedimiento en el modelo ovino	134
6.4	Estudios de biodistribución en el modelo pre-clínico de animal grande.....	135
6.4.1	Cinética del compuesto BPA-F: Resultados	139
6.4.2	Concentración del BPA-F en el pulmón explantado.....	141

6.5	Estudio de factibilidad de BNCT <i>ex – situ</i> en el paciente	144
6.5.1	Pulmón humano: características generales	144
6.5.2	Pulmón humano: Generación de un fantoma geoméricamente equivalente.....	145
6.5.3	Metástasis pulmonares nodulares: Caso de estudio y modelo propuesto	146
6.5.4	Prescripción y consideraciones dosimétricas.....	148
6.5.5	Generación del plan de tratamiento y evaluación dosimétrica	150
6.6	Consideraciones del tratamiento – conclusiones para el tratamiento <i>ex – situ</i>	156
7	Estudio de factibilidad de BNCT <i>in – situ</i> para tumores pulmonares	159
7.1	Biodistribución de boro en pulmón en un modelo <i>in - situ</i>	159
7.2	Órganos de riesgo asociados, prescripción y consideraciones dosimétricas	162
7.2.1	Irradiación de un volumen parcial de pulmón sano.....	163
7.2.2	Irradiación total del volumen pulmonar	164
7.3	Haces de neutrones para la irradiación torácica	164
7.4	BNCT para tumores de pulmón solidos de células no pequeñas.....	166
7.4.1	Paciente #1: Volumen localizado sobre la pared torácica	167
7.4.2	Paciente #2: Volumen centralizado contra los bronquios proximales	171
7.4.3	Evaluación del índice de conformismo (CI) para NSCLC localizado	173
7.5	Conclusiones generales: BNCT como opción terapéutica para el cáncer de pulmón localizado	174
7.6	BNCT <i>in – situ</i> para el tratamiento de lesiones nodulares difusas	176
7.6.1	Plan de tratamiento y evaluación dosimétrica	177
7.6.2	BNCT <i>ex – situ</i> o <i>in – situ</i> para el tratamiento de tumores nodulares difusos.....	180
8	Conclusiones y discusiones.....	181
9	Bibliografía	187

1 Introducción

1.1 Contexto y motivación

El cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes a nivel mundial con una incidencia de 10.296 casos (9,8%) en la Argentina, donde el 85% de los mismos acontece en personas mayores de 30 años, siendo el cáncer de pulmón el de más mortalidad^a [2].

Suele originarse a partir de células epiteliales y puede derivar en metástasis e infiltración a otros sitios del cuerpo. Existen dos grandes clasificaciones para el cáncer de pulmón; de células no pequeñas (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) y de células pequeñas (Small Cell Lung Cancer, SCLC), donde los tumores de células no pequeñas representan más del 85% de los casos diagnosticados.

Los tratamientos actuales, consistentes en cirugía-quimioterapia-radioterapia administrados ya sea en forma secuencial o concomitante, varían su efectividad en función del estadio en que se encuentre la enfermedad, pudiendo llegar a alcanzarse en estadios tempranos una sobrevida a 5 años de hasta 70% de los casos cuando la resección quirúrgica (tumorectomía) es posible. Sin embargo, esta sobrevida se ve disminuida drásticamente en estadios avanzados de la enfermedad (compromiso regional y/o metástasis distante) donde la sobrevida a 5 años llega a ser menor al 2%. El control moderado a pobre alcanzado de la enfermedad plantea la necesidad de desarrollar nuevas modalidades de tratamiento y, hace a los pacientes con NSCLC candidatos a los mismos. En los últimos 10 años se ha explorado la potencialidad de la radioterapia estereotáctica (Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR) para el tratamiento de NSCLC en estadios tempranos (Estadios I-II) con resultados alentadores (estudio Fase I/II EEUU NCI, 2004). La SABR permite entregar una dosis localizada al volumen tumoral en menos de 5 fracciones de tratamiento con una sobrevida superior al 80%^[3]. Sin embargo, esta nueva modalidad de tratamiento es aplicable solamente en aquellos casos donde el volumen tumoral se encuentre localizado en la región central del tórax (no adyacentes o invadiendo la pared torácica o, el árbol bronquial proximal) y sin presencia de múltiples nódulos metastásicos (denominado Oligometastasis).

^a Si se hace una distinción por sexo, el cáncer de pulmón es el tipo de cáncer con mayor mortalidad en el hombre, y el tercero en la mujer, donde predomina el cáncer de mama. Las tasas esperadas de mortalidad son de 28,1 y 9,1 cada 100.000 personas, para hombres y mujeres, respectivamente.

Mención aparte requiere el cáncer de pulmón en los jóvenes (menores de 15 años), donde los tumores primarios de pulmón resultan infrecuentes, siendo predominantes las lesiones de mediastino y pared torácica. Las neoplasias más frecuentes en pulmón son las metástasis de tumores sólidos extra-cerebrales con una relación aproximada de 5:95 entre tumores primarios y metástasis en pulmón según el Hospital de Niños de la Plata, Argentina^[4]. El parénquima pulmonar es la localización predominante de las metástasis de la mayoría de los tumores sólidos. El uso de la Tomografía Computada (TC) es rutinaria en diferentes tumores y la presencia de nódulos pulmonares cambia la estadificación inicial y el tratamiento. Al momento del diagnóstico, 15 a 20% de los rhabdomiomas, osteosarcomas y sarcomas de Ewing y 10% de los tumores de Wilms y hepatoblastomas presentan nódulos pulmonares. Además, 30 a 40% de los niños con osteosarcoma desarrollan neoplasias pulmonares durante la evolución de su enfermedad, por lo tanto, su seguimiento debe incluir TC de rutina, al ingreso, cada 3 meses durante el tratamiento y el primer año de seguimiento pos-tratamiento.

La presencia de múltiples nódulos pulmonares en niños con un tumor sólido maligno conocido, en especial cuando alguna de ellas es mayor de 1 cm de diámetro, son invariablemente indicativos de metástasis.

El tratamiento de estas neoplasias es dependiente del tipo de tumor sólido y el centro de tratamiento. La escisión quirúrgica de las metástasis (metastasectomía) para el osteosarcoma logra una supervivencia a 3 años del 45% de los casos, pudiendo prolongarse hasta 20 años si se realizan metastasectomías periódicas. En el resto de las metástasis la combinación de radioterapia y quimioterapia son los protocolos predominantes^b, con una supervivencia a 5 años inferior al 60%. Sin embargo, la supervivencia alcanzada está asociada con complicaciones pulmonares leves (29%) a severas (7%) que no permiten alcanzar mayores dosis de control tumoral^[5].

La alta incidencia del cáncer de pulmón en la sociedad, en combinación con la necesidad de desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento para maximizar el control tumoral y la supervivencia de los pacientes, ha resultado en la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento capaces de salvar las limitaciones existentes y alcanzar mayores dosis tumorales.

^b En Europa, la tendencia de tratamiento hacia las metástasis de Sarcoma de Wilms es la metastasectomía, aunque con una creciente orientación hacia el uso de quimioterapia y radioterapia como opción adyuvante.

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) no escapa a estas nuevas modalidades bajo inspección. En particular, BNCT posee la capacidad de realizar una marcación geométrica y biológica sobre el volumen tumoral que se ve potenciada por la captación celular/tisular selectiva de un compuesto portador de boro. Además, BNCT es una terapia que conjuga la entrega de altas dosis en menos de 3 fracciones, característica que ha resultado promisorio en SABR, con una dosis combinada entre radiación de alta y baja transferencia lineal de energía (Linear Energy Transfer, LET). De esta forma, esta terapia tiene el potencial para ser candidata en dos escenarios clínicos que actualmente no cuentan con un tratamiento radiante efectivo: NSCLC en estadio temprano con localización desfavorable, y neoplasias infantiles múltiples donde no es posible entregar mayores dosis tumorales sin acentuar los efectos radiotóxicos.

1.2 Terapia por Captura Neutrónica en Boro

La Terapia por Captura Neutrónica (Neutron Capture Therapy, NCT) es una técnica que fue diseñada para entregar selectivamente radiación de alto LET, a través de partículas cargadas pesadas, al tumor en un nivel celular. El concepto de la NCT fue propuesto brevemente después del descubrimiento del neutrón por Chadwick en 1932, cuando Goldhaber descubre la elevada sección eficaz de captura del isótopo natural ^{10}B en 1934. Goldhaber observó que el ^{10}B tenía una avidez para absorber neutrones lentos, o “térmicos” (energía $< 0,5$ eV). Cuando un núcleo de ^{10}B captura un neutrón térmico se forma inmediatamente ^{11}B en estado excitado, que rápidamente se escinde en una partícula alfa (^4He) y un núcleo de ^7Li , como se muestra en la Figura 1-1. Esta reacción libera una energía máxima de 2,79 MeV. Como producto de la reacción el ^7Li puede quedar en su estado fundamental (aprox. el 6% de las veces) o en su primer estado excitado a 0,48 MeV (el 94% restante). El núcleo de litio excitado decae rápidamente al estado fundamental ($T_{1/2} \sim 10^{-13}$ s) emitiendo un gamma de 0,48 MeV^[6].

Tanto la partícula alfa como el ^7Li son radiaciones de alta transferencia lineal de energía (LET, Linear Energy Transfer)[°] con valores iniciales en tejido de 180 a 370 keV/ μm . Así, estas partículas densamente ionizantes alcanzan un rango combinado en tejido de $\sim 12 - 14$ μm (comparable con el tamaño celular), transportando una energía promedio de 2,34 MeV. En 1936 Gordon Locher fue el primero en proponer el principio de BNCT^[7] postulando que, si el boro pudiera ser selectivamente concentrado en el tumor y entonces el volumen expuesto a neutrones térmicos, podría lograrse una dosis tumoral mayor con respecto al tejido sano adyacente. De esta forma, la selectividad biológica obtenida por la concentración preferencial del compuesto borado es lo que permite focalizar la dosis entregada en lugar de la conformación geométrica del haz.

[°] Vale recordar que la transferencia lineal de energía (LET) es una medida de la densidad de ionización producida por la radiación en su camino al penetrar el tejido.

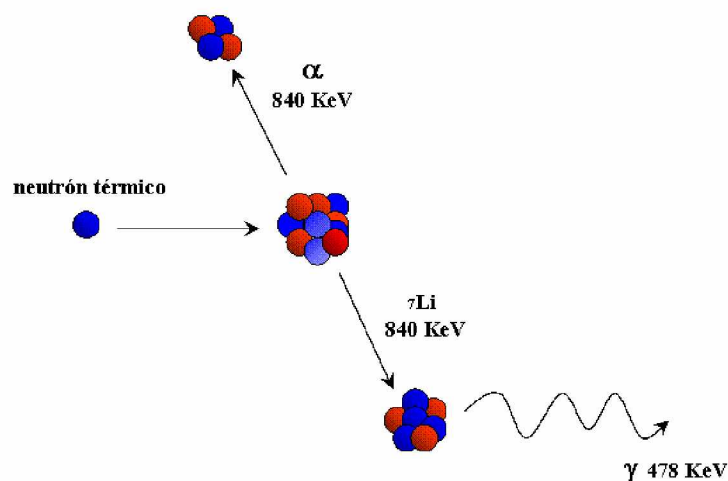


Figura 1-1 Reacción de captura neutrónica. El neutrón térmico es capturado por el átomo de ^{10}B , que alcanza el estado excitado ^{11}B y decae, casi instantáneamente, en una partícula alfa y un núcleo de ^7Li .

1.3 Aplicaciones clínicas

Las primeras experiencias clínicas se realizaron a partir de 1951 en el Brookhaven National Laboratory (BNL) y de 1959 en el Massachusset Institute of Technology (MIT), en pacientes con glioblastoma Multiforme (GBM)^d. Esta primera fase se finalizó en 1961 como consecuencia de los resultados desalentadores, compatibles con los de la radioterapia convencional donde la sobrevida media no superaba los 180 días. En estos experimentos el boro era vehiculado principalmente por Borax (ácido bórico), con una concentración en el tejido tumoral cercana a 2 veces la concentración en tejido sano. Por otra parte, el haz de neutrones era de energía térmica con una colimación apenas más amplia que la zona tumoral.

Una nueva fase experimental se inició en 1967. En este segundo periodo surgió en el plano internacional una discusión sobre la capacidad de los compuestos borados utilizados para transportar el boro al espacio intracelular. Esta cuestión se superó con el estudio experimental de dos compuestos de bajo peso molecular, el primero [(L)-4-dihidroxiborilfenilalanina] llamado BPA y el segundo, [sodio mercaptoundercahidro-*closo*-dodecarbonato] denominado BSH. Estos compuestos, identificados como la segunda generación de compuestos borados, mostraron una muy baja toxicidad y mayor persistencia en el tumor. Además, alcanzaron relaciones de concentración tumor/cerebro y tumor/sangre

^d Tumor más común y más maligno entre las neoplasias de la glía. La sobrevida actual no supera los 14 meses.

mayores a 1. De esta manera, el BSH y BPA enriquecidos con ^{10}B y complejizados con fructosa, para mejorar su solubilidad en agua, se volvieron los compuestos portadores de boro utilizados clínicamente en el mundo. En el periodo comprendido entre 1967 – 1995, se realizaron estudios clínicos con BPA y BSH en concentraciones hasta 250 mg/Kg de peso corpóreo, y la terapia quedó mayormente dedicada al tratamiento de GBM y melanoma cutáneo. En este periodo, solamente en Japón, se trataron 152 pacientes con tumores de cerebro por parte de diversos grupos de investigación en 5 reactores nucleares, principalmente por el Dr. Hiroshi Hatanaka ^[8,9]. Asimismo, en Japón y utilizando BPA, el Dr. Y. Mishima inicia en 1985 los tratamientos de BNCT en melanomas cutáneos con un haz de neutrones térmicos del reactor de Kioto, logrando un 75% de curación completa en un total de 24 pacientes^[10]. Los resultados alentadores de estas experiencias clínicas propulsaron una tercera etapa de BNCT con la generación de nuevos protocolos clínicos en el mundo.

En 1994 una nueva experiencia clínica se inició en el BNL, siendo la primera vez que haces de neutrones epitérmicos eran usados para tratar pacientes^[11,12]. Esta novedad permitió alcanzar una mejor penetración para el tratamiento de tumores no superficiales, reduciendo la dosis en piel y aumentando la dosis al volumen tumoral por efecto de la termalización de los neutrones incidentes. En este mismo año un nuevo ensayo clínico para el tratamiento de melanoma cutáneo comenzó en el MIT seguido en 1996 por ensayos para GBM.

En 1997 un programa clínico similar para el tratamiento de tumores cerebrales se gestó en el reactor de alto flujo (High Flux Reactor, HFR) de Petten, en Holanda, en colaboración con los hospitales universitarios de Amsterdam y Essen (Alemania). Proyectos similares se iniciaron en 1999 y 2000 en Suiza, Suecia, Republica Checa y Finlandia.

En 2001 una nueva modalidad de tratamiento se desarrolló en la Universidad de Pavia (Italia) con el fin de tratar pacientes portadores de múltiple metástasis hepáticas de carcinoma primario de colon ^[13]. El método novel propuesto consiste en la irradiación del órgano explantado previamente infundido con el compuesto borado en la columna térmica de un reactor y la subsecuente reimplantación de dicho órgano en el paciente. Este desarrollo abrió un nuevo campo de aplicación para el BNCT en el tratamiento de tumores diseminados en órganos vitales^e.

^e Este tema se abordará nuevamente en los capítulos siguientes.

Los tumores de cabeza y cuello se agregaron al espectro de casos a tratar en Finlandia a partir de 2003 con resultados más que alentadores, tratándose más de 200 pacientes en 10 años ^[14,15].

En Argentina los ensayos clínicos comenzaron en 2003, en la CNEA, con un protocolo fase I/II para el tratamiento de melanoma cutáneo en extremidades. Esta investigación clínica es llevada a cabo en colaboración con el Instituto de Oncología “Ángel Roffo”^[16,17].

Las mejoras, principalmente en los haces de neutrones disponibles, y los resultados obtenidos, dieron lugar al estudio y aplicación de BNCT en diversas localizaciones tumorales, como ser, cáncer oral, cáncer hepatocelular^[18], mesotelioma^[19] y recurrencias de cáncer de pulmón^[20], principalmente en Japón.

Más recientemente en 2010, la Universidad Nacional de Tsing Hua y el Taipei Veterans General Hospital (Taiwán) iniciaron un protocolo fase I/II para tratamientos de tumores recurrentes de cabeza y cuello con BNCT en el reactor experimental THOR. Desde la fecha se han realizado más de 30 tratamientos y se continúa reclutando pacientes^[21].

En la actualidad^f, muchos de los proyectos clínicos en el mundo han concluido los protocolos propuestos, siendo los protocolos clínicos en Japón y Taiwán los que se encuentran tratando pacientes regularmente. Los proyectos de Finlandia, Italia y Gran Bretaña están en una fase de migración hacia la AB-BNCT (del inglés Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy).

En Argentina, si bien en ensayo clínico se encuentra vigente, los tratamientos se vieron interrumpidos luego de que nuestro país participara en el programa de disminución de enriquecimiento de Uranio del Departamento de Energía de Estados Unidos y se produjese, consecuentemente, la parada del reactor de investigación RA-6 (Centro Atómico Bariloche) provisto de una sala de irradiación específica para BNCT. Las tareas asociadas a esta facilidad y los requerimientos necesarios para reiniciar los tratamientos clínicos ya fueron concluidos. Se proyecta retomar con el ensayo clínico en 2015 y así completar el número de pacientes propuesto en el protocolo de investigación de la fase I/II (30) para luego avanzar a la siguiente fase. Asimismo, en nuestro país se está trabajando arduamente para finalizar la construcción de un acelerador de partículas para BNCT y su aplicación como complemento a las facilidades existentes del reactor RA-6 (Centro Atómico Bariloche) y RA-3 (Centro Atómico Ezeiza).

^f Marzo de 2015.

1.4 Dosimetría Clínica y Planificación de Tratamientos

La reacción de captura neutrónica $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ ocurre para neutrones en el rango de energía térmico (es decir, $E_n < 0,5 \text{ eV}$). En BNCT se utilizan comúnmente dos tipos de haces de irradiación^s, denominados haces térmicos y epitérmicos (neutrones con energía $0,5 \text{ eV} < E_n < 10 \text{ keV}$).

Los neutrones térmicos en tejido se atenúan exponencialmente en función de la profundidad principalmente por la captura en el hidrógeno presente en el medio. Considerando que la intensidad de flujo neutrónico determina la cantidad de dosis producto de la reacción de captura $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$, en condiciones de distribución uniforme del compuesto borado, la efectividad terapéutica del haz térmico se ve limitada al tratamiento de lesiones superficiales. Ejemplo de esto son la aplicación de haces térmicos al tratamiento de melanoma^[10] y glioblastoma con craneotomía^[9].

A diferencia de los haces térmicos, un haz epitérmico en el tejido alcanza un flujo máximo de neutrones térmicos a una profundidad de 2-3 cm, valor que varía directamente con la energía media del haz. Este comportamiento hace que estos haces epitérmicos resulten adecuados para el tratamiento de lesiones no superficiales y profundas. En particular, desde la incorporación de los haces epitérmicos se ha establecido que el incremento en la energía media del haz era el factor preponderante, y directamente proporcional, para lograr el tratamiento exitoso de lesiones profundas^[22].

El campo radiante producido en el tejido durante BNCT consiste en una mezcla de diferentes componentes, cada una con LET característico diferente.

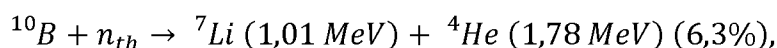
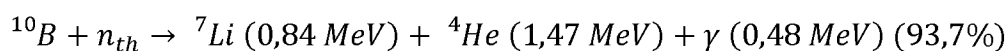
Los productos de alto LET resultantes de la reacción $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ no son los únicos presentes en el tejido luego de una irradiación con neutrones. La interacción del haz con los núcleos de los elementos constituyentes del tejido, ya sea sano o tumoral, da lugar a una dosis de fondo, no específica, compuesta de radiación de alto y bajo LET.

Para la planificación del tratamiento y la dosimetría es necesario tener en cuenta la combinación de las diferentes radiaciones presentes en el campo radiante. En BNCT, las contribuciones a la dosis total se dividen en 4 componentes primarias y, generalmente, se

^s Suele definirse un tercer tipo de haz, denominado mixto o haz hipertérmico, como aquel que combina tanto neutrones térmicos como epitérmicos. Este tipo de haz se encuentra en la facilidad de tratamientos clínicos del reactor RA-6 del Centro Atómico Bariloche, y fue específicamente diseñado para el tratamiento mediante BNCT de lesiones hasta 2 cm de profundidad, propias del melanoma cutáneo. Asimismo, el haz del reactor JRR4 (Tokio, Japón) presentaba una modalidad de haz mixto, con características hipertérmicas, utilizado para el tratamiento de melanoma y tumores de cabeza y cuello.

las denomina de acuerdo a su fuente de origen como: dosis boro, dosis térmica, dosis rápida, y dosis fotón.

Como se mencionó previamente, la dosis boro corresponde a la componente que resulta de la interacción de los neutrones térmicos con los átomos de ^{10}B presentes en el tejido. La reacción de captura neutrónica $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ libera una energía promedio de 2,34 MeV, vía las ramas:



en donde el 6,3% de las reacciones el ^7Li queda en su estado fundamental y el 93,7% en su primer estado excitado. El ^7Li excitado a su vez decae a su estado fundamental ($T_{1/2} \sim 10^{-13}$ s) emitiendo un fotón de 0,48 MeV.

En ambos casos, los productos de la reacción son altamente ionizantes con LET iniciales entre 180 y 370 keV/ μm en tejido. Los productos combinados pierden su energía en una distancia promedio de 12 μm , lo que resulta comparable al diámetro de la mayoría de las células en los mamíferos.

La elevada sección eficaz de captura, 3839 barns a 0,0253 eV, y la abundancia isotópica natural, 19,8%, hacen del ^{10}B una opción de preferencia para la NCT frente a otros isótopos. Más aún, si consideramos el rango de los productos de reacción y la posibilidad de obtener ^{10}B enriquecido por arriba del 90%.

Si nos enfocamos en las componentes de la dosis de fondo, la dosis térmica proviene principalmente de la reacción de captura $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$, con una sección eficaz de captura de 1,84 b, que libera un protón de alto LET con una energía de 580 keV. Por otra parte, la presencia de neutrones de alta energía en el haz (neutrones rápidos, $E_n > 10$ keV) produce protones de retroceso (proton recoil, en inglés) como resultado de colisiones elásticas $^1\text{H}(n, n)^1\text{H}$, con los núcleos de hidrógeno presentes en el tejido. Los protones resultantes de esta reacción tienen una energía promedio similar a los protones de la reacción de captura en nitrógeno. El retroceso de otros núcleos pesados – como ser ^{12}C , ^{16}O y ^{31}P – también contribuyen a la dosis rápida pero en menor medida que los protones de retroceso.

Por último, la dosis fotón se origina a partir de dos fuentes: fotones producidos en el dispositivo generador de neutrones (reactor o acelerador), y fotones de 2,2 MeV producidos principalmente por la captura de neutrones térmicos en hidrogeno presente en el tejido,

$^1\text{H}(n, \gamma) ^2\text{H}$, con una sección eficaz de captura de $0,33 \text{ b}^{[23]}$. A estas contribuciones se las denomina dosis fotón estructural y dosis fotón inducida según su origen, respectivamente.

Las componentes de dosis con diferente LET producen diferentes grados de daño biológico en los tejidos involucrados en el campo de tratamiento. Debido a la alta densidad de ionización que genera la radiación de alto LET en su camino, el daño que produce por unidad de dosis absorbida es mayor que aquel generado por radiaciones de bajo LET.

La dosis total entregada a un determinado tejido en BNCT se suele expresar en términos de radiación de una única componente (radiación con fotones de alta energía) en unidades de dosis fotón equivalente. De esta forma, cada componente de dosis de alto LET (dosis absorbida, en Gy) se multiplica por un factor de efectividad biológica determinado experimentalmente. Para las componentes de dosis no boro (dosis térmica y dosis rápida) estos factores se conocen como efectividad biológica relativa (Relative Biological Effectiveness, RBE) y se definen como la relación entre la dosis de una radiación de referencia^h y la dosis de la radiación de interés que produce el mismo efecto biológico en un sistema. Para el caso de la dosis boro, el factor de efectividad biológica se denomina efectividad biológica del compuesto (Compound Biological Effectiveness, CBE) ya que no solo depende del LET de los productos de la reacción sino también de las variaciones en la micro-bio-distribución del compuesto borado en los diferentes tejidos. Esto finalmente lleva a que la dosis total fotón equivalente en BNCT se exprese como la suma de las dosis absorbidas de las distintas componentes pesadas por su efectividad biológica, siendo la unidad resultante el Gray-Equivalente (Gy-Eq) o RBE Gy.

La complejidad en el transporte de los diferentes tipos de radiación presentes en el campo de dosis BNCT hacen a los cálculos dosimétricos requeridos más complicados que en el caso de la radioterapia con fotones de alta energía. En este último caso, los cálculos dosimétricos pueden realizarse en base a modelos determinísticos (por ejemplo, pencil beam) o semi-determinísticos (por ejemplo, convolución - sustitución), ajustados a cada equipo radiante mediante factores determinados experimentalmente en fantomaⁱ de agua. En BNCT, los campos de radiación complejos demandan el uso de métodos de transporte

^h Generalmente se consideran fotones de una fuente de Cobalto-60 como radiación de referencia.

ⁱ Artilugio, aparato o elemento utilizado para la calibración de dispositivos médicos/tecnológicos y que contiene, en su interior, elementos de características similares a los del organismo.

estocásticos (Monte Carlo, MC) y, por consiguiente, los sistemas de planificación de tratamiento (Treatment Planning System, TPS) aplicados a la clínica cuentan con algoritmos MC dedicados o utilizan algoritmos externos, como ser el código Monte Carlo N-Particle (MCNP)^[24] o PHITS^[25].

En la actualidad existen diversos planificadores de tratamientos específicos para BNCT con aplicación clínica, que analizaremos con más detalle en el Capítulo 2; éstos son el SERA, Nigg et al. (1999)^[26], NCTPlan, González et al. (2002)^[27], JCDS, Kumada et al. (2004)^[28], y THORplan, Li et al. (2009)^[29]. Los diferentes conceptos y estrategias aplicados por estos TPS están dados por los recursos disponibles y el interés clínico específico de cada desarrollador al momento de su concepción.

1.5 Objetivos

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro es una modalidad de radioterapia que permite entregar la dosis de tratamiento a las lesiones tumorales en forma selectiva. A su vez, el campo de radiación actúa en diferentes escalas de longitud gracias a la combinación de radiación de alto y bajo LET permitiendo que esta delimitación del volumen tumoral se realice a nivel macro y microscópico. Estas particularidades del BNCT la hacen una modalidad prometedora para el tratamiento de tumores de pulmón que no poseen una terapia curativa efectiva o bien, no cumplen los criterios de inclusión en las modalidades de referencia actuales. Esta tesis tiene como objetivo contribuir al conocimiento del tratamiento de cáncer de pulmón mediante BNCT, presentando diferentes desarrollos teóricos y aplicados, necesarios para la realización de una dosimetría y planificación de tratamiento certera y efectiva en el ámbito de la práctica clínica.

1.6 Organización de la tesis

Este trabajo está organizado de la siguiente forma. El Capítulo 2 repasa los conceptos sobre dosimetría computacional y transporte de radiación por el método Monte Carlo describiendo los principios asociados. Asimismo, los sistemas de planificación de tratamiento utilizados clínicamente en BNCT y sus principales características son presentados y analizados en este capítulo.

En el Capítulo 3 se presenta la facilidad de irradiación central de la columna térmica (FCCT) del reactor RA-3, considerando sus características constructivas y dosimétricas. El modelo Monte Carlo para MCNP desarrollado como parte de esta tesis se describe en detalle considerando las ventajas y limitaciones del mismo. Finalmente, se presentan las validaciones experimentales del modelo según diversos protocolos realizados a lo largo de 5 años.

El nuevo método de voxelización dinámico MultiCell desarrollado como parte del presente trabajo se describe en el Capítulo 4. Además, las verificaciones sobre la precisión geométrica del algoritmo en conjunto con las ventajas asociadas a su uso clínico son discutidas. Este capítulo presenta también los estudios realizados sobre la precisión y limitaciones en las unidades de cálculo empleadas en la clínica, junto con los algoritmos determinísticos implementados y desarrollados en este trabajo, y las recomendaciones para la optimización de las mismas sin detrimento del proceso de dosimetría computacional y planificación de tratamientos.

El Capítulo 5 analiza los métodos de evaluación y optimización aplicados a los planes de tratamiento. Particularmente se presenta la optimización del tratamiento al considerar la cinética de concentración del compuesto borado en los órganos de interés. Asimismo, se introduce el desarrollo de un modelo de probabilidad de control tumoral (Tumor Control Probability, *TCP*) específico para cáncer de pulmón en tratamientos hipofraccionados (como es el caso de BNCT) y su validación teórica a partir de resultados clínicos.

El Capítulo 6 detalla el estudio de factibilidad de la aplicación de BNCT al tratamiento de cáncer de pulmón utilizando las herramientas y conceptos introducidos en esta tesis. Teniendo en cuenta que la aplicación de una nueva técnica terapéutica requiere el cumplimiento de numerosos pasos, las consideraciones específicas en cuanto a las fuentes de neutrones requeridas, la dosimetría computacional y los planes de tratamientos para alcanzar un resultado óptimo, son discutidas en detalle. En la primera parte se describen los conceptos y consideraciones necesarios para la aplicación del protocolo de tratamiento *ex situ* a los tumores metastásicos difusos en la FCCT del reactor RA-3. Los resultados dosimétricos del tratamiento son discutidos y comparados en referencia a los tratamientos actualmente disponibles.

El séptimo capítulo se desprende de los resultados altamente promisorios obtenidos para el tratamiento *ex – situ*, y se centra en la factibilidad de aplicación del protocolo de tratamiento *in – situ*, tanto a, tumores de pulmón metastasicamente difusos como, por completitud a, localizados sin terapia completamente definida. Esta aplicación se estudia en función a fuentes de neutrones clínicas actualmente existentes (o en construcción), especificando las características óptimas en la planificación del tratamiento radiante y la fuente de neutrones requerida.

Las conclusiones y el trabajo futuro son presentados en el Capítulo 8.

2 Cálculo MCNP y Dosimetría Computacional

El programa MCNP (Monte Carlo N-Particles), desarrollado en la década del '60 por el Laboratorio de Los Álamos (Estados Unidos), es un entorno de simulación numérica de transporte de partículas que se utiliza en el ámbito de la física de reactores y, más recientemente, en física de partículas aplicada a la medicina. MCNP permite el transporte de electrones, neutrones y fotones, ya sea de manera independiente o acoplada, sobre la materia en el espacio tridimensional. El código se basa en el método Monte Carlo que, en contraste con los métodos determinísticos, no resuelve ecuaciones definidas sino que obtiene resultados sobre estimadores puntuales promedio (aspectos específicos, comúnmente llamados tallies) a partir de la simulación de partículas individuales. El comportamiento promedio de las partículas en el sistema es inferido a partir del comportamiento promedio de las partículas simuladas^[24].

En el presente capítulo se resumen algunos aspectos generales y otros específicos vinculados al cálculo con MCNP utilizado en la presente tesis. La primera sección compila del manual para MCNP las variables fundamentales utilizadas, intentando dar una descripción simplificada que permita a cualquier lector entender la metodología empleada. En la segunda sección se describe el concepto de reducción de varianza disponible en MCNP y específicamente la técnica de “ventanas de peso” utilizada para el modelado del reactor RA-3 en MCNP. Por último, la tercera sección muestra los diversos sistemas de planificación de tratamiento aplicados en BNCT, sus diferencias conceptuales, ventajas y limitaciones.

2.1 Aspectos Generales de MCNP

MCNP es un código basado en el método Monte Carlo, un método numérico que puede ser usado para representar teóricamente procesos estadísticos como la interacción de las partículas nucleares con la materia. En el transporte de partículas, el método Monte Carlo es un experimento teórico que consiste en seguir cada una de muchas partículas a lo largo de su vida, desde su creación hasta su muerte (absorción, escape, etc.). La probabilidad individual involucrada en cada proceso es simulada secuencialmente, siendo el proceso de muestreo estadístico una selección de números aleatorios.

^j El resultado promedio se infiere a partir de la aplicación del Teorema Central del Límite.

El funcionamiento de MCNP se basa en la descripción geométrica y material de una región tridimensional del espacio, donde una fuente de radiación es definida por el usuario. De acuerdo a esta información, y a partir de la extensa biblioteca de secciones eficaces con que cuenta, MCNP recrea la interacción de cada partícula con la materia a través del espacio considerando la probabilidad de interacción propia de cada material involucrado en cada paso.

Cada evento es gobernado por una distribución de probabilidad que se muestrea con el fin de determinar el resultado de la partícula en cada paso de su vida.

La versatilidad del código MCNP permite abordar situaciones de alta complejidad a partir de un archivo de entrada, comúnmente llamado *input file*^k, que sigue un formato de escritura predefinido por medio de tarjetas de datos específicas.

2.1.1 Descripción de la geometría

La descripción del espacio se realiza mediante la intersección, unión o complemento de superficies geométricas para formar las regiones espaciales que se denominan *celdas*, y son las estructuras físicas que intervienen en la simulación. Existen dos modalidades de descripción de celdas a mencionar: las operaciones de conjuntos entre semiespacios definidos por superficies y las celdas generadas por *lattices* (estructuras periódicas, basadas en la repetición espacial de una celda unidad, de manera análoga a las estructuras cristalinas en un sólido).

Las operaciones entre superficies son el método más sencillo de definir una celda; la sentencia de descripción comienza con un número que identificará a la celda a lo largo de toda la descripción de datos, seguido por el número del material que la compone y su densidad. Por último, se denota una secuencia de números que identifican a las superficies analíticas definidas en el bloque correspondiente y las relaciones que definen la región en cuestión.

La forma alternativa de definir el “material” que ocupa una celda regular que se repite en el espacio se denomina *lattice*. Para entender este método es necesario introducir el concepto de *universo* en MCNP. Un *universo* es un escenario tridimensional idéntico al

^k Archivo de texto plano, escrito en un lenguaje de convenciones propio del código MCNP muy similar al *Fortran 77*.

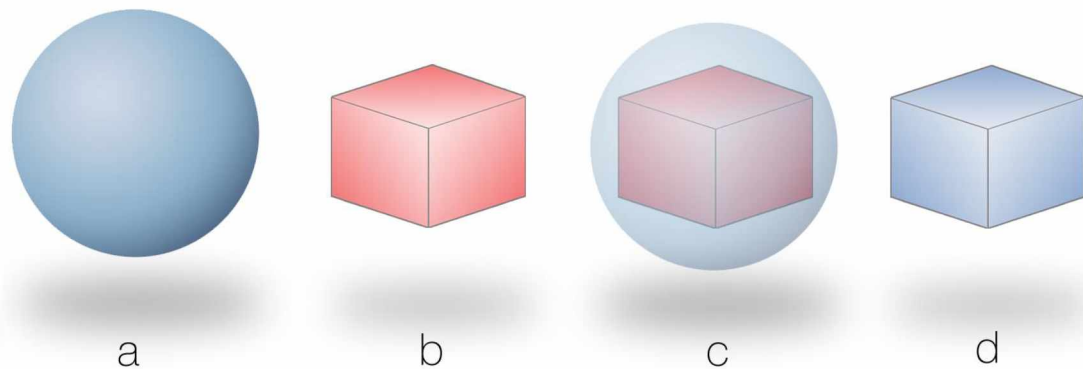


Figura 2-1 Definición de un cubo utilizando universos. Definimos el universo con el material deseado (a), luego definimos la geometría de interés a llenar (b) y le asignamos el llenado (*FILL*) con el universo de deseado (*U*) obteniendo la geometría de interés con el material deseado (d).

escenario donde se describen las geometrías de la simulación pero que queda exento de la simulación a menos que en el escenario principal se definan celdas que actúen como ventanas hacia el universo alternativo.

Para que una celda actúe como ventana al universo alternativo desde el escenario de simulación original, el material y la densidad de la celda se remplazan por un cero¹ y se agrega una etiqueta de llenado (*FILL*) indicando el número de universo que pasará a conformar parte del escenario original a través de la celda elegida.

A modo de ejemplo, definamos una celda esférica compuesta de agua (Figura 2-1. a), cuya densidad es 1 g/cm^3 . Por otro lado definimos una celda cúbica sin indicar su material (Figura 2-1. b). A la celda cúbica le agregamos la etiqueta de llenado indicando la esfera de agua (Figura 2-1. c). El resultado es la celda cúbica original pero ahora compuesta de agua (Figura 2-1. d).

Esta estrategia de definición es muy útil a la hora de definir celdas que se repiten espacialmente o celdas compuestas de otras celdas.

La *lattice* (red periódica) es una estructura de subunidades hexaédricas o de prismas hexagonales, idénticos, consecutivos y regulares, que pueden ser ocupadas con distintos universos. Para definir una *lattice*, primero se deben definir el volumen de la subunidad y el tipo de estructura de la misma. Por último, se define la composición para cada subunidad con la etiqueta *FILL* indicando el número de universo a asignar en cada caso.

¹ En MCNP el valor cero en el material y densidad de una celda indica vacío (VOID).

2.1.2 Descripción de los materiales

El material se define en términos de las fracciones relativas de los elementos y/o nucleidos que lo componen. Cada material se define a través de una tarjeta *ZAID* de la forma *ZZZAAA.mmc*. Esta nomenclatura representa el número atómico (*Z*) y la masa atómica (*A*) del material, con el agregado de la identificación de la librería (*n*) y la clase de dato (*c*) específica a utilizar. Gran parte de los datos nucleares son distribuidos junto con el código por lo que éstos son extensamente usados en todo el mundo. MCNP posee una gran variedad de librerías de secciones eficaces y utiliza para neutrones secciones eficaces evaluadas tales como ENDF/B-VII.1 ampliándose los isótopos disponibles. Asimismo, MCNP permite tener en cuenta el movimiento térmico de los átomos para el transporte de las partículas. Basado en la aproximación de gas libre el tratamiento térmico ($S(\alpha; \beta)$) se incluye a partir de tablas cuyas tarjetas se asocian a cada tarjeta *ZAID* que describe el material en cuestión. Generalmente la tabla térmica provee datos para una componente del material, por ejemplo, hidrógeno en agua liviana (ltwr.60t). Finalmente para fotones, el código – en su versión 5 - tiene en cuenta la dispersión coherente e incoherente, la posibilidad de emisión fluorescente luego de una absorción fotoeléctrica, absorción en producción de pares con emisión local de radiación de aniquilación y bremsstrahlung y, para el transporte de electrones, incluye positrones, rayos X y bremsstrahlung.

Los diferentes tejidos son descriptos en MCNP a partir de su composición elemental. Para esto los materiales primarios usados en el transporte de partículas son tomados de los reportes 44 y 46 de la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (International Commission on Radiation Units, ICRU)^[30] o de estudios específicos, según sea necesario.

2.1.3 Descripción de la fuente de partículas

MCNP es capaz de manejar cuatro tipos de fuente de partículas: una fuente general (denominada *sdef*), una fuente de superficie traza por traza (o fuente *Track by Track*), una fuente de criticidad (identificada como *kcode*), y una fuente por defecto (user-supplied source) si el usuario no define alguno de los tipos anteriores.

La fuente de partículas *sdef* se describe a partir de coordenadas, superficies o celdas de origen, sobre las cuales se definen las distribuciones de probabilidad asociadas a las

características de la radiación, como ser energía, distribución angular, dirección inicial de vuelo, etc.). Esta descripción analítica de la fuente de partículas permite la generación de un único tipo de partícula a la vez.

Por otro lado, el modo *Track by Track* permite utilizar una fuente obtenida a partir de una simulación previa, donde se genera el registro de las propiedades de todas las partículas que atraviesan una superficie de interés en un archivo externo. Este archivo externo (la fuente *Track by Track*) es llamado mediante una tarjeta de lectura (Surface Source Read card, *SSR*) en simulaciones posteriores, pasando a ser ahora la fuente de partículas. Esta modalidad de definición es muy útil para la planificación de tratamientos ya que, siempre que se realice correctamente, permite reducir significativamente el tiempo de cálculo requerido con iguales resultados dosimétricos, al evitar el transporte de partículas en regiones no relevantes para el tratamiento.

MCNP puede ser usado para calcular la constante de multiplicación de neutrones (k_{eff}) de un reactor y así evaluar la criticidad^m del mismo. k_{eff} es la relación entre el número de neutrones en generaciones sucesivas con respecto a los generados en el primer proceso de fisión. Para simular un problema de criticidad, se requiere una fuente *kcode* con una distribución espacial de fisión inicialⁿ. Esta tarjeta específica a MCNP que se usará una fuente de criticidad para determinar el k_{eff} . Si el caso a simular es un reactor nuclear, como en el caso de esta tesis, el k_{eff} a partir de la simulación del núcleo resultará igual a uno (reactor en modo crítico) y se definirá la cantidad de ciclos a simular (generaciones) con el número de partículas iniciales en cada ciclo.

2.1.4 Descripción de los estimadores (tallies)

Las historias de las partículas generadas en la fuente son seguidas en geometrías arbitrarias, pudiendo el resultado de las trazas colectadas en dichas historias ser multiplicado por varias funciones de peso con el objetivo de estimar flujos u otras cantidades de interés, incluyendo las estimaciones de la incerteza en cada caso. Este procedimiento se denomina en MCNP como *TALLY* y permite especificar el tipo de información que se desea obtener del cálculo.

^m Capacidad de alcanzar la condición de crítico. Donde crítico se dice de las condiciones a partir de las cuales se inicia una reacción nuclear sostenida en cadena.

ⁿ La distribución inicial de los puntos de fisión se ingresa por medio de una fuente SDEF, una tarjeta KSRC o un archivo externo del tipo SRCTR. Es el análogo a la fuente de neutrones inicial requerida para arrancar un reactor nuclear.

Tabla 2-1 Descripción y nombre de los estimadores (*tallies*) disponibles en MCNP y utilizados en esta tesis. Se indica si son aplicables a neutrones (N), fotones (P) y/o electrones (E).

Nombre del Tally	Descripción	Unidad
F4 (N P E)	Flujo de partículas promedio sobre una celda	Partículas / cm ²
F6 (N P)	Deposición de energía promedio sobre una celda	MeV/g
*F8 (P E)	Deposición de energía en una celda	MeV

En particular en esta tesis se utilizaron 3 tipos de *tallies*, dependiendo la aplicación (Tabla 2-1), para obtener información sobre neutrones, fotones o electrones.

Estos 3 *tallies* llevan a resultados estadísticamente certeros a partir de diferentes mecanismos. El flujo de partículas promedio sobre una celda (*tally* F4) se calcula mediante la suma de la longitud de trazas normalizadas en el volumen de interés, este estimador resulta confiable ya que frecuentemente la cantidad de trazas en el volumen es mayor al número de colisiones. La deposición de energía promedio sobre una celda (*tally* F6) consiste en la estimación del flujo sobre el volumen – a partir de la longitud de trazas – multiplicado por la sección eficaz microscópica y la energía liberada por colisión. Este estimador considera que toda la energía transferida a electrones durante una colisión se deposita localmente.

El tercer *tally* de interés (*F8) es un estimador análogo a un detector físico, y a diferencia de los mencionados previamente no se basa en la longitud de trazas. El valor que se obtiene corresponde a la energía efectivamente depositada en el volumen de interés por cada partícula (historia). De esta manera, el estimador *F8 resulta, frente al estimador F6, en un valor más exacto de la energía depositada en el volumen como resultado de la interacción de los fotones y electrones. Si recordamos que es esperable que en un dado volumen el número de colisiones sea inferior a la cantidad de trazas, la cantidad de partículas iniciales requeridas para alcanzar resultados confiables en nuestra simulación al utilizar el *tally* *F8 será mayor que las requeridas con el *tally* F6.

Existe una alternativa a los *tallies* asociados a celdas geométricas, se trata de las *mesh* (mallas). Las *mesh*, a diferencia de los *tallies*, no están vinculadas con ninguna celda descrita en el problema, sino que en su definición se especifica estrictamente la región del espacio sobre la cual se desea obtener información.

Puede definirse una *mesh* matricial compuesta de subunidades hexaédricas o cilíndricas cubriendo regiones extensas de la geometría, siendo las dimensiones de dichas subunidades las que definirán la unidad de volumen sobre la que se obtendrá la información. Hasta la versión 1.6 de MCNP5 las *mesh* solo permiten estimar la longitud de traza promedio de partículas en cada subunidad.

Los *tallies* de MCNP pueden ser modificados por distintas tarjetas para obtener información derivada de, o subdividir en regiones de interés, las magnitudes primarias asociadas. En particular, la tarjeta “*En*” permite discriminar la información total obtenida en el *tally* en intervalos de energía establecidos por el usuario. Existen dos tarjetas, denominadas *DE* y *DF*, que permiten modelar una función dependiente de la energía, esto es una función continua de energía extraída de una tabla. La tarjeta *DF* permite modificar cualquier *tally* de flujo o corriente dependiente de la energía de la forma $\int \varphi(E)dE$ en $C \int R(E)\varphi(E)dE$, donde $R(E)$ es cualquier combinación de sumas y productos de cantidades dependientes de la energía conocidas por MCNP, y C es una constante de normalización.

2.1.5 Determinación de dosis para BNCT

En general los cálculos de dosis para BNCT en MCNP se realizan considerando que se satisface la condición de equilibrio electrónico de partículas cargadas (Charged Particles Equilibrium, CPE) en todo volumen de la geometría de interés. Esta aproximación permite estimar la dosis en un volumen a partir del valor KERMA°.

A medida que el volumen sobre el que se estima la dosis es reducido esta aproximación tiende a sobreestimar el valor de dosis absorbida real. Este efecto de sobreestimación se presenta también para el caso de fotones en las regiones de frontera entre dos interfaces de composición y/o densidad sustancialmente diferente.

Los factores KERMA usualmente utilizados en BNCT para neutrones se calculan a partir de los datos de KERMA del reporte 63 de ICRU y de las secciones eficaces y valores Q de reacciones de interés reportados en JENDL-3.2 ^[31,32]. Por otra parte, los coeficientes de absorción másica (μ_{en}/ρ) reportados por Hubbell y Seltzer^[33] se utilizan para los fotones.

° KERMA, Kinetic Energy Released in Mass, es el acrónimo en inglés de energía cinética liberada por unidad de masa y se corresponde con la suma de las energías cinéticas iniciales de las partículas cargadas puestas en movimiento por radiación indirectamente ionizante, generalmente fotones y neutrones.

En el caso del ^{10}B los factores KERMA son calculados utilizando la librería ENDF/B-VI para las reacciones de $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ y $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}^*$ que prevalecen en el rango de energías térmicas. Si bien existen otras reacciones que se presentan en el rango de los cientos de keV, el impacto de estas en la dosis boro total es despreciable.

Mediante el uso de la tarjeta *tally* correspondiente (*F4*) propiamente modificada por los factores KERMA, MCNP estima, bajo la hipótesis de la existencia de equilibrio electrónico de las partículas cargadas secundarias, la dosis absorbida resultante de la interacción de los neutrones térmicos y rápidos (dosis térmica y dosis rápida) en el volumen de interés que, multiplicadas por su correspondiente RBE, resultan en dosis fotón-equivalente.

En el caso particular de la dosis boro, la estimación MCNP se realiza por parte por millón (ppm), o microgramo por gramo ($\mu\text{g/g}$), de ^{10}B en tejido, y luego se multiplica por la concentración absoluta existente en el mismo. De forma equivalente al resto de las componentes de dosis, multiplicando la dosis absorbida por su correspondiente CBE se obtiene la dosis boro fotón-equivalente.

2.1.6 Numero de partículas e incerteza estadística

El *número de historias simuladas* o *número de partículas fuente* está asociado a la precisión de la simulación. La incerteza en la simulación MC es el desvío estándar relativo de la estimación media (σ_t), y está dado por

$$\sigma_t = \frac{\sigma}{\mu\sqrt{N}}, \quad \text{Ec. 2.1}$$

donde σ^2 es la varianza de cada historia, N el número de historias simuladas y μ el valor medio del estimador. MCNP realiza además un análisis estadístico sobre cada *tally* mediante 10 indicadores estadísticos^p.

Aumentar el número de partículas disminuye la incerteza asociada al estimador a costo de aumentar el tiempo de cálculo, en algunas situaciones de manera considerable. Para minimizar este tiempo de cálculo MCNP permite la paralelización de los procesos en varios hilos de cálculo. De esta forma el número total de historias simuladas se divide entre los diferentes hilos (procesos esclavos) y éstos son realizados en simultáneo. Al finalizar todos

^p El análisis de la precisión de los estimadores en MCNP se detalla a partir de la página 2-108 del Manual de MCNP5. Algunos indicadores analizados son: comportamiento de la media, error relativo, varianza de la varianza, pendiente de Pareto para la función de densidad de probabilidad en cada historia.

los procesos la información es reunida en un único proceso maestro que realiza el análisis y devuelve el resultado final al usuario.

El problema de transporte acoplado realizado en esta tesis con MCNP5 involucró una serie de simulaciones con un mínimo de 4000 ciclos con 5000 partículas cada uno, en el caso del modelo MCNP del reactor RA-3, y 10^8 partículas en la planificación de tratamientos con otras fuentes. En estas condiciones la convergencia de los resultados se obtuvo con errores estadísticos relativos del orden del 1% para flujo y del 5% o menor para la dosis. El criterio se mantuvo en todas las simulaciones realizadas en la presente tesis.

Cabe aclarar que las incertezas estadísticas son las únicas reportadas en la presente tesis ya que no han sido considerados los errores asociados a la distribución del boro en los tejidos o los factores RBE y CBE usados.

El tiempo de cálculo en cada simulación varió a lo largo del desarrollo de esta tesis del orden de la semana a la decena de minutos dependiendo del caso. Notar que a lo largo del desarrollo del presente trabajo se han incorporado nuevas computadoras de cálculo e implementado nuevas técnicas de reducción de varianza o fuentes de superficie.

Al día de la fecha el grupo de Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos del Proyecto BNCT cuenta con 6 computadoras Intel Core I7®, capaces de manejar 4 procesos cada una, y un servidor AMD Xeon, capaz de manejar 8 procesos. Completamente integradas, estas computadoras permiten el cálculo en paralelo con un máximo de 28 procesos en simultáneo, todos bajo el sistema operativo Windows®.

2.1.7 Técnicas de Reducción de varianza: “Ventanas de peso” (Weight Windows en inglés)

Como se desprende de la Ec. 2.1, a fin de disminuir la incerteza asociada a un estimador o *tally*, uno debe disminuir la varianza de cada historia (σ) y/o aumentar el número de partículas simuladas (N). Sin embargo, para un tiempo fijo de cálculo, un aumento en el número N de partículas genera un aumento en σ y una disminución en σ disminuye N haciendo imposible disminuir la incerteza asociada sin incrementar el tiempo de cálculo asociado.

Esta situación puede ser resuelta mediante lo que se conoce como técnicas de reducción de varianza, donde estos métodos utilizan esquemas de “*pesado*” para producir el mismo

resultado que el proceso natural de transporte, pero con una varianza computacional menor que la resultante del transporte natural.

Para comprender el concepto de *peso* en MCNP consideremos la opción de simular solamente el transporte físicamente exacto, entonces cada partícula en MCNP representaría una partícula física y tendría un *peso* unitario, o en otras palabras, una contribución relativa al resultado final igual a uno. Sin embargo, para aumentar la eficiencia computacional, MCNP nos permite simular el transporte de manera físicamente “no exacta”. De esta manera, una única partícula puede representar a w partículas emitidas por la fuente, donde este número w es, ahora, el *peso* inicial de la partícula. Claramente si hubiese w partículas cada una tendría un camino aleatorio diferente, mientras que las w partículas en MCNP comparten el mismo camino aleatorio haciendo de esta una simulación no-exacta. Sin embargo, el numero verdadero de partículas es preservado por MCNP en término de promedios estadísticos y por lo tanto, en el límite de grandes números de partículas emitidas por la fuente, el valor medio simulado en forma no-exacta produce el mismo resultado que la simulación físicamente exacta con un costo computacional asociado menor.

Estas técnicas no-exactas nos permiten, mediante mecanismos de creación y destrucción de partículas, reducir la varianza del estimador (σ_t) a partir de la disminución de la varianza de cada historia (σ) sin generar un aumento significativo de N y viceversa.

La técnica de reducción de varianza más comúnmente usada es la división y ruleta rusa (splitting/ russian roulette) que busca pasar el mayor tiempo de cálculo en las zonas de interés para obtener el estimador. El principio de esta técnica consiste en asignar a las celdas definidas en el modelo una serie de importancias (I_j) de forma que cuando una traza^q atraviesa la interfaz entre una celda m hacia otra n se calcula $d = I_n/I_m$ para luego tomar una de las siguientes decisiones: (a) si $d=1$ se continua el transporte, (b) si $d<1$ se hace ruleta rusa para definir si continua el transporte y (c) si $d>1$ se divide la traza en d trazas y se continua el transporte.

Para determinar el conjunto de importancias se realiza una primera simulación con importancia unitaria en todas las celdas con el fin de obtener la cantidad de trazas entrantes

^q Cuando una partícula sale de la fuente, una traza de la partícula es creada. Si esta traza se divide por algún proceso físico, una segunda traza es creada y pasan a existir 2 trazas a partir de la partícula original, cada una con la mitad del peso original.

en cada una de ellas. Luego se define cada valor I_j como el valor por el cual debería ser multiplicada cada cantidad para mantener constante el número de trazas entrantes en celdas sucesivas. Estas importancias deben a su vez cumplir criterios de incremento/decremento de forma de no alterar la convergencia del cálculo.

Esta técnica, sencilla en principio y simple de implementar, suele generar inconvenientes cuando las geometrías tridimensionales son complejas ya que las importancias son siempre atribuidas a las celdas del modelo, donde obtener un mapeo de importancias mientras se cumplen con las condiciones de incremento/decremento suele resultar en un problema excesivamente complejo. A su vez esta técnica no hace ninguna consideración acerca del *peso* que posee la traza y suele tener problemas cuando las dependencias angulares son fuertes.

Existe otra técnica que, aunque más compleja, resulta más potente. Dicha técnica se basa en el uso de *ventanas de peso* (Weight Windows, en inglés). Este método consiste en un proceso de ruleta rusa y división tanto a nivel geométrico como energético, donde el usuario define “límites de peso” para cada traza en un mallado superpuesto^r al problema. El método para determinar el conjunto de valores de la ventana de peso suele ser un proceso iterativo que incluye una serie de simulaciones hasta alcanzar una figura de mérito ($FOM = 1/\sigma^2 t$) adecuada. Existe en MCNP un generador automático para los valores de la ventana de pesos que resulta útil para alcanzar valores óptimos. Sin embargo, es siempre necesario como primera medida un ajuste iterativo de los valores por parte del usuario para alcanzar la convergencia del generador automático.

Las principales diferencias entre este método y la técnica de importancias consisten en:

- La posibilidad de contar con una dependencia espacial y energética.
- Las ventanas de peso analizan el peso de la traza antes de decidir qué acción tomar, la técnica de importancias toma acciones sin considerar dicho peso.
- La técnica de importancias trabaja con relaciones entre celdas contiguas, mientras que la ventana de pesos trabaja con límites de peso absoluto de las trazas. Esto último permite controlar fluctuaciones del resultado imponiendo que las trazas sean consideradas por debajo de cierto peso.

^r El mallado puede estar superpuesto virtualmente al problema, siguiendo el mismo principio de las *mesh* mencionadas previamente, o bien puede tratarse de una malla asignada sobre cada celda real que conforma la geometría.

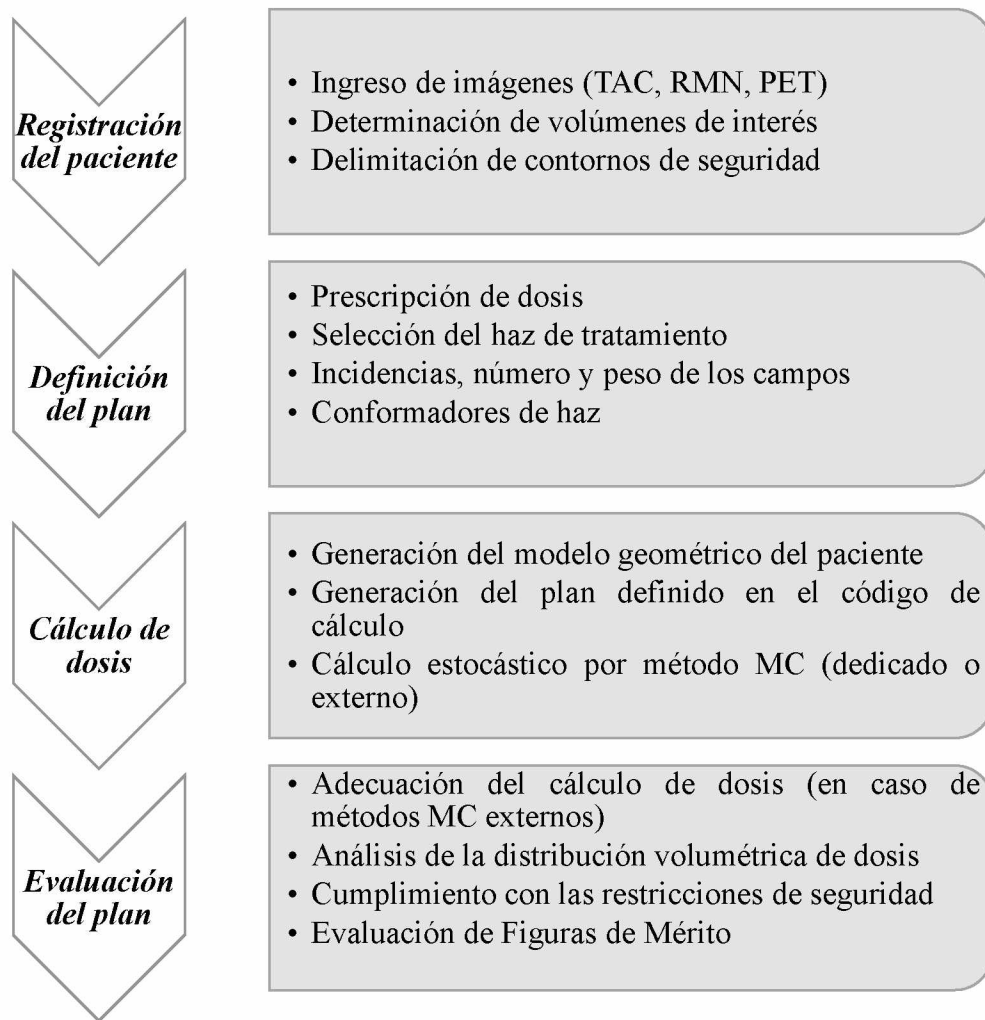


Figura 2-2 Diagrama representativo de las diferentes etapas involucradas en la planificación de tratamientos para BNCT.

Las técnicas de reducción de varianza, ya sea por importancias o ventana de peso entre otras, se aplican siempre con el objetivo de reducir la incerteza de un estimador en una región definida del espacio de fase de la geometría. Si se desean obtener resultados en regiones diferentes será necesario aplicar diversos esquemas de reducción.

2.2 Planificadores de Tratamiento en BNCT

Los sistemas de planificación de tratamiento (TPS) en BNCT cuentan, al igual que en la radioterapia con fotones de alta energía, con cuatro módulos principales; el módulo de registración del paciente, definición del plan de tratamiento, cálculo de dosis y, por último,

evaluación y análisis del plan (Figura 2-2). Como se mencionó previamente, debido a la complejidad del transporte de la radiación asociado con la terapia, el módulo de cálculo históricamente se basó en el transporte estocástico por MC, integrado o no al TPS, y códigos tridimensionales generales de ordenadas-discretas desarrollados específicamente para esta aplicación. Si bien estos últimos fueron usados brevemente, la práctica actual utiliza exclusivamente algoritmos de transporte por Monte Carlo, siendo MCNP y PHITS los más ampliamente aplicados en el ámbito clínico^[25,26,34].

En los últimos 30 años se han sucedido tres generaciones de TPS dedicados a BNCT, en donde el mecanismo de generación del modelo geométrico del paciente y el código de transporte estocástico han sido los principales factores de cambio. Dichas actualizaciones se enfocaron en su gran mayoría en alcanzar modelos geométricos precisos con una alta resolución espacial en el cálculo, y al mismo tiempo minimizar el tiempo computacional requerido. La primera generación surgió a fines de 1980 y dio lugar a dos TPS conocidos como BNCT Radiotherapy Planning environment (BNCT_rtpe) y Mac Neutron Capture Therapy Plan (MacNCTPlan) desarrollados por el Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL) y la Universidad de Harvard en conjunto con el MIT, respectivamente^[35,36]. El primero contaba con una aproximación no uniforme de curvas B-spline (NURBS) para generar la reconstrucción de la geometría anatómica del paciente de manera precisa a la vez que poseía un algoritmo de cálculo, basado en Monte Carlo, específicamente desarrollado y optimizado para radioterapia. La dosis sobre el volumen de interés se obtenía a partir de una malla virtual de volumen variable editable superpuesta sobre el mismo. En condiciones estándares, con un mallado de unidad 1 cm³, el tiempo de cálculo por campo de tratamiento era de 2 a 4 horas. Por su parte, MacNCTPlan se basaba en un concepto totalmente diferente. El concepto consistía en una interfaz de usuario diseñada para posibilitar la aplicación del código de transporte MCNP, en su versión 4, a la planificación de tratamientos en BNCT. MacNCTPlan permitía reconstruir la anatomía del paciente a partir de imágenes médicas empleando la técnica de reconstrucción por elementos de volumen (*voxels*). Con esta aproximación, la imagen médica de referencia es particionada uniformemente en cubos de 10 mm de lado a los que se les asigna el material correspondiente en función de su composición promedio, obtenida de los números Houndfield, y otros criterios apropiados que detallaremos más adelante en esta tesis. Una vez particionado todo el volumen anatómico, las regiones cúbicas generadas son

acomodadas para generar un arreglo tridimensional que es ingresado a MCNP en el formato de *lattice*^s. Esta representación del paciente simplifica el proceso de transporte de partículas considerablemente e incrementa la velocidad de ejecución de los cálculos requiriendo tiempos de 4 a 6 horas por campo de tratamiento. Cabe aclarar que, a diferencia de BNCT_rtp, la determinación de los estimadores para obtener la dosimetría se realiza sobre los mismos voxels que definen la geometría.

Esta primera generación de TPS generó las pautas y mostró las limitaciones existentes en la planificación de tratamientos para BNCT, dando lugar a una segunda generación de sistemas que surgió en la década del '90 y estuvo liderada por el Neutron Capture Therapy Plan (NCTPlan), una versión mejorada del MacNCTPlan para PC, y el Simulation Environment for Radiotherapy Applications (SERA), sucesor del BNCT_rtp.

SERA cambió fundamentalmente la descripción geométrica del paciente a un sistema de *univels* (representación exacta punto a punto a partir de la resolución espacial del estudio por imágenes utilizado) y mejoró el algoritmo de transporte estocástico dedicado, lo que le permitió incrementar la velocidad por campo de tratamiento, manteniendo el método de cálculo basado en el mallado regular superpuesto a la representación geométrica. Estas modificaciones le permitieron alcanzar una representación espacialmente exacta del paciente y reducir el tiempo de cálculo por campo de tratamiento al orden de minutos^t. Por su parte, NCTPlan mejoró la interfaz gráfica de usuario original y permitió el uso del TPS bajo el sistema operativo Windows®. Esta nueva versión se desarrolló en la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) en Argentina, como parte de una colaboración con Harvard Medical School y el MIT en Estados Unidos. El NCTPlan corrigió el modelo de asignación de materiales a los diferentes voxels de la *lattice*, lo que implicó una asignación a partir de la mezcla en porcentajes regulares del 20% entre los 4 tejidos predominantes en la anatomía (aire, tejido blando, tumor y hueso) con un control de redondeo inteligente en términos del transporte de partículas para los casos “raros”, donde la asignación no alcanza un porcentaje final del 100%^[27]. Esta nueva versión se valió además del MCNP4b que incorporó una modalidad de transporte mejorada para *lattice*, lo que incrementó aún más la velocidad de cálculo por campo de tratamiento.

^s Ver definición de *lattice*, Sección 2.1.1.

^t Estos tiempos de cálculo son los reportados en la bibliografía. En experiencia del autor de esta tesis, en iguales condiciones computacionales a las mencionadas por los desarrolladores, el tiempo de cálculo por campo de tratamiento en casos clínicos resultó siempre entre 1 y 4 horas.

Estos sistemas presentaron, por diferentes motivos, una deficiencia común en el cálculo de flujo neutrónico en la región del contorno del paciente. La representación voxelizada de 1 cm^3 , estrategia del NCTPlan, no lograba representar superficies complejas con el mismo nivel que el estudio por imágenes original ($\sim 2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$). Asimismo, SERA aunque alcanzaba una representación exacta a nivel geométrico realizaba el cálculo de dosis sobre un volumen de 1 cm^3 , equivalente al caso del NCTPlan, con lo que incurría en los mismos resultados sub-óptimos. Se debe aclarar que, en SERA, el mallado superpuesto de cálculo podía ser editado y su volumen reducido para los resultados sub-óptimos mencionados, sin embargo el tiempo de cálculo asociado se veía incrementado entre 10 y 20 veces por campo de tratamiento.

Estos dos sistemas de planificación fueron, y siguen siendo, exhaustivamente evaluados, validados y utilizados en Finlandia, Argentina, Holanda, Japón, Estados Unidos y Taiwán para la práctica clínica con excelentes resultados. Además, sentaron las bases para el desarrollo de la tercera generación de sistemas de planificación que, en diferente medida, utilizan estas estrategias de reconstrucción del paciente y/o cálculo de dosis.

Dentro de la tercera generación de sistemas de planificación que actualmente están siendo usados en clínica, desarrollados a partir del año 2000, podemos enumerar la versión 1.4 del NCTPlan^[37] con los módulos externos dedicados como el Sphere®^[38] y algoritmos de corrección teóricos asociados^[39], el JAEA Computational Dosimetry System (JCDS) en su versión más reciente (JCDS-FX) desarrollado por la Japan Atomic Energy Agency (JAEA)^[40] y, por último, THORplan desarrollado por la Universidad de Tsing Hua, Taiwán, para el tratamiento de pacientes por BNCT en el reactor de pileta abierta de la Universidad de Tsing Hua (Tsing Hua Open Pool Reactor, THOR). THORplan se basa en la reconstrucción geométrica del paciente a partir de voxels regulares de $\sim 5 \times 5 \times 3 \text{ mm}^3$ sobre una *lattice* que luego es introducida en el código MCNP. La estimación de la dosis se hace sobre cada voxel a partir del flujo neutrónico multiplicado por la proporción de cada material constituyente presente en el mismo^[41]. El esquema de funcionamiento de THORplan se basa fuertemente en el NCTPlan, con diferencias en la resolución mínima del voxel que puede manejar y las dimensiones máximas del estudio por imágenes, fija en $21 \times 21 \times 25 \text{ cm}^3$ para este último.

JCDS-FX, en cambio, aplica el concepto de reconstrucción geométrica por voxels con un método entrelazado de *lattices* en dos niveles (denominado Multistep Lattice-Voxel

method, MLV). En un primer nivel la reconstrucción geométrica de la anatomía del paciente se realiza sobre voxels regulares de 2 mm de lado. En aquellos casos donde la composición del voxel no sea uniforme se divide el mismo en sus correspondientes univels (segundo nivel). Este método permite alcanzar una definición exacta^u en el contorno del paciente y en las regiones anatómicas de curvatura compleja sin recurrir a la definición regular por univels aplicada por SERA. De esta forma, esta estrategia permite reducir el tiempo de cálculo asociado. El transporte de partículas en JCDS-FX es llevado a cabo por PHITS a partir de la definición de las *lattices* entrelazadas. Sin embargo, el cálculo de la dosimetría se realiza sobre un mallado regular de 0,125 cm³ (cubos de 5 mm de lado) superpuesto a la geometría, siguiendo el concepto impuesto por SERA y que luego estaría también disponible en el código MCNP a partir de la versión 5.

Este método resulta en aproximadamente 50 mil voxels por corte tomográfico (512 x 512 pixels) y del orden de 3 millones de voxels para un estudio completo (considerando 64 cortes). El tiempo de cálculo por campo de tratamiento^v es de 2,5 horas ^[42].

En la actualidad una cuarta generación de sistemas de planificación se está gestando en gran medida, debido al avance de los sistemas de cálculo y las capacidades de procesamiento paralelo que permiten pensar en niveles de reconstrucción geométrica exactos con tiempos de cálculo acotados. Estas nuevas ventajas informáticas deben ser explotadas aplicando conceptos “inteligentes” en la generación de algoritmos y procesos capaces de minimizar las incertezas asociadas al tratamiento del paciente y, al mismo tiempo, maximizar las potencialidades del mismo, de igual manera que los aplicados por los primeros desarrolladores de TPS para BNCT. Por último, la tendencia creciente a la multi-modalidad en los tratamientos radiantes para tratar al paciente es un factor clave a tener en cuenta en el desarrollo de nuevas herramientas de dosimetría computacional y planificación de tratamientos.

^u Cuando el resultado final del método de reconstrucción alcanza la misma definición espacial que la resolución espacial del estudio por imágenes lo denominamos definición exacta.

^v Considerando un único procesador en una computadora personal (PC) Pentium IV y 10 millones de partículas simuladas.

3 Modelado MCNP de la facilidad de irradiación central de columna térmica (FCCT) del reactor RA-3

El reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza es del tipo “pileta” abierta y posee un núcleo con combustibles de uranio enriquecido al 20%. Su potencia de operación rutinaria, con una máxima de 20 MW, es de 8 MW y es refrigerado por agua liviana. La función principal del reactor es la producción de radioisótopos para lo que opera en forma continua cinco días a la semana. Hacia un costado del núcleo del reactor se encuentra una columna térmica dentro de la cual se generó una facilidad rectangular de irradiación para BNCT de pequeños animales y, principalmente, para el tratamiento de órganos mediante la técnica *ex – situ* (Sección 6.2, p. 132). El ingreso a dicha facilidad se realiza a través de un blindaje externo que permite la entrada/salida de muestras con el reactor en marcha. Esta característica le provee a la facilidad una alta disponibilidad de uso independientemente de su operación rutinaria^[43].

En este capítulo se describe, en la primera parte, la información necesaria para posibilitar un entendimiento básico de la facilidad de irradiación utilizada, su operación y su caracterización física. Posteriormente se presenta el modelo MCNP desarrollado, las hipótesis consideradas y el alcance del mismo. Finalmente, se desarrollan las optimizaciones realizadas al modelo con fines dosimétricos y las validaciones del mismo en base a mediciones experimentales.

3.1 Descripción de la facilidad central de columna térmica de irradiación

La facilidad de irradiación central de columna térmica (FCCT) está dispuesta sobre un costado del reactor RA-3, alineada con el núcleo del mismo^[43]. La construcción de la misma cuenta con numerosos detalles que se pueden apreciar en la Figura 3-1. Sin embargo, con fines didácticos podemos dividir la FCCT en 3 etapas; columna térmica, blindaje interno o *shutter* y blindaje externo móvil.

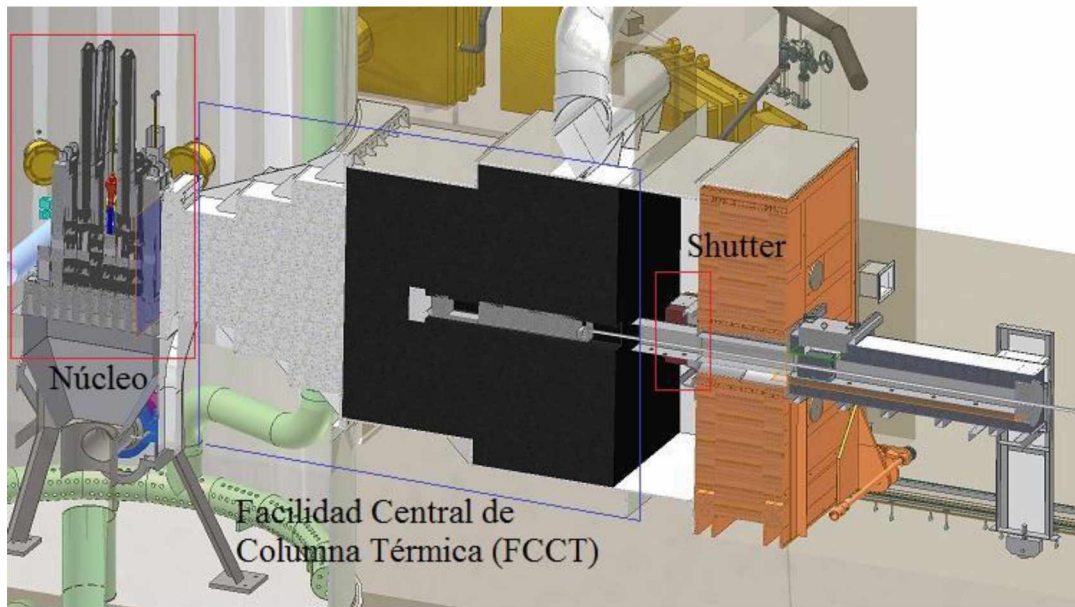


Figura 3-1 Corte transversal de la facilidad central de irradiación de columna térmica (FCCT) del reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza. De izquierda a derecha, se pueden apreciar el núcleo del reactor y la posición relativa de la cavidad de irradiación para BNCT. (Imagen gentileza de Sebastián Langan, personal del RA-3).

3.1.1 Columna Térmica

La columna térmica está construida con grafito como material principal. Su longitud total es de aproximadamente 3 m y posee una sección cuadrada que crece, en forma escalonada, desde el extremo más próximo al núcleo (inicio de la columna) hasta el más alejado. En esta última posición la sección transversal de la columna presenta una dimensión de 2 m x 2 m. En el centro del grafito se encuentra un túnel de aire de 15 x 15 cm² de sección destinado al ingreso de las muestras para ser irradiadas. Al final de dicho túnel se dispuso un blindaje para la radiación gamma proveniente del núcleo a partir de un bloque de bismuto de sección de 20 x 20 cm² y 10 cm de espesor. De esta forma, el final del túnel de aire se ubica a 1,5 m del fin de la columna, resultando esta distancia de grafito suficiente para obtener un haz altamente termalizado inclusive en la zona más cercana al bloque de bismuto.

Al final de la columna térmica, un bloque de plomo actúa como blindaje para la radiación gamma que alcanza este punto. La columna posee como cierre y blindaje una puerta de hierro de frente cuadrado con dimensiones de aproximadamente 2 m x 2 m de sección

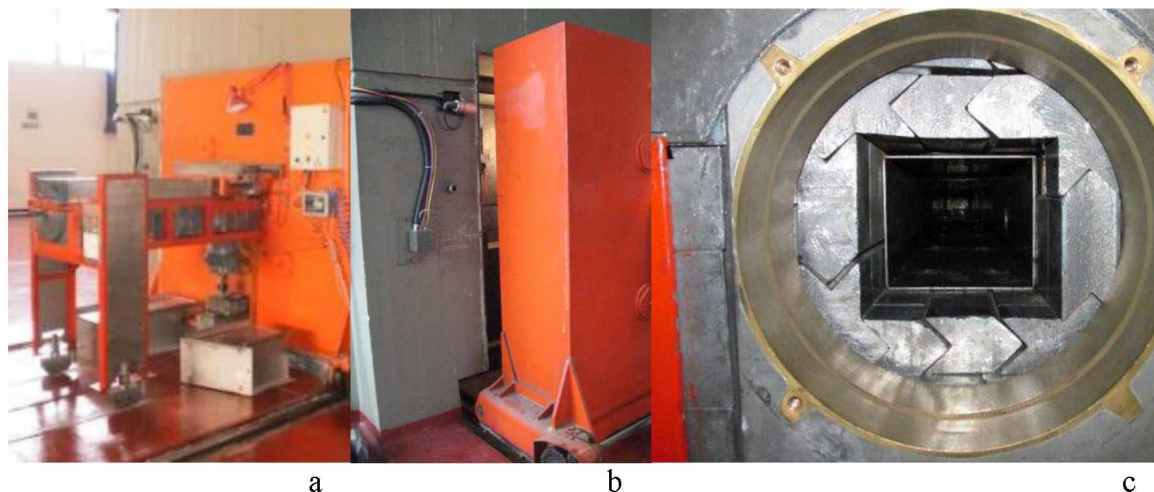


Figura 3-2 Blindaje externo de la FCCT donde se aprecia el dispositivo para el ingreso y extracción de muestras (a), el espesor del blindaje externo hermanado a la puerta que sella la columna térmica (b), y el túnel de aire que se encuentra en el centro y permite el paso de las muestras (c).

transversal y 0,5 m de espesor. En el centro de esta puerta se encuentra un túnel de aire alineado con el de la columna térmica, de sección y dimensiones idénticas al túnel de esta última. La puerta está separada del grafito por una distancia cercana a 0,5 m.

3.1.2 Blindaje externo y bandeja móvil

El blindaje externo, que está hermanado a la parte exterior de la puerta (Figura 3-2 a-b), consiste en un dispositivo para el ingreso o extracción de muestras con el reactor en operación. Está compuesto en su interior por ladrillos de plomo, de aproximadamente 5 cm de espesor, que rodean un túnel de aire que se encuentra en el centro (Figura 3-2 c).

Dicho túnel, alineado con el túnel de la puerta posee una longitud de 1,1 m. Dentro del mismo se encuentra una bandeja móvil porta muestra de zircaloy 4 que contiene: un bloque de bismuto, una base de bismuto sobre la cual se ubica la cavidad porta muestra y bloques de grafito que pueden variarse de acuerdo a la configuración de irradiación deseada. Esta bandeja permite, mediante su desplazamiento, la introducción de muestras en la columna térmica y la posterior extracción. Para realizar dicho desplazamiento, la bandeja cuenta con un tubo unido a su extremo que sobresale del blindaje exterior (Figura 3-2 a y Figura 3-3).

El bloque de bismuto está ubicado en el extremo de la bandeja más cercano al núcleo. Posee una sección cuadrada cercana a 15 cm x 15 cm y 10 cm de espesor. Cumple una doble



Figura 3-3 Vista externa de la FCCT donde se observa el dispositivo para el ingreso y extracción de muestras, con detalle en el tubo hueco utilizado para desplazar la bandeja porta muestras hacia y desde la posición de irradiación.

función: como blindaje adicional de la radiación gamma que proviene del núcleo durante la irradiación y, como blindaje radiológico para la introducción o extracción de muestras en la cavidad porta muestra.

La base de bismuto posee una sección rectangular de 15 cm de ancho x 2 cm de alto y 18 cm de longitud. Sobre esta base se apoya la muestra a irradiar. Posee dos funciones principales. Por un lado, se pensó originalmente para blindar la radiación gamma que pudiera provenir de la activación de la bandeja de zircaloy 4 al extraer la muestra luego de ser irradiada. Por otro, mantener separado el bloque de bismuto de los bloques de grafito de manera de evitar una posible compresión de la muestra durante el movimiento de la bandeja. La cavidad porta muestra posee una sección rectangular de 15 cm de ancho x 11 cm de alto y 18 cm de largo.

Los bloques de grafito están ubicados en el otro extremo de la bandeja para que, en posición de irradiación, aumente la homogeneidad y la isotropía del flujo neutrónico por reflexión de los neutrones en el grafito. Podemos definir 3 arreglos de grafito intercambiables de acuerdo a la configuración que se desee irradiar:

- el arreglo A (Figura 3-4 a), estándar, se utiliza para la irradiación de órganos ex – situ y caracterización neutrónica de la facilidad. Los bloques de grafito tienen una altura de 13,1 cm.

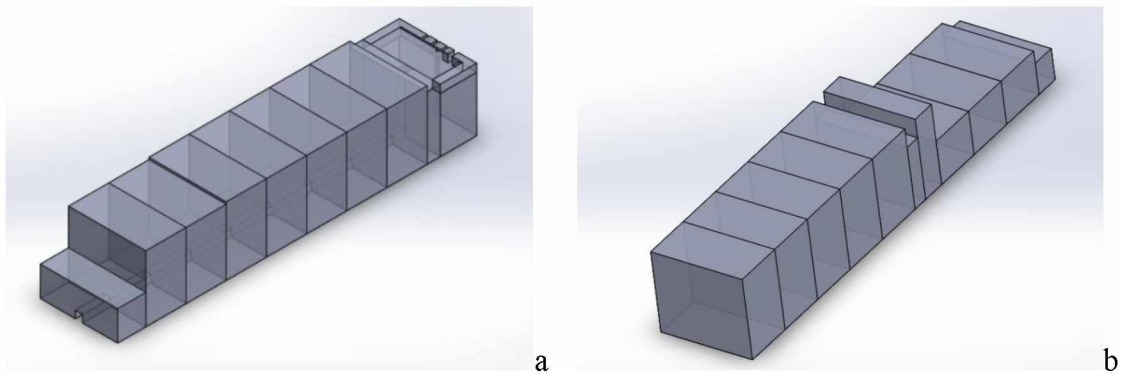


Figura 3-4 Arreglo experimental de grafito en la parte trasera de la cavidad de irradiación. a) Arreglo estándar utilizado para la irradiación de las diferentes configuraciones denominado Arreglo A. b) Arreglo de grafitos utilizado con la cámara de ionización (CI), denominado Arreglo B. Éste posee una serie de grafitos bajos para permitir el posicionamiento de la CI en la cavidad de irradiación.

- El arreglo B (Figura 3-4 b) está compuesto por bloques de 6 cm de altura y es utilizado para la caracterización gamma de la facilidad mediante el uso de cámara de ionización.
- El arreglo C (no mostrado en la figura) comparte las características del arreglo estándar (A) con una longitud total 3 cm menor, que es reemplazada por un bloque de grafito de alto y ancho equivalente a la base de bismuto. Este arreglo es utilizado para la irradiación de animales pequeños, donde un blindaje especial es introducido a los efectos de proteger el animal.

A la cavidad porta muestra se accede por la parte superior del blindaje externo, a través de una tapa corrediza, cercana a la puerta, forrada en chapa de acero inoxidable y llena de plomo (Figura 3-5). Ésta se desplaza lateralmente para ingresar o extraer las muestras de dicha cavidad.

A continuación de la bandeja porta muestra, y dentro del túnel de aire del blindaje externo, se encuentra un blindaje móvil construido con un bloque de plomo y láminas de cadmio. La función del mismo es disminuir la dosis neutrónica y de fotones sobre los operadores, mediante su desplazamiento y posicionamiento adecuado, cuando la bandeja porta muestra se ubica en posición de irradiación. El blindaje móvil es desplazado también por un tubo adicional de mayor diámetro que el mencionado anteriormente. El bloque de plomo y las



Figura 3-5 Tapa deslizable de plomo recubierta de acero. Esta tapa permite el acceso a la cavidad porta muestras para la inserción y extracción de las muestras a irradiar.

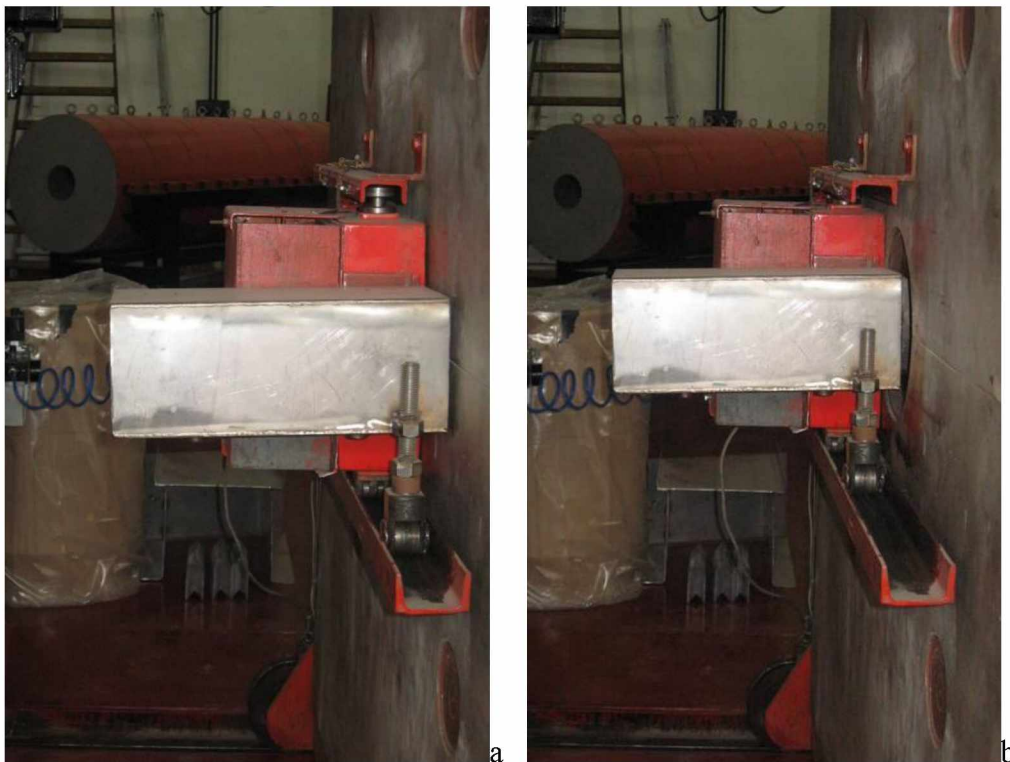


Figura 3-6 Vista lateral del *shutter* durante un corrimiento del blindaje externo para realizar cateos sobre la FCCT a los fines de completar el modelo MCNP. Se puede observar el *shutter* en la posición de cerrado (a) y desplazado a la posición de abierto (b), donde se aprecia la alineación del túnel de aluminio con el orificio en el blindaje externo.

láminas de cadmio tienen un agujero central (Figura 3-6). El tubo para desplazar la bandeja porta muestra móvil pasa por dentro de este agujero y por dentro del tubo de mayor diámetro, independizando el movimiento del blindaje móvil de la bandeja porta muestra.

3.1.3 Blindaje Interior, o *Shutter*

En el espacio de aire entre el grafito y la puerta de la columna térmica se encuentra un blindaje interior denominado *shutter*, conformado por plomo, cadmio y parafina. El mismo está montado sobre la cara de la puerta y admite un movimiento de forma tal de cubrir (*shutter* cerrado) o liberar totalmente (*shutter* abierto) el túnel de aire de la puerta. El objetivo del *shutter* es mantener totalmente obturada la puerta de ingreso a la columna térmica, disminuyendo la dosis radiológica neutrónica y gamma en el recinto y en particular, en las inmediaciones de la cavidad porta muestra en la cual se coloca el operador al introducir o extraer la muestra de la misma.

Solidario al *shutter* se encuentra un puente móvil que, con el *shutter* abierto, se alinea con los túneles de aire de la puerta y del grafito de forma tal de permitir el pasaje de muestras para su ubicación en la posición de irradiación.

El conjunto *shutter*–puente se mueve en forma lateral por una guía inferior y una superior, Figura 3-6a-b, y es comandado desde el exterior de la puerta. El sistema de comando posee un mecanismo de accionamiento neumático que es alimentado por la línea de red de aire comprimido del reactor. El tablero de comando, ubicado en la cara externa de la puerta de la columna térmica, posee las distintas indicaciones visuales del estado de los componentes (“shutter abierto o cerrado”, “bandeja porta muestra posicionada” y “tapa corrediza abierta o cerrada”) e interruptores para cerrar o abrir el shutter.

3.2 Operación

La operación para la irradiación de una muestra se puede dividir en dos etapas: el ingreso de la muestra a la cavidad porta muestra, y el ingreso de la bandeja porta muestra móvil dentro de la columna térmica.

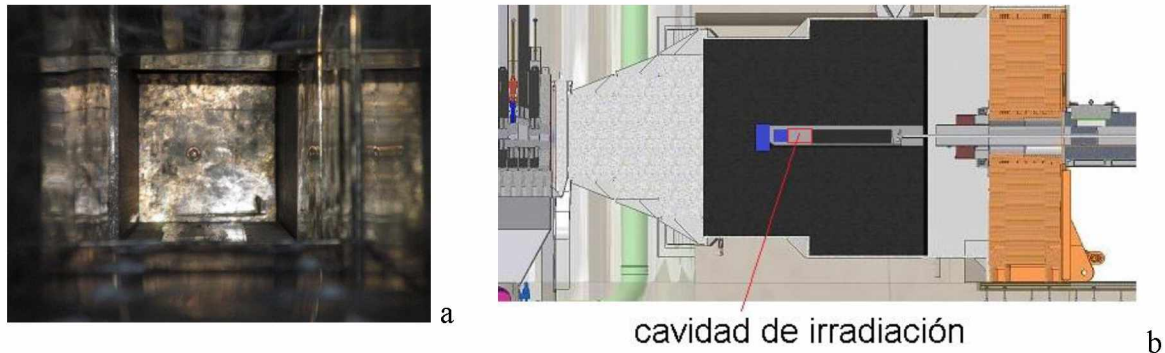


Figura 3-7 Vista desde adentro del túnel de aire de la columna térmica (a) donde se aprecia el bloque de bismuto fijo al final. Este bloque se representa en color azul en el esquema transversal junto con la posición de irradiación en la columna térmica (b).

El ingreso de una muestra a la cavidad porta muestra se realiza luego de verificar la posición cerrada del shutter y la correcta alineación de la bandeja porta muestra (“bandeja porta muestra posicionada”). En estas condiciones se habilita la apertura de la tapa corrediza superior e ingreso y posicionamiento de la muestra en la cavidad.

Luego del posicionamiento de la muestra se debe cerrar la tapa corrediza superior para habilitar el ingreso de la bandeja porta muestra móvil en la columna térmica. Para esto, un operador del reactor debe accionar la apertura del shutter, con el consecuente alineamiento del puente móvil, a través el tablero de comando. Si la bandeja porta muestra móvil o la tapa corrediza superior no está adecuadamente posicionada la lógica del comando no permite realizar esta operación. Por medio de los tubos solidarios a la bandeja móvil se empuja la misma en dirección a la columna térmica. El tubo de empuje del blindaje móvil posee un tope que asegura que el mismo quede ubicado al final del túnel de aire de la puerta. La bandeja porta muestra se introduce hasta la posición preestablecida de irradiación, quedando a tope con el bloque de bismuto presente al final del túnel de aire de la columna térmica (Figura 3-7). Esta posición es la utilizada para la irradiación en las distintas configuraciones de rutina.

Una vez que la muestra fue irradiada el tiempo prefijado se procede a retirarla. Para ello se extrae la bandeja móvil hasta la posición de carga/descarga en el blindaje externo. Esta posición es indicada en el tablero eléctrico como “bandeja porta muestra posicionada”. Un operador del reactor cierra el shutter, desde el comando de control, y procede a abrir la tapa corrediza superior. El oficial de seguridad radiológica en funciones debe medir la tasa de dosis mientras la tapa corrediza es abierta, y en caso de que ésta sea superior a los límites

admisibles se cierra la tapa nuevamente hasta que decaiga el componente activado a los niveles permitidos. Si la dosis es la admisible, el operador puede retirar la muestra y a continuación cerrar la tapa corrediza.

3.3 Caracterización física de la cavidad

Con el fin de realizar una caracterización cualitativa y cuantitativa del flujo neutrónico y la tasa de dosis gamma en la cavidad de irradiación, que sirviera tanto para obtener parámetros físicos de referencia y, como validación y verificación del modelo MCNP, establecimos diferentes configuraciones experimentales de rutina. En principio se describirán los detectores que fueron utilizados durante las configuraciones experimentales de caracterización, para luego pasar a describir las configuraciones experimentales propiamente dichas junto con sus resultados más relevantes. Todas las experiencias durante la caracterización de la cavidad se establecieron con el reactor a una potencia nominal promedio de 8 MW, lo que representa las condiciones estándares de operación.

3.3.1 Detectores por Activación: Alambre de Au-Cu

El flujo de neutrones puede medirse indirectamente a partir de la radioactividad que se induce en algunos materiales como resultado de la interacción con los mismos. Básicamente la técnica consiste en exponer una muestra de un material sensible a un flujo de neutrones por un periodo de tiempo y luego medir la radioactividad inducida. La radiación medida se usa para deducir información sobre el número de neutrones o su distribución energética en el campo original. Los materiales utilizados en esta forma se llaman detectores por activación^[6].

La técnica por activación se usa generalmente para medir neutrones térmicos debido a la alta sección eficaz que presentan algunos materiales en este rango energético. El camino libre medio acotado de los neutrones en materiales de alta sección eficaz hace que el espesor del detector sea relevante a los efectos de no perturbar el flujo neutrónico original durante el proceso de medición. Las formas geométricas más comunes son las folias delgadas y los alambres de diámetro pequeño. En particular, en este trabajo se han utilizado alambres de 1 cm de largo y 1 mm de diámetro compuestos por oro (1.55%) y cobre (98.45%).

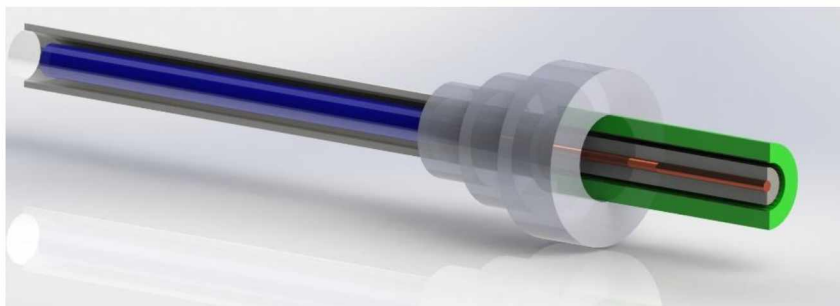


Figura 3-8. Esquema constructivo del detector de rodio auto-energizado (SPND). Se aprecia el colector (verde), emisor (cobre) y aislante (gris) que conforman el detector.

Los alambres de Au-Cu tienen la particularidad, dada la combinación de materiales, de permitir la medición de neutrones en todo el rango energético y, particularmente, en las energías térmicas que predominan en la cavidad de irradiación de la FCCT, con una incerteza asociada del 3% y una perturbación al campo neutrónico original inferior al 1%. Aunque altamente preciso, el método por activación requiere el posterior conteo de los fotones emitidos por el material activado con un detector de alta eficiencia^w y la derivación a partir de este valor del flujo neutrónico al que fue sometido dicho material. Este proceso hace que la determinación del flujo neutrónico por el método de activación sea considerada una técnica de medición en diferido u “off-line”.

3.3.2 Detectores de Rodio Auto-energizados (Rhodium Self-Powered Neutron Detectors, Rh-SPND)

Un método de detección de flujo neutrónico en tiempo real u “on-line” se logra a partir del uso de detectores auto-energizados (SPND: Self-Powered Neutron Detector). En comparación con otros detectores de neutrones, éstos pueden ser construidos de manera compacta en forma cilíndrica y no requieren de alta tensión para su funcionamiento^[44].

Un SPND se compone de tres partes: el emisor, el aislante y la vaina externa o colector, como lo muestra el esquema de la Figura 3-8. El corazón del dispositivo es el emisor (^{103}Rh , Rodio en este caso), que se compone de un material elegido por su relativamente alta sección eficaz (134 b) para la captura de neutrones térmicos (σ_{th}), conduciendo luego a un radioisótopo activo que decae con emisión de partículas β . Idealmente el resto del detector

^w Para la presente tesis se usó un detector de Germanio hiperpuro (HP-Ge), previamente calibrado a partir de una fuente de ^{152}Eu , disponible en el edificio del reactor RA-3.

no interactúa fuertemente con los neutrones. Los materiales son escogidos de acuerdo a su baja sección eficaz para la captura neutrónica evitando así la generación de fotones indeseados en la señal. El espacio intermedio entre estas partes lo compone un aislante, como ser peek (plástico especial) para esta tesis, ya que posee una muy buena resistencia a la radiación y una alta resistividad eléctrica.

La corriente correspondiente a la emisión de partículas β es medida entre el emisor y la vaina externa o colector, y es proporcional al flujo neutrónico. Como la corriente del decaimiento β se mide directamente, no se necesita de una fuente de tensión externa para la alimentación del detector, de ahí su nombre Self-Powered (Auto-Energizado). Estos detectores operan en modo corriente y son conectados a un amplificador de corriente de tipo electrométrico.

Los detectores son calibrados inicialmente y luego verificados anualmente en base al método de activación y presentan una incerteza del 8% en condiciones estándares de trabajo. La manipulación y posicionamiento de estos detectores, en conjunto con su rápida respuesta, los hacen especialmente útiles en la determinación rutinaria del flujo neutrónico en la cavidad de irradiación.

3.3.3 Cámara de Ionización

La tasa de dosis gamma debida a los fotones provenientes del núcleo del reactor y la interacción de los neutrones con los diferentes materiales constituyentes de la facilidad se midió por medio de una cámara de ionización Far West Technology de grafito con diámetro externo de 7,8 mm, longitud externa de 14,7 mm, volumen sensible de aire de aproximadamente 0,13 cm³ y sensibilidad de $(1,46 \pm 0,17) \cdot 10^{-12}$ [A/Gy/h], calibrada en un equipo de telecobaltoterapia en condiciones de referencia^x. La cámara se polarizó con una fuente de tensión de 288 V-DC y para medir la corriente entregada por la misma se utilizó un electrómetro marca Keithley modelo 6517A.

^x Calibración en laboratorio secundario de referencia contra una cámara de ionización patrón en aire. DFS=80 cm. Campo 10x10 cm².

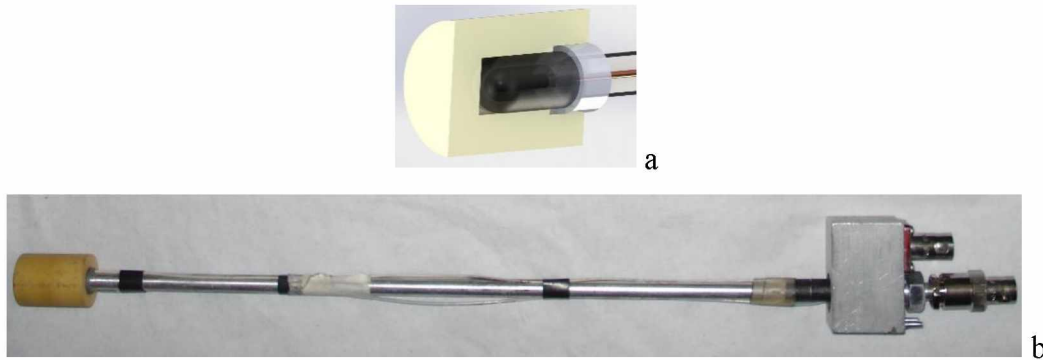


Figura 3-9 a) Esquema constructivo de la zona sensible de la cámara de ionización con el capuchón de ${}^6\text{LiF}$ blindante. b) Imagen de la cámara de ionización con el capuchón (cilindro en color naranja) y la terminal de conectores.

De manera de minimizar la contribución de los protones a la señal, producto especialmente de la reacción ${}^{14}\text{N}(n,p){}^{14}\text{C}$, la zona sensible de la cámara de ionización se cubrió con un blindaje neutrónico cilíndrico de ${}^6\text{LiF}$ tipo capuchón (Figura 3-9).

El soporte de la cámara de ionización con su blindaje se logra a través de un tubo de aluminio de 20 cm de largo conectado a la base de la misma. Este brinda rigidez a la zona sensible de la cámara a la vez que permite una mejor manipulación y posicionamiento más sencillo dentro de la cavidad de irradiación.

La medición de la tasa de dosis gamma en la FCCT requiere la inserción a través del interior del tubo de empuje de los cables asociados a la alimentación y recolección de señal de la cámara de ionización.

3.3.4 Experiencias de caracterización física

El reactor RA-3 realiza anualmente, entre los meses de diciembre y febrero, una parada de mantenimiento programado. En el inicio de operación posterior se realiza una serie de mediciones que tienen como objetivo verificar la estabilidad de las condiciones físicas en la cavidad de irradiación. Como parte de estos procedimientos en esta tesis establecimos un grupo de prácticas que permiten, a partir de verificar la distribución e intensidad del flujo neutrónico y la tasa de dosis gamma estructural en la cavidad de irradiación, asegurar y re-validar anualmente el modelo MCNP que desarrollamos de la FCCT. Con esta finalidad realizamos 3 configuraciones de rutina:

- Medición espacial del flujo neutrónico en aire

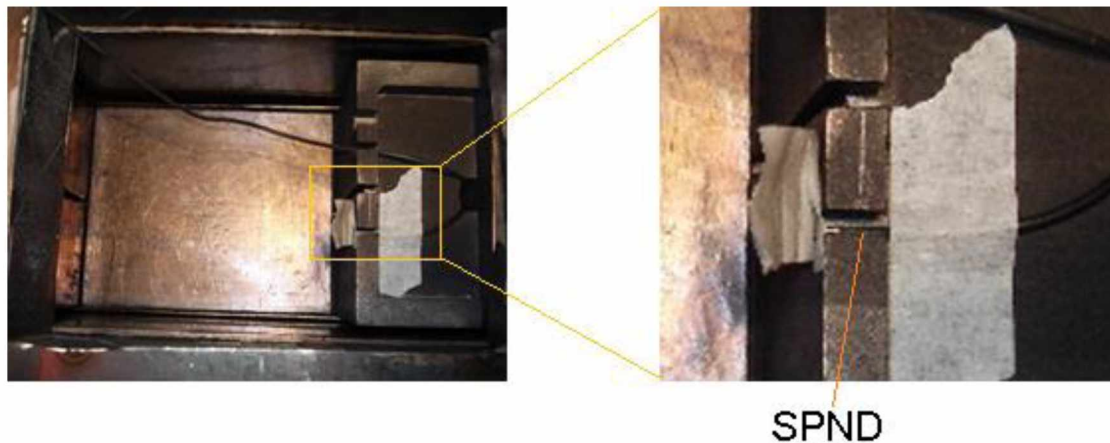


Figura 3-10 Vista superior de la cavidad porta muestra y del primer bloque de grafito posterior, denominado Castillo, del arreglo A presentado en la Figura 3-4a. Se aprecia el posicionamiento del SPND monitor que se utiliza regularmente para detectar en forma on-line variaciones de flujo neutrónico durante la irradiación.

- Medición espacial del flujo neutrónico en fantoma^y tejido equivalente
- Medición de la tasa de dosis gamma en aire con cámara de ionización.

Para las caracterizaciones de flujo neutrónico utilizamos: alambres de Au-Cu para determinar la distribución espacial del flujo y 2 SPNDs. Un SPND se fija en el interior de la configuración experimental y lo consideramos como volumen de referencia para la simulación MC posterior, el segundo SPND se denomina “monitor” y se encuentra en una ranura específica del primer grafito, que llamamos Castillo, en el arreglo A (Figura 3-10). El SPND monitor se coloca regularmente en las irradiaciones programadas para seguir el comportamiento absoluto del flujo durante las mismas.

Las 3 configuraciones de medición se montan en el interior de una caja de acrílico, con una pared de 2 mm de espesor, cuyas dimensiones externas son coincidentes con la cavidad de irradiación (2186 cm³). El contenedor posee en la parte posterior una serie de ranurados que permiten el pasaje de la cámara de ionización y restringen su movimiento (Figura 3-11). Además, sobre la pared izquierda del contenedor se unió un cilindro de acrílico que permite el ingreso del SPND de referencia y lo mantiene en una posición fija y reproducible durante todas las experiencias.

^y Artilugio, aparato o elemento utilizado para la calibración de dispositivos médicos/tecnológicos y que contiene, en su interior, elementos de características similares a los del organismo.

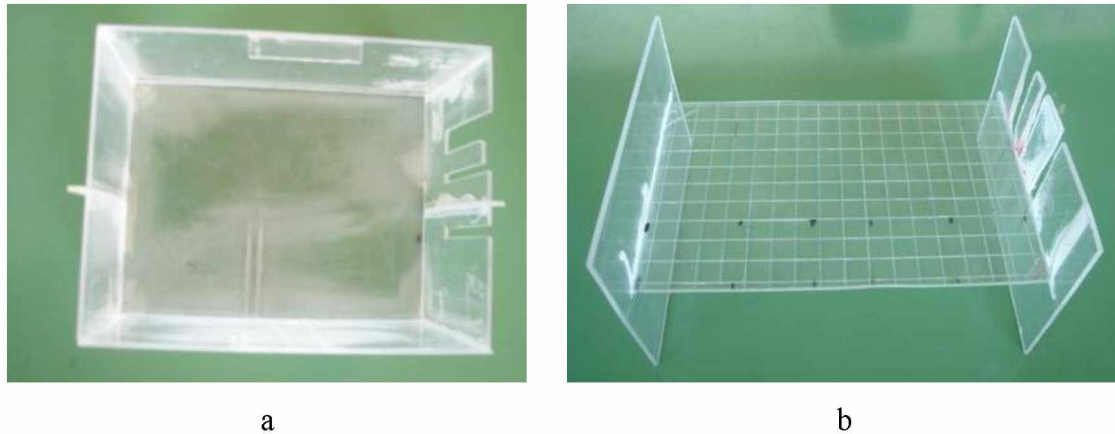


Figura 3-11 a) Vista superior de la caja de acrílico utilizada para la caracterización del flujo neutrónico. Se aprecian las ranuras posteriores para el pasaje de cables. b) Dispositivo de acrílico en forma de “H” con un grillado regular que permite el posicionamiento de alambres detectores, en forma fija y reproducible, en una posición elevada respecto a la base de la caja de acrílico.

En el interior del contenedor posicionamos una superficie grillada en forma de “H” donde es posible posicionar de manera reproducible los alambres de Au-Cu (Figura 3-11).

La determinación del flujo neutrónico en aire se realiza con 11 alambres de Au-Cu dispuestos como indica la Figura 3-12. Sobre el piso del contenedor colocamos 5 alambres en dirección transversal al núcleo del reactor recorriendo todo el ancho de la cavidad, mientras que los 6 alambres restantes son posicionados en dirección longitudinal sobre la superficie en forma de “H” de manera de evaluar la longitud total de la cavidad de irradiación.

Para las mediciones en fantoma tejido equivalente construimos un volumen rectangular con gel de agarosa, cuya composición es 99% agua en estado sólido a temperatura ambiente, en dos capas. La primera capa del fantoma ocupa completamente el volumen del contenedor de acrílico hasta una altura de 4,57 cm. De esta forma alcanza exactamente la parte inferior de la superficie en forma de “H” donde ponemos los alambres de Au-Cu. La segunda capa del fantoma se apoya sobre la superficie mencionada, ocupando completamente el volumen interior del contenedor con una altura de 1,2 cm (Figura 3-13 b).

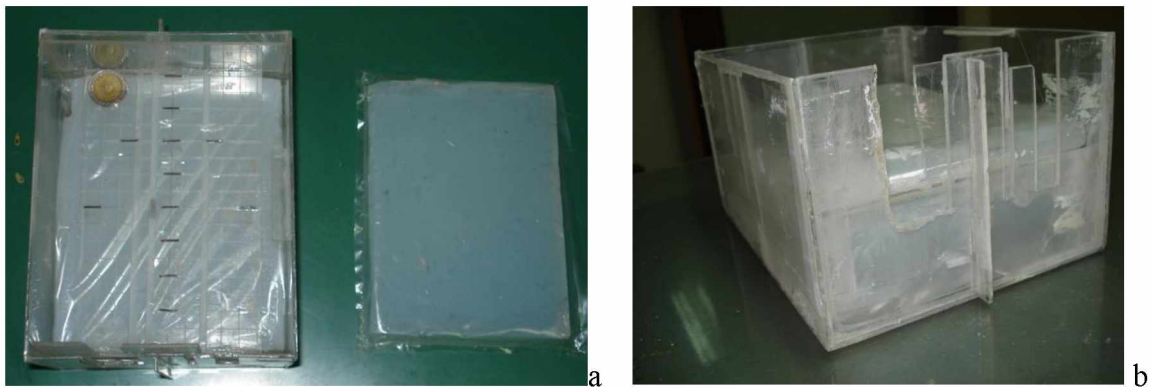
Sobre la superficie de acrílico en forma de “H” colocamos 13 alambres de Au-Cu, 9 son colocados en el eje central en dirección longitudinal y los 4 restantes en el plano transversal como se muestra en la Figura 3-13 a.



a

b

Figura 3-12 a) Vista superior de la caja de acrílico con los alambres detectores posicionados en sentido transversal sobre la línea media de la misma; el núcleo del reactor se encontraría a la izquierda de la imagen. b) Vista superior de la caja de acrílico con el dispositivo en "H" colocado, posicionada en la cavidad de irradiación. Se observan los alambres detectores en posición longitudinal junto con los SPNDs de referencia y monitor.

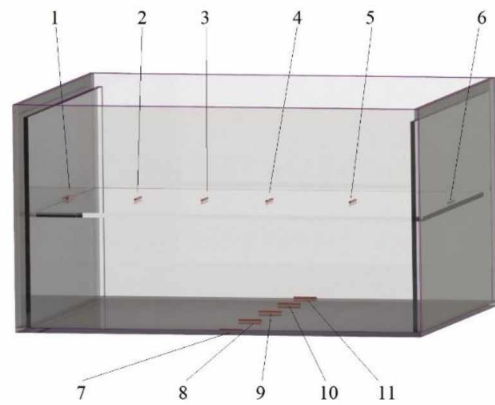
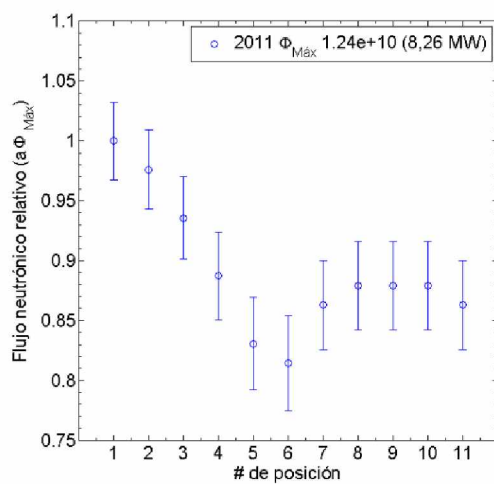


a

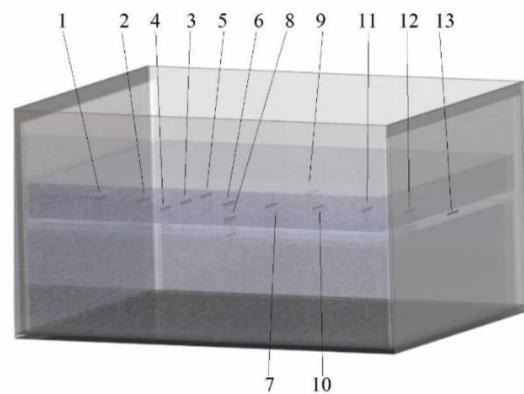
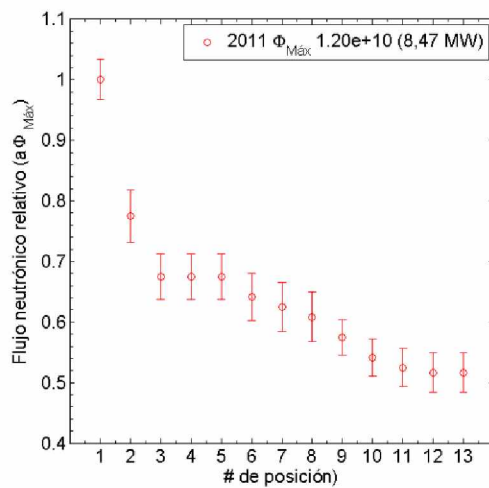
b

Figura 3-13 a) Vista superior de la caja de acrílico con el fantoma de agarosa inferior colocado. Se observa la disposición de los alambres detectores sobre el dispositivo en "H" cubriendo toda la sección media. El fantoma de agarosa superior, de 1,6 cm de espesor, se encuentra a la derecha de la caja. b) Vista posterior de la caja de acrílico donde se puede apreciar el fantoma de agarosa inferior y el superior en su posición final. Se observa el borde del dispositivo en "H", donde están posicionados los alambres detectores, entre los fantasmas de agarosa.

Ambas experiencias nos permiten caracterizar el flujo neutrónico en forma espacial, sobre el eje principal y en posiciones excéntricas.



a



b

Figura 3-14 Flujo neutrónico medido en el arreglo experimental con aire (a) y fantoma (b) durante el año 2011. Se presenta una representación tridimensional de los arreglos experimentales utilizados en cada caso con la identificación de los alambres en cada posición.

El comportamiento espacial del flujo neutrónico en aire y en fantoma se presenta en la Figura 3-14a y Figura 3-14b, respectivamente. Los valores medidos mediante los alambres de activación de Au-Cu se expresan en relación al flujo neutrónico máximo medido. Entre el año 2011 y 2014 no se observaron variaciones en el comportamiento relativo del flujo neutrónico; de esta manera en esta sección se presentan para mayor claridad solamente los

valores medidos en el año 2011. Los valores medidos en 2014 presentan en la Figura 3-18, donde se comparan con los valores obtenidos con el modelo MCNP de la FCCT.

Si observamos el comportamiento de flujo neutrónico en aire (Figura 3-14a) podemos apreciar una reducción del 20% en el flujo neutrónico a medida que nos alejamos del núcleo del reactor (posición 1 a 6). Sin embargo, el perfil transversal muestra que el flujo es homogéneo en esa dirección (posición 7 a 11) con una variación máxima de los valores medios de 3%.

El flujo neutrónico en el fantoma tejido equivalente (Figura 3-14b) se deprime aproximadamente 30% en los primeros 2 cm al alejarnos del núcleo del reactor (posición 1 y 2), y luego decrece lentamente hasta alcanzar un valor del 50% del flujo correspondiente a la posición 1, en la última posición de medición. La homogeneidad transversal del flujo neutrónico se ve levemente deteriorada al alejarse del núcleo del reactor, siendo la diferencia máxima de los valores medios respecto a la posición central de los perfiles transversales (posición 4-3-5 y 8-7-9) de 2% y 8%, respectivamente.

La potencia media real de operación durante las experiencias se expresa en la Figura 3-14, junto con el flujo neutrónico máximo medido en cada caso. Cabe aclarar que la potencia real de operación se encuentra siempre en el intervalo $\pm 6\%$ de la potencia nominal de operación (8 MW).

Por último, realizamos la medición de la tasa de dosis fotón en la cavidad por medio de la cámara de ionización con blindaje neutrónico posicionada en el contenedor acrílico según muestra la Figura 3-15. El arreglo de los bloques de grafitos sobre la bandeja móvil, que denominamos arreglo B, se usa durante las experiencias que requieren el ingreso de la cámara de ionización y su posicionamiento. Este arreglo que resulta en la ausencia del grafito Castillo y por consiguiente del SPND monitor, utiliza solamente un SPND de referencia para relevar diferencias en el flujo neutrónico entre experiencias. Los resultados de esta experiencia y sus consideraciones especiales se discuten en la Sección 3.5.2.

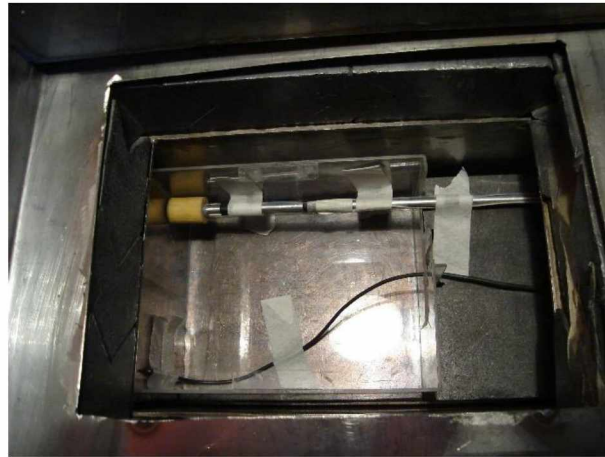


Figura 3-15. Vista superior de la cámara de ionización con el capuchón de LiF dentro de la caja de acrílico en la posición de irradiación. Se observa la posición del SPND ubicado como referencia para medir el flujo neutrónico durante la irradiación. Obsérvese el cambio en el bloque de grafito posterior, donde el “Castillo” se reemplaza por el arreglo experimental B, presentado en la Figura 3-4b, para permitir el ingreso de los conectores necesarios.

3.4 Modelado MCNP

3.4.1 Descripción geométrica de la facilidad y de los materiales

La facilidad de irradiación central de la columna térmica se modeló inicialmente utilizando el código MCNP versión 5.1.4, y posteriormente se validó con las versiones 5.1.6 y MCNP 6.0. En base de las características del código se reprodujo la geometría de la facilidad, prestando particular atención a los detalles de la columna térmica. La definición de los materiales involucrados en la definición del modelo MCNP así como las dimensiones de cada estructura, se obtuvieron a partir de los planos técnicos originales y el cateo de la facilidad. De esta manera se buscó ser tan preciso como fuere posible en la reproducción de la FCCT. Una representación del modelo se presenta en la Figura 3-16.

La convergencia geométrica y material en la descripción del modelo se obtuvo a lo largo de un periodo de estudio que llevó aproximadamente un año, donde se fueron realizando cateos de las diferentes estructuras menores con el objetivo de verificar, y de ser necesario rectificar, la información.

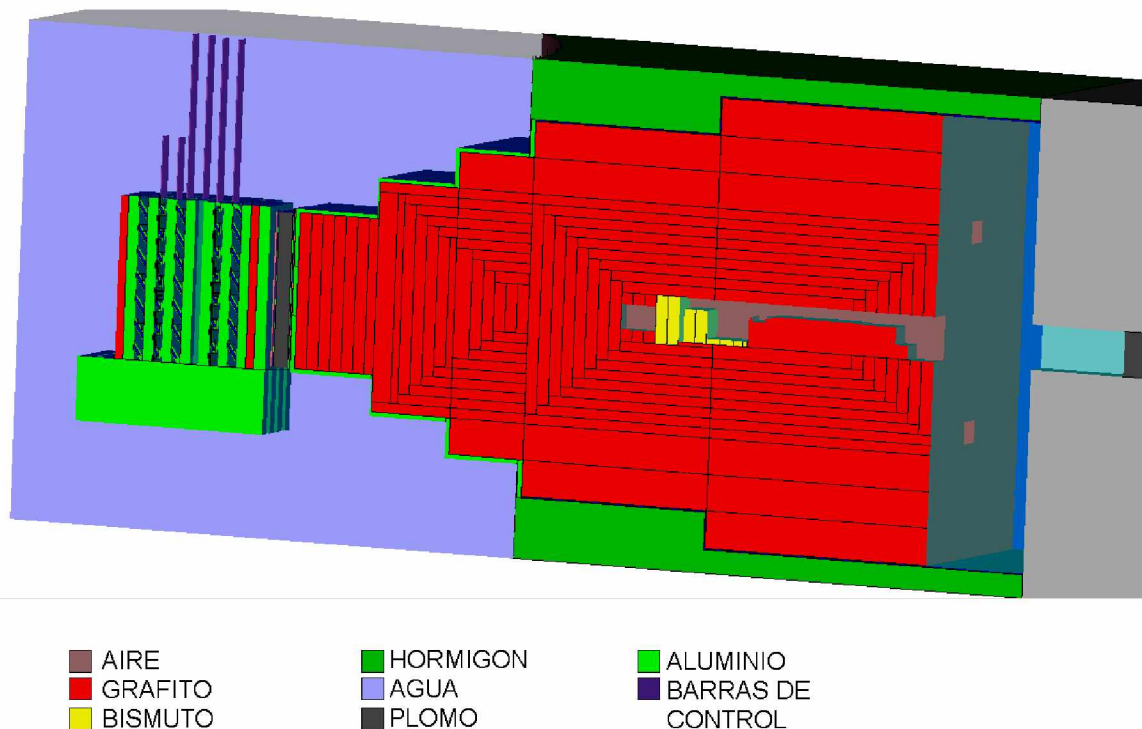


Figura 3-16 Representación 3D del modelo MCNP de la FCCT. Se realizó un corte longitudinal en la línea media permitiendo observar el interior de la columna térmica y la cavidad de irradiación. (Imagen renderizada utilizando el programa Moritz ®)

3.4.2 Representación del núcleo del reactor

El núcleo del reactor se simuló en forma detallada, con especial interés en la representación de los elementos combustibles. Para esto se utilizó una *lattice* que permitió representar un elemento combustible en detalle y repetirlo indefinidamente. Sobre cada elemento se definió una fuente inicial de neutrones, del tipo *SDEF*, que sirvió como arrancador del proceso de fisión.

La fuente de fisión se obtuvo a partir de un proceso *KCODE* con una configuración crítica ($k_{eff}=1$, ver Sección 2.1.3), asignando a todos los elementos combustibles el mismo grado de quemado y una posición representativa. Estos parámetros se variaron para conseguir la criticidad en el modelo.

Durante la parada programada del reactor RA-3 de 2009-2010 se realizó una modificación de los elementos combustibles y su posición en la grilla del núcleo. De esta forma evaluamos la bondad en la física asociada a la FCCT ante variaciones en el núcleo del

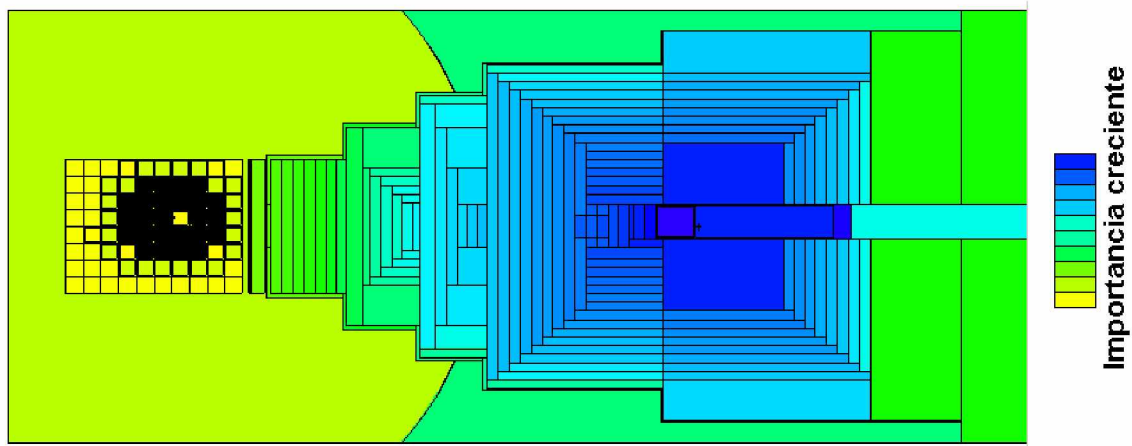


Figura 3-17 Corte longitudinal del modelo de FCCT en Z constante a la altura de la cavidad de irradiación. Se muestra el gradiente en las ventanas de peso aplicado a la reducción de varianza en cada celda. Nótese la variación de peso creciente hacia la cavidad de irradiación.

reactor. Estas condiciones permitieron verificar la robustez y precisión del modelo ante las variaciones de configuración del núcleo. Los resultados de estas experiencias se presentan en la Sección 3.5.

3.4.3 Convergencia estadística del modelo

La convergencia del modelo y su validación experimental se realizó en dos etapas. En una primera etapa se estudió el transporte neutrónico hasta la posición de irradiación considerando que la tasa de dosis fotón presente en esta región de interés es mayoritariamente, sino exclusivamente, producto de la interacción de los neutrones en el material moderador (es decir, grafito) de la columna térmica. En una segunda etapa se realizó el ajuste y validación de la tasa de dosis fotón en la región de interés.

De acuerdo a los planos técnicos originales, la posición de irradiación se encuentra a 243 cm del núcleo del reactor. Esta distancia, sumado a la sección transversal creciente de la facilidad y la pérdida de energía de los neutrones, hacen del transporte de partículas un problema no sencillo en la zona de interés. Esto generó la necesidad de estudiar un proceso de reducción de varianza asociado al transporte con el objetivo de minimizar el tiempo computacional requerido y asegurar la convergencia estadística de los estimadores en la posición de irradiación.

Como primera aproximación se dividió el volumen de la columna térmica en celdas de 5 cm de espesor medio en la dirección de vuelo relevante. A las celdas resultantes se les asignó una importancia escalonada creciente en múltiplos de 2 hacia la posición de irradiación, generando un proceso de splitting y ruleta rusa sobre los neutrones generados para maximizar el número de neutrones en la región de interés.

Se comenzó el proceso de convergencia con un KCODE de 5000 partículas y 1000 ciclos, analizando el archivo de salida tras cada simulación y modificando la importancia individual de cada celda para obtener un número constante de neutrones en las mismas y maximizar las figuras de mérito (FOM) de MCNP. Repetimos este proceso hasta alcanzar una asignación de importancias adecuada, y pasamos a la implementación del método de ventanas de peso (Weight Windows) con el generador automático de MCNP. Cabe recordar que para obtener resultados óptimos a partir del generador automático de ventanas de peso se debe partir de un problema convergente y parcialmente ajustado.

Mantuvimos el número de partículas por ciclo en 5000, y elevamos el número de ciclos hasta 4000. Estos valores nos permiten generar estimadores confiables de flujo neutrónico con una incerteza estadística inferior al 10%, cumpliendo con todas las figuras de mérito en un volumen equivalente a un alambre de Au-Cu ($8 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$) en la posición de irradiación. De esta forma, generamos una ventana de pesos crecientes hacia la posición de irradiación, como se muestra en la Figura 3-17. Para la convergencia del transporte de fotones en la cavidad de irradiación comenzamos con la misma ventana de pesos generada para los neutrones y ajustamos el problema neutrón-fotón acoplado para un volumen equivalente al volumen sensible de la cámara de ionización ($\sim 0,13 \text{ cm}^3$) utilizada experimentalmente.

3.5 Validación del modelo en base a la caracterización física de la cavidad

Luego de ajustado geoméricamente, y obtenida la convergencia estadística del problema, validamos nuestro modelo de la FCCT sobre las verificaciones físicas anuales. Generamos los modelos computacionales de las geometrías experimentales de validación dentro del modelo de la FCCT, y simulamos el transporte en cada configuración con 4000 ciclos de 5000 partículas. Los valores de la ventana de pesos son constantes para cada configuración

generada, e igual al valor previamente ajustado para toda la cavidad de irradiación vacía. Esta estrategia se utiliza con el objetivo de evitar errores asociados a cambios bruscos de peso en volúmenes pequeños^[45].

3.5.1 Flujo neutrónico: Validación en aire y fantoma

La Figura 3-18a muestra los valores medidos de flujo neutrónico en aire para las configuraciones establecidas la Sección 3.3.4, y los correspondientes simulados a partir del modelo MCNP del arreglo experimental en la FCCT. Asimismo, en la Figura 3-18b se pueden observar los valores de flujo neutrónico medido y simulado en la configuración con el fantoma de agarosa.

En ambos casos se muestran los resultados de las experiencias realizadas en 2011 y en 2014 enfatizando que, a pesar que el núcleo del reactor sufrió durante esos 3 años el cambio de diversos elementos combustibles y modificaciones leves en la disposición de la grilla de combustibles, dichas modificaciones no afectaron la capacidad que posee el modelo MCNP de la FCCT de representar el comportamiento espacial de la cavidad de irradiación.

El modelo MCNP representa la distribución experimental del flujo neutrónico, tanto en aire como en fantoma, con una diferencia relativa inferior al 10% en todos los puntos, a lo largo del tiempo. La simulación de las experiencias de caracterización física de la facilidad para determinar el flujo neutrónico, con una incerteza estadística de 2%, requiere un tiempo de cálculo de 24 – 48 h en una computadora multiprocesador de escritorio con 4 procesos en paralelo. Este tiempo se reduce a un 10% (3 – 5 h) si se utiliza un sistema de cálculo en paralelo con 20 procesadores.

Realizamos la validación de la componente de fotones en la cavidad de irradiación en dos etapas. En una primera etapa utilizamos los resultados de tasa de dosis obtenidos a partir de las mediciones con la cámara de ionización con blindaje de ^6LiF en el interior del contenedor de acrílico (configuración de caracterización física de la FCCT, ver Sección 3.3.4). La comparación entre los valores medidos y calculados con el modelo MCNP arrojó diferencias relativas sistemáticas de 20 a 30% por defecto para estos últimos. Esto nos llevó a la necesidad de evaluar posibles fuentes que explicaran los resultados obtenidos, entre las que destacamos la sensibilidad desconocida de la cámara de ionización a la reacción

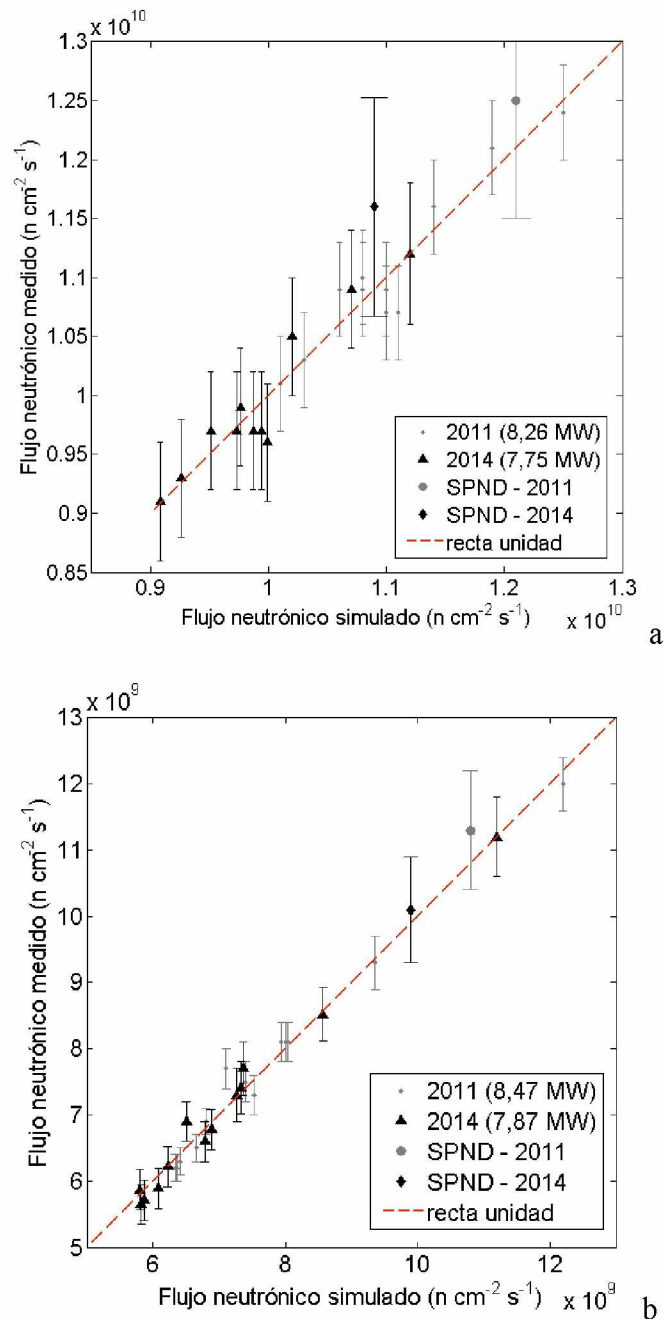


Figura 3-18 Flujo neutrónico estimado con MCNP en aire (a) y en el arreglo experimental con fantoma (b) versus los correspondientes valores medidos en los años 2011 y 2014 con alambres y SPND. Obsérvese, además del excelente acuerdo espacial entre los valores medidos y los estimados, la capacidad del modelo para reproducir los valores de flujo a lo largo de los diferentes años, con cambios rutinarios en el núcleo.

$^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$, y una posible señal espuria del volumen conector expuesto al flujo neutrónico. En este punto es importante recalcar la imposibilidad que nos presentó la FCCT para la utilización de métodos más complejos de medición, como ser la técnica de cámaras de ionización apareadas^z que es usualmente usada en los campos mixtos presentes en las facilidades de irradiación externas de BNCT. La restricción en el volumen de medición disponible dentro de la cavidad y en la conectividad de los equipos ingresados en la facilidad nos condujo a la necesidad de utilizar métodos “inalámbricos” de detección, en particular a usar pastillas de alanina, y ensayar diferentes configuraciones experimentales con la cámara de ionización. A continuación se presentaran detalladamente las configuraciones estudiadas.

3.5.2 Tasa de Dosis de fotones: Desplazamientos con la cámara de ionización

A las mediciones rutinarias para la caracterización de la tasa de dosis fotón en la FCCT con cámara de ionización (Sección 3.3.4) sumamos un conjunto de evaluaciones adicional, desplazando el dispositivo experimental a lo largo del canal de la FCCT, como se muestra la Figura 3-19. A medida que el dispositivo se desplaza alejándose del núcleo del reactor, el flujo de neutrones que recibe la cámara decrece, llegando a ser hasta 4 veces menor que en la posición usual de irradiación. De esta manera, logramos someter al sistema a diferentes condiciones de flujo neutrónico y, como consecuencia, medir una tasa de dosis fotón distinta para cada posición. La Figura 3-19 esquematiza las 5 posiciones del dispositivo de medición evaluadas, recorriendo desde una posición inicial a 0 cm hasta una posición final máxima a 50 cm.

En cada posición utilizada para la medición de tasa de dosis fotón con cámara de ionización determinamos además el flujo neutrónico con SPND. De esta manera, las mediciones de flujo y dosis se realizan en simultáneo en cada posición y de forma consecutiva, con un tiempo de irradiación por desplazamiento del sistema de 30 minutos aproximadamente. El reactor se mantiene a una potencia de operación constante durante toda la experiencia.

^z Par de cámaras de ionización donde el gas presente en el volumen sensible se reemplaza por gases inertes a los neutrones, lo que permite diferenciar la contribución de las diferentes componentes presentes en el haz.

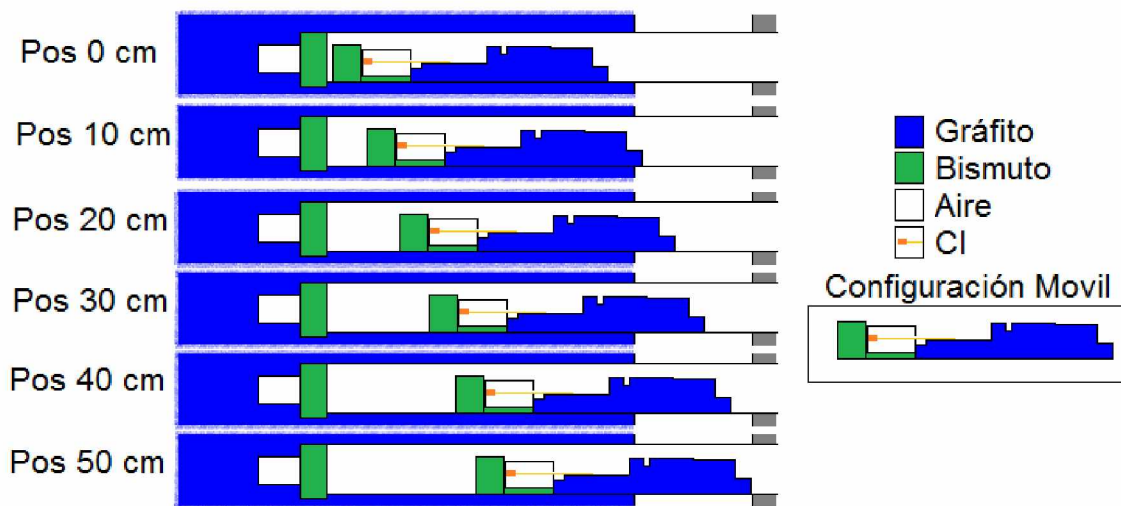


Figura 3-19 Esquema de las 5 posiciones de irradiación en que se realizan las mediciones experimentales de tasa de dosis fotón con cámara de ionización. Se identifica la configuración móvil que se desplaza desde 0cm hasta 50 cm en pasos de 10 cm.

A partir del modelo MCNP de la configuración experimental en cada una de las posiciones de irradiación estimamos el flujo neutrónico sobre el volumen representativo del SPND, y las tasas de dosis debida a fotones y, de manera indirecta, protones, en la CI. Para ajustar el factor de normalización del valor de flujo estimado en cada posición se minimizó la diferencia relativa promedio entre los valores de flujo estimados y medidos. Este criterio permite filtrar las posibles variaciones existentes en la potencia de operación durante la experiencia. La tasa de dosis fotón la estimamos calculando deposición de energía en el volumen sensible de la cámara de ionización a partir del uso de las tarjetas F6 y *F8 (ver Sección 2.1.4). En este mismo volumen estimamos la tasa de dosis depositada por los protones producto de la reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ mediante la tarjeta F4 modificada por el Q-value de la reacción.

En la Figura 3-20 se muestran los resultados del flujo neutrónico medido en las diferentes posiciones de irradiación (a) y aquellos correspondientes para la tasa de dosis de fotones determinados con la cámara de ionización en el año 2014 (b). Estos resultados se comparan con los valores estimados mediante MCNP para las mismas magnitudes. El flujo neutrónico medido en las diferentes posiciones y el valor estimado mediante MCNP no presentan diferencias significativas en ninguno de los casos analizados. Sin embargo, la tasa de dosis

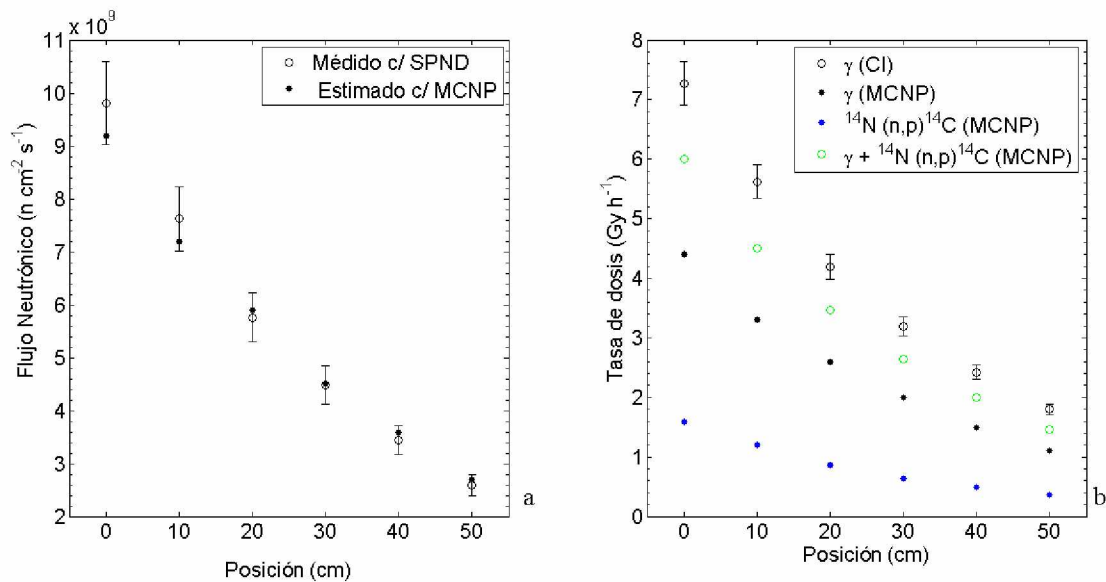


Figura 3-20 a) Flujo neutrónico medido mediante SPND y estimado por MCNP en las diferentes posiciones de irradiación correspondientes a la caracterización de la tasa de dosis fotón en la FCCT con cámara de ionización (Figura 3-19). Se observa que el modelo ajusta satisfactoriamente los datos experimentales en todos los casos. b) Tasa de dosis fotón medida con la cámara de ionización (CI) en las diferentes posiciones en conjunto con las estimaciones por MCNP para las dosis de fotones, de protones, y la suma de ambas contribuciones. El modelo MCNP subestima en todos los casos la tasa de dosis medida reportada.

fotón determinada con MCNP en todas las posiciones subestima al valor experimental, siendo ésta entre un 20 % y 30 % menor. Si estimamos mediante MC la tasa de dosis depositada por los protones en el volumen sensible (p) de la cámara de ionización y sumamos esta contribución a la tasa de dosis debida a los fotones (γ) obtenemos un valor de tasa de dosis total ($\gamma + p$) que se acerca al valor medido mediante la cámara de ionización.

Existen diversas contribuciones no deseadas a la señal medida por la cámara de ionización, cuya intensidad y origen solo pueden determinarse a partir de una caracterización específica en cada componente del campo de irradiación por separado. Estas contribuciones no deseadas son independientes de las características físicas de la cámara de ionización y no se reflejan correctamente en el modelo MCNP.

La caracterización de la cámara de ionización en un flujo de neutrones térmico puro (sin contribución de otras partículas) de intensidad adecuada ($> 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) no es practicable,

dada la inexistencia del mismo. De esta manera, a lo largo de nuestro trabajo debimos considerar utilizar métodos alternativos de medición para acotar las incertezas generadas en torno a la tasa de dosis de fotones. La estrategia considerada fue el uso de detectores de alanina, cuya sensibilidad de respuesta a las componentes de dosis no-fotón se encuentra estudiada en la literatura y, cuya aplicación ha sido realizada con éxito recientemente en otras facilidades térmicas para BNCT en el mundo.

3.5.3 Tasa de Dosis de fotones: Experiencias con detectores de alanina

El empleo del aminoácido L- α -alanina como detector de estado sólido para la medición de la dosis fotón fue sugerido en 1962. La radiación ionizante induce, en la estructura cristalina del detector, la producción de radicales libres, detectables cuantitativamente mediante la técnica ESR (del inglés, Electron Spin Resonance). Considerando que el número de radicales generados es proporcional a la dosis entregada en un gran rango de energías, el uso combinado de los dosímetros de alanina con la técnica ESR es ampliamente usada hoy en día. Su composición tejido equivalente ($C_3H_7NO_2$), la respuesta lineal en un rango amplio de dosis, la baja dependencia con la calidad de radiación, la estabilidad pos-irradiación, la baja dependencia con la tasa de dosis, el bajo costo asociado y la lectura no-destruccionista representan las principales características que hacen a la alanina un compuesto orgánico adecuado para la medición de dosis.

La respuesta de los detectores de alanina ante los diferentes tipos de radiación ha sido ampliamente estudiada y experimentalmente validada. Los campos de electrones y fotones resultan altamente efectivos para la producción de radicales libres. Además, la producción es lineal en un rango de dosis absorbida entre 1 y 10^5 Gy, haciendo de la alanina un dosímetro válido para dosis muy altas.

3.5.3.1 Efectividad Relativa (RE)

Para comparar la respuesta de la alanina ante diferentes tipos de radiación y energías se define una figura de mérito denominada efectividad relativa (RE del inglés, Relative Effectiveness) de la radiación incidente con respecto a la radiación γ del ^{60}Co (1,173 y 1,333 MeV) para producir radicales estables.

La efectividad relativa se define como la relación entre las señales producto de la radiación incidente (S_{rad}) y producto de la radiación del ^{60}Co (S_{Co}), cuando la dosis de la radiación bajo investigación (D_{rad}) y la dosis de la radiación de referencia (D_{Co}) se igualan. Así,

$$RE = \frac{S_{rad}(D_{rad})}{S_{Co}(D_{Co})} \quad \text{para} \quad D_{rad} = D_{Co}. \quad \text{Ec. 3.1}$$

Se ha demostrado experimentalmente que la dependencia de la efectividad relativa con la energía y/o espectro de fotones es muy baja. Tal es así, que los valores de RE para fotones provenientes de aceleradores clínicos de 4, 6, 8, 10, 15 y 25 MV varían aproximadamente entre 0,996 a 0,989 con el incremento de la energía^[46,47].

Si consideramos la sensibilidad de la alanina cuando la energía es entregada por partículas cargadas, se observa una marcada dependencia de ésta con el LET. La radiación de bajo LET tiende a ser altamente comparable con los fotones cuando se evalúa la respuesta del dosímetro en función de la dosis. Debemos notar que la técnica de ESR no mide todas las ionizaciones producidas por los radicales libres, sino solo aquellos eventos que producen radicales libres estables. Cuando la energía es entregada por partículas de alto LET, los radicales generados se encuentran espacialmente más concentrados y tienen asociada una mayor probabilidad de recombinación, en lugar de quedar atrapados permanentemente en la matriz cristalina. La concentración de radicales libres estables generados por ion generalmente decrece con la energía.

Se ha observado que existe un decremento en el valor de RE asociado a un incremento del LET por sobre $50 \text{ MeV cm}^2 \text{ g}^{-1}$, aunque la respuesta dependiente de la dosis mantiene su linealidad.

En el caso de campos mixtos, como existe en la cavidad de irradiación de la FCCT, la tasa de dosis total $\dot{D}_T$, (en Gy h^{-1}) se calcula como,

$$\dot{D}_T = \dot{D}_\gamma + RE \cdot \dot{D}_p. \quad \text{Ec. 3.2}$$

Siendo $\dot{D}_\gamma$ la tasa de dosis fotón y $\dot{D}_p$ la tasa de dosis depositada en los detectores de alanina por los protones de $\sim 0,6 \text{ MeV}$ producto de la reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. Para determinar la tasa de dosis total es necesario conocer el valor de RE para protones en la energía de interés.

Palmans *et. al.* (2003)^[48] resumió en la Ref. 48 los valores de RE medidos en los últimos 40 años (1963-2002) en diferentes arreglos experimentales y para diversas energías de protones en el rango de 1,2 a 60 MeV.

Los valores publicados fueron ajustados en esta tesis en función de la energía media del haz de protones utilizados (E_{eff}) considerando modelos teóricos que predicen un efecto de saturación en altas y bajas energías. La función de ajuste utilizada es una sigmoidea pesada de la forma:

$$RE(E_{eff}) = RE_0 + \frac{\Delta RE}{1 + e^{-C(\log(E_{eff}) - \log(E_m))}},$$

donde RE_0 , ΔRE , C y E_m son los parámetros de la misma. El ajuste de estos parámetros resulta en la curva continua que se presenta en la Figura 3-21, en donde también se puede apreciar el buen acuerdo de la función con los datos experimentales reportados por Palmans *et al.* (2003)^[48].

Mediante la función de ajuste extrapolamos, para nuestra aplicación, un valor de $RE = 0,62 \pm 0,08$ para protones de aproximadamente 0,6 MeV (es decir, la energía de los protones producto de la reacción $^{14}\text{N}(n, p) ^{14}\text{C}$).

Por otra parte, recientemente Schmitz *et al.* (2015)^[49] publicaron los resultados de medición con detectores de alanina en las facilidades de BNCT de Alemania, Finlandia y Taiwán. Para realizar estas mediciones estimaron el factor de eficiencia relativa para los protones de 0,6 MeV mediante la simulación estocástica del detector de alanina en el código MC FLUKA. La eficiencia relativa obtenida a partir de la simulación resulta constante con un valor de $0,56 \pm 0,1$.

Como se muestra en la Figura 3-21, el valor calculado por Schmitz *et al.* (2015)^[49] se encuentra dentro de las bandas de predicción del 95% para la función de ajuste obtenida a partir de los datos experimentales reportados por Palmans *et al.* (2003)^[48]. Así, el valor simulado de $0,56 \pm 0,1$ es consistente con el valor extrapolado de la eficiencia relativa ($0,62 \pm 0,08$).

3.5.3.2 Configuración experimental de medición

Teniendo acotado el factor de eficiencia relativa necesario para la determinación de la tasa de dosis de fotones en la FCCT, diseñamos, en colaboración con el grupo de BNCT de la Università di Pavia (Italia), una configuración experimental adecuada para una correcta medición con los detectores de alanina.

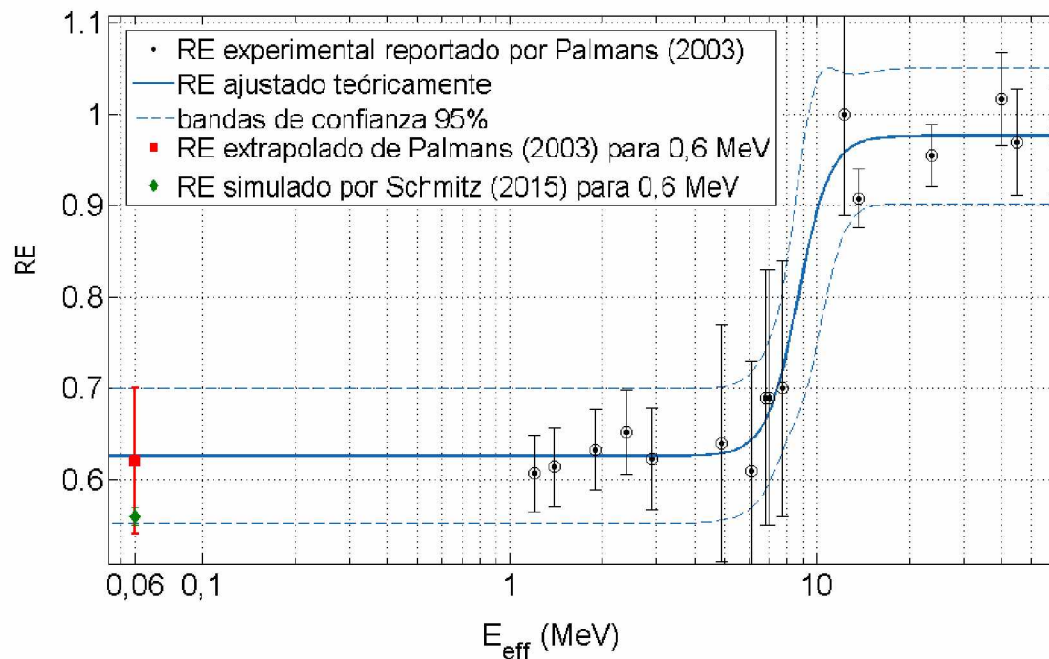


Figura 3-21 Valores experimentales de la efectividad relativa de la alanina como función de la energía efectiva de protones, según múltiples fuentes de la literatura analizadas por Palmans *et al.* (2003)^[48]. Ajuste teórico de los datos experimentales con bandas de predicción del 95% y extrapolación al valor $E_{\text{eff}} = 0,6$ MeV de interés en esta tesis. Valor de RE obtenido mediante simulación MC de los detectores de alanina en un campo de protones de 0,6 MeV por Schmitz *et al.* (2015) ^[49].

En cada medición se utilizaron 3 dosímetros cilíndricos de alanina, de radio 0,24 cm y altura 0,32 cm. Un contenedor cilíndrico de grafito, de radio 2,1 cm y altura 2,32 cm, se construyó para albergar los detectores de alanina (Figura 3-22). A una distancia de 1 cm desde la base del cilindro, se hicieron 3 orificios a 0,85 cm desde el centro, en los vértices de un triángulo equilátero, para generar una configuración de simetría central. Los dosímetros adentro del contenedor se posicionan a una distancia de 1 cm entre sí, y a 1 cm del borde del contenedor. De esta manera la cantidad de grafito es suficiente de forma tal de garantizar la producción de electrones secundarios, generar condiciones de equilibrio electrónico (CPE), y maximizar los radicales libres en los detectores.

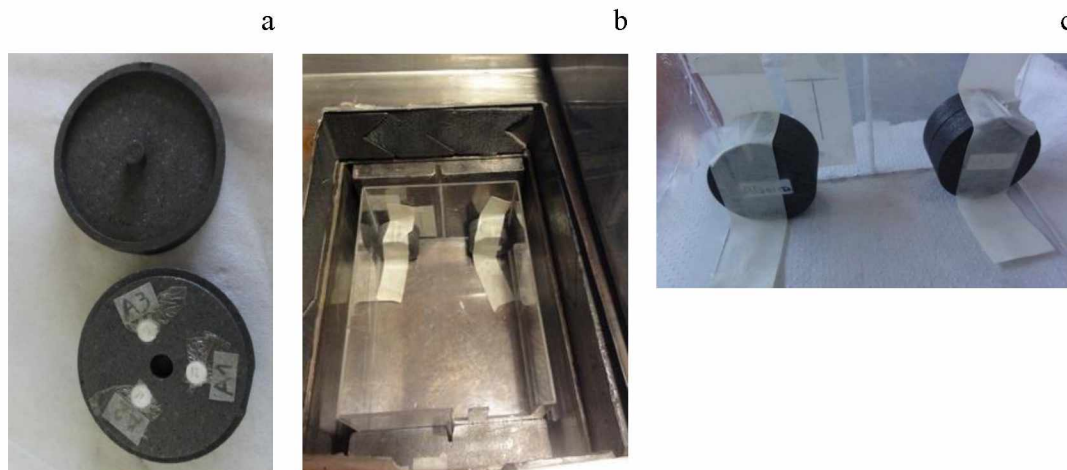


Figura 3-22 a) Cilindro contenedor de grafito con los 3 orificios y los detectores de alanina posicionados. b-c) posicionamiento estándar de los contenedores de grafito en la caja de acrílico para su irradiación. El cilindro de la izquierda lleva 3 alambres de Cu en su interior mientras que el cilindro de la derecha lleva los detectores de alanina.

Se construyeron 2 contenedores de grafito exactamente iguales y se dispusieron en el contenedor de acrílico, utilizado en la caracterización de tasa de dosis fotón con CI, de la forma en que se muestra en la Figura 3-22. En el interior del primer contenedor se dispusieron 3 alambres de Cu para la determinación del flujo neutrónico en un plano equivalente al correspondiente a los detectores de alanina. En el segundo contenedor se colocaron los detectores de alanina.

Sobre el dispositivo experimental montado con los detectores de alanina realizamos los desplazamientos hacia atrás, repitiendo el procedimiento descrito en la Sección 3.5.2. Se realizaron mediciones en las posiciones 0 cm, 10 cm, 30 cm y 50 cm, con tiempos de irradiación variando, según éstas, entre 35 y 150 minutos para garantizar una fluencia de $2 \cdot 10^{13} \text{ n cm}^{-2}$ en todos los casos.

El dispositivo experimental fue reproducido en MCNP y se introdujo en el modelo MCNP de la FCCT del reactor RA-3. Repitiendo el proceso realizado con la CI, se estimó el flujo neutrónico en los alambres de Cu y en los detectores de alanina. La tasa de dosis fotón en estos detectores la estimamos a partir del cálculo de deposición de energía con las tarjetas F6 y *F8. También estimamos la tasa de dosis depositada por los protones producto de la

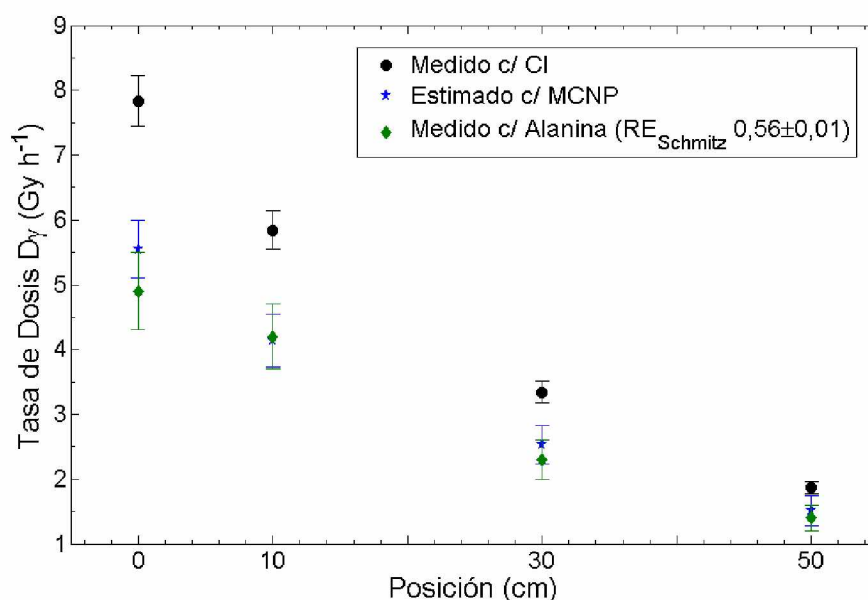


Figura 3-23 Tasa de dosis fotón medida con la CI, estimada por simulación MCNP y medida con los detectores de alanina. No se observan diferencias significativas entre los valores medidos con los detectores de alanina y los estimados por MCNP, siendo la tasa de dosis fotón en la posición habitual de irradiación (0 cm) de $4,9 \pm 0,6 \text{ Gy h}^{-1}$.

reacción $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ mediante la tarjeta F4 modificada por el Q-value de la reacción (ver Sección 2.1.4 p. 19).

3.5.3.3 Análisis de los resultados obtenidos

Los detectores de alanina fueron medidos mediante la técnica de ESR en el Departamento de Física y Química de la Universidad de Palermo^{aa}, Italia. La señal resultante fue convertida a dosis total usando la recta de calibración dosis-sígnal obtenida en un acelerador lineal CLINAC Siemens de 6 MV para diferentes valores de dosis, y en las mismas condiciones experimentales de medición que las implementadas en la FCCT del reactor RA-3^[50].

A partir de la medición de la dosis total en la cavidad de irradiación de la FCCT, y teniendo en cuenta el tiempo de irradiación en cada configuración experimental, se puede obtener la tasa de dosis fotón:

^{aa} La medición por técnica ESR en la Universidad de Palermo fue realizada por el Dr. Maurizio Marrale en el marco de una colaboración específica establecida entre CNEA – Università di Palermo – Università di Pavia

$$\dot{D}_\gamma = \dot{D}_T - RE \cdot \dot{D}_p, \quad \text{Ec. 3.3}$$

El valor de RE para 0,6 MeV (ver Sección 3.5.3.1) corresponde a $0,56 \pm 0,01$, valor reportado por Schmitz *et. al.* (2015) para protones de $\sim 0,6$ MeV.

La Figura 3-23 muestra los valores de tasa de dosis fotón obtenidos promediando la señal de los 3 detectores en cada posición de irradiación. Estos resultados se comparan con los estimados por MCNP y los valores medidos mediante la CI en iguales condiciones de potencia y posición de irradiación.

Como puede observarse, no hay diferencias significativas entre los valores medidos con los detectores de alanina y los estimados por MCNP en las diferentes posiciones de irradiación, siendo la diferencia relativa máxima entre los valores medios estimados y medidos del 13%. La incerteza estadística en la estimación MCNP de la tasa de dosis de fotones ($\sim 10\%$) y la incerteza en la RE (2 %) son las principales fuentes de error a controlar en estas experiencias. Un error del 13 % es más que aceptable en nuestra caracterización, sin embargo, se puede lograr una disminución de la incerteza estadística en el detector de alanina a valores comparables con la incerteza de la RE mediante un incremento en el tiempo de cálculo, esto representa un análisis costo-beneficio en cada caso de interés particular.

Finalmente, el valor de tasa de dosis fotón medido en la posición habitual de irradiación, es decir la posición 0 cm, es $4,9 \pm 0,6$ Gy h⁻¹.

Los resultados obtenidos hasta aquí nos permiten concluir que el modelo MCNP de la FCCT del reactor RA-3 representa adecuadamente la dosis de fotones en la cavidad de irradiación determinada a partir del método de medición con detectores de alanina. Por otra parte, estos resultados sugieren que a futuro se continúe con un estudio más profundo de las diferentes fuentes no deseadas de radiación que contribuyen a la señal total leída por la CI, de forma de poder cuantificar origen y aporte.

3.6 Optimización, alcance y aplicaciones del modelo

Desde el año 2011 el modelo MCNP de la FCCT está siendo utilizado en el estudio de factibilidad de tratamientos ex – situ de hígado y pulmón, tema de esta tesis. Además, ha

servido como complemento dosimétrico de numerosos experimentos del departamento de radiobiología, donde hemos simulado los dispositivos de protección utilizados para el tratamiento de hamsters con cáncer oral, ratas con metástasis de carcinoma de colon en hígado y ratas con metástasis múltiples de pulmón (ver p. VII). Algunas de las aplicaciones del modelo se presentan en la Figura 3-24. Para estas últimas, el modelo de la facilidad nos permitió generar y ensayar un dispositivo de protección especialmente optimizado para maximizar la dosis entregada al volumen pulmonar mientras se protege el resto del animal dentro de la cavidad de irradiación. De esta forma, hemos incorporado la posibilidad de realizar por primera vez una dosimetría tridimensional en los ensayos radiobiológicos en pequeños animales, resultando no solo en un aporte al análisis retrospectivo sino también en la posibilidad de evaluar predictivamente las dosis a entregar en diferentes puntos de interés a partir de los parámetros de prescripción deseados con incertezas inferiores al 10%. Como cierre del trabajo propuesto en esta tesis en el marco del modelado de la FCCT, a partir de la última optimización del modelo MCNP se generó una fuente de superficie (*Track – by – Track*) con la finalidad de reducir los tiempos de cálculo asociados (ver Sección 2.1.3), posibilitando especialmente la dosimetría en tiempo real de los futuros casos clínicos de irradiación *ex – situ* de pulmón. Para la escritura de esta fuente se consideró un plano a 140 cm del núcleo del reactor y 100 cm de la posición de irradiación, como muestra la Figura 3-25. La elección de dicha posición se consideró adecuada con el objetivo de minimizar perturbaciones en la fuente producto de las geometrías de interés en la cavidad de irradiación. Generamos dos fuentes de superficie capaces de transportar los neutrones y fotones provenientes del núcleo del reactor. Una versión de éstas procura una estadística suficiente para simulaciones en las que se quiere estimar flujo neutrónico y deposición de energía de fotones dentro de la cavidad. La segunda versión, de tamaño considerablemente mayor, fue generada para el cálculo de deposición de energía de electrones en la cavidad.

La fuente de tamaño menor (4,4 Gb) es fácilmente transportable en formato óptico, y permite obtener resultados iguales al modelo completo de la FCCT en un tiempo de 2-3 h en una computadora con 4 procesadores (Intel i5) en paralelo, o bien, 20–40 minutos en el sistema de cálculo de 20 procesadores (Intel i5). Ya sea con 4 procesadores o en el sistema de cálculo, se obtiene una reducción en el tiempo de cálculo de ~15 veces. La segunda fuente, con el número suficiente de partículas para generar estimadores confiables

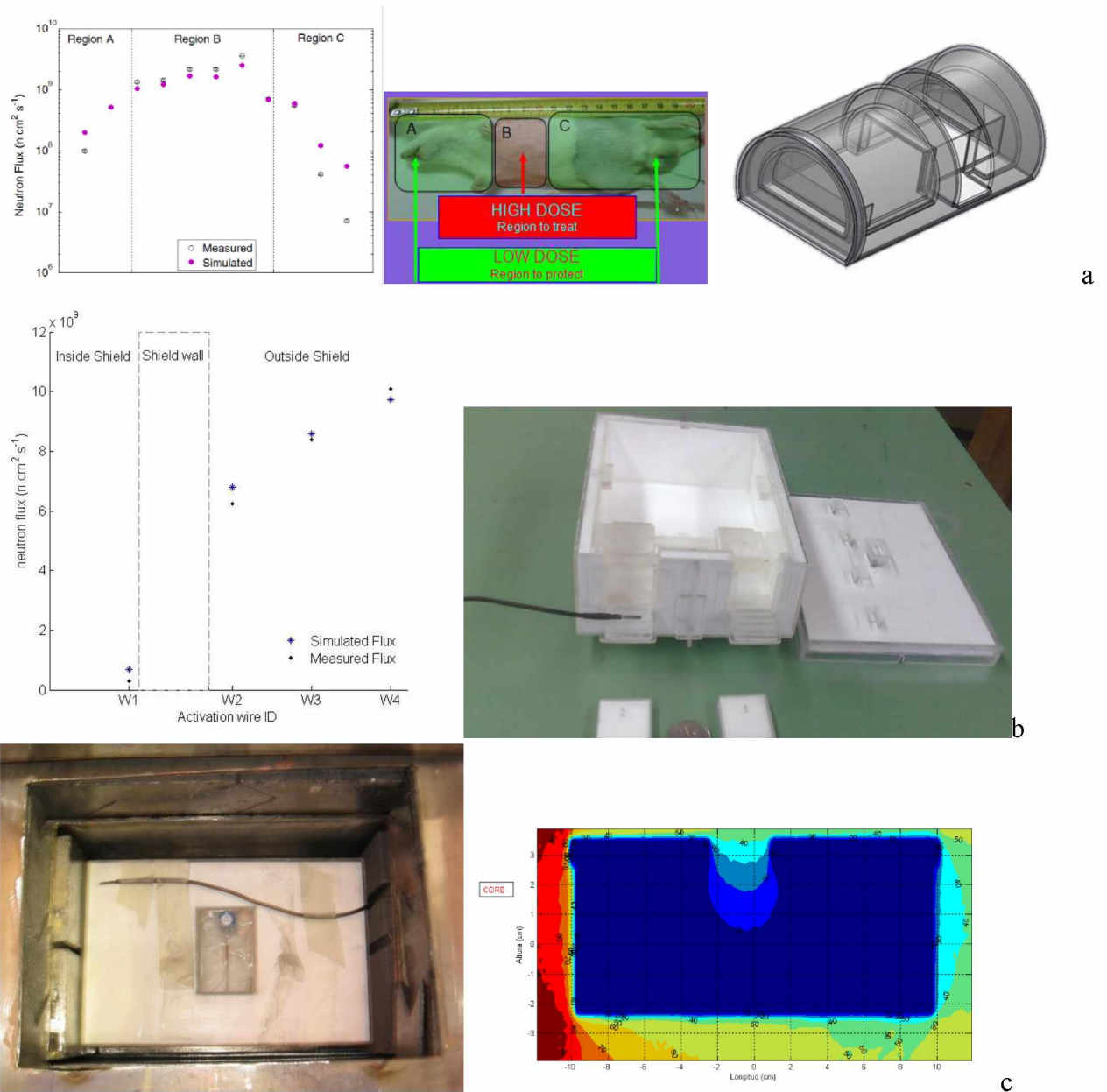


Figura 3-24 Ejemplos de aplicación del modelo MCNP de la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3 a experiencias pre-clínicas en modelos animales para la aplicación de BNCT en cáncer de pulmón (a), cabeza y cuello (b) o hígado (c)

de electrones en la cavidad de irradiación, posee un tamaño de 40 Gb resultando en un tiempo de cálculo asociado de 20-30 horas en el sistema de cálculo. Es importante aclarar que esta segunda fuente no tiene una aplicación directa, o ventajosa respecto de la primera, en los casos de dosimetría *ex situ* o demás aplicaciones de rutina sino que resulta de

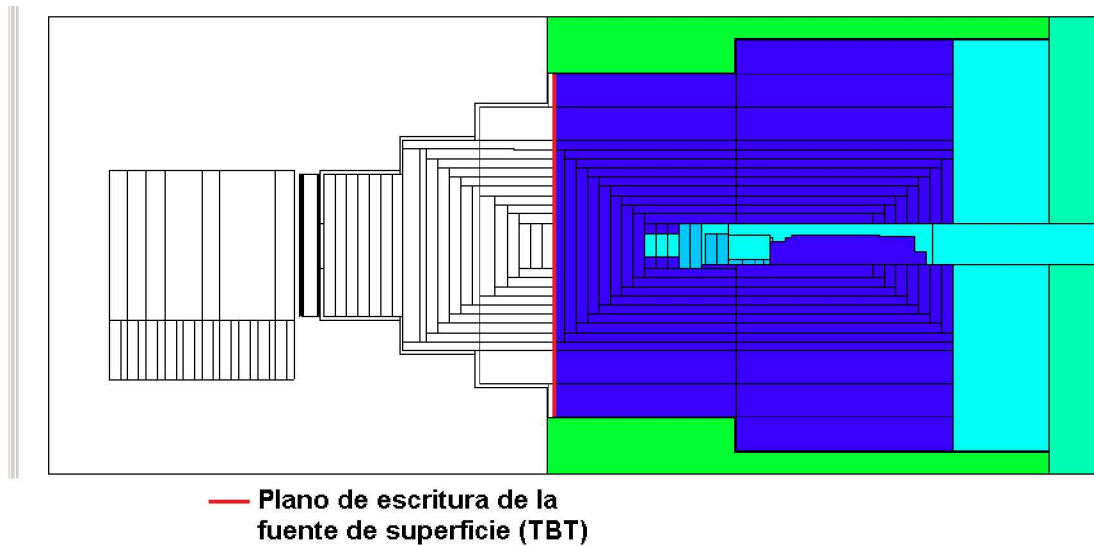


Figura 3-25 Vista longitudinal de la FCCT donde se remarca el plano de implementación de la fuente de superficie (TBT) y la región que deja de computarse para el transporte (región sin colorear). El nuevo volumen para el transporte de partículas se reduce al 50% del inicial, con la consecuente disminución del tiempo de cálculo asociado en cada simulación.

interés para caracterizaciones más complejas de la facilidad como ser espectro energético de neutrones o contribución específica de electrones en una muestra.

4 Generación de modelos para la planificación de tratamientos en BNCT

A lo largo de las diferentes generaciones de sistemas de planificación de tratamientos en BNCT, descritos en la Sección 2.2, se ha trabajado intensamente para mejorar la precisión de la reconstrucción de la geometría de interés, el paciente, dentro de las limitaciones tecnológicas propias del momento. De la misma forma y en la búsqueda por mejorar la estimación de la dosis final, cada grupo de trabajo estableció el criterio de aceptación para la relación entre la precisión geométrica y dosimétrica alcanzadas según el interés específico de la aplicación bajo estudio.

Los desarrollos generados en este contexto dieron lugar a métodos de reconstrucción geométrica regular con niveles de precisión variados. Así, el tamaño de la mínima unidad utilizada en la reconstrucción puede coincidir con el tamaño del univel^{bb}, o bien ser del tamaño de un voxel regular mayor al univel al que se le agrega una corrección por composición material. Por otra parte, el tamaño del volumen para el cálculo dosimétrico se mantuvo en todos los planificadores en cubos regulares de $0,125 \text{ cm}^3$ (0,5 cm de lado) ó 1 cm^3 , lo que relativiza o limita el impacto de las mejoras en la precisión geométrica sobre la dosimetría final.

Tanto las nuevas modalidades de tratamiento en BNCT, como ser la irradiación de órganos *ex – situ*, como los estudios pre-clínicos en pequeños animales conllevan la necesidad de realizar una optimización geométrica y dosimétrica conjunta sobre el volumen a tratar, acotando las incertezas asociadas dentro de un criterio de aceptación de carácter amplio y abarcativo de los tratamientos actuales y las posibilidades de tratamientos futuros.

En este marco y como parte de esta tesis, se estudió y desarrolló un método de reconstrucción para geometrías complejas capaz de alcanzar el máximo nivel de precisión (es decir, el de la imagen clínica usada para delineación de estructuras y planificación), manteniendo el costo computacional asociado tan bajo como es posible. Se estudió además el impacto asociado al tamaño del volumen de cálculo en la estimación de dosis y, en función de lo obtenido, se evaluaron diferentes métodos de corrección para alcanzar una dosimetría adecuada según los criterios de aceptación, sin elevar el costo computacional y el tiempo asociado a la planificación de tratamientos.

^{bb} representación exacta punto a punto a partir de la resolución espacial del estudio por imágenes utilizado

En el presente capítulo introduciremos el método propuesto de reconstrucción geométrica, que llamamos MultiCell, explicando su principio de funcionamiento, alcance y limitaciones. Analizaremos la influencia de la resolución del estudio de diagnóstico por imágenes en la exactitud del modelo MultiCell resultante, y discutiremos las recomendaciones derivadas de nuestro análisis. En una segunda etapa mostraremos las incertezas y desvíos propios de los métodos de estimación de dosis actualmente utilizados en la planificación de tratamientos BNCT, y presentaremos los resultados de la aplicación de dos métodos analíticos de corrección a la estimación de la dosis. El primero de ellos llamado *Baricenter* postulado por González *et al.* (2005)^[39] e implementado para la planificación de tratamientos por primera vez en esta tesis, y el segundo denominado método de conservación del valor medio (CVM), propuesto e implementado en el marco del presente trabajo.

4.1 Reconstrucción geométrica en múltiples niveles: MultiCell

Si analizamos los métodos de reconstrucción de modelos geométricos complejos desarrollados para BNCT podemos diferenciar 3 grandes grupos:

- a. Reconstrucción regular a nivel “univel”: el estudio de diagnóstico por imágenes es dividido regularmente en la mínima unidad posible - el univel – dada por la resolución del estudio. Para un estudio estándar cuya resolución es típicamente de $512 \times 512 \times 64$ unidades, este proceso genera alrededor de $1,6 \cdot 10^7$ unidades o estructuras sobre las que hay que simular el transporte de las partículas de interés.
- b. Reconstrucción regular a nivel “voxel”: este método busca reducir la cantidad de estructuras generando un modelo geométrico con la información suficiente para reproducir adecuadamente la física del problema, aunque geoméricamente no exacto. Para ello, el estudio se divide en sub-volúmenes regulares o vóxeles de lado fijo, con valores entre 5 mm y 10 mm. Para un estudio de imágenes estándar, el modelo resultante contiene alrededor de $7 \cdot 10^4$ estructuras. Dentro de los sub-volúmenes donde confluyen distintos materiales se asigna un único material compuesto, homogéneo, con propiedades físicamente equivalentes a los originales.
- c. Reconstrucción en 2 niveles: denominado “Multi Lattice”, este método combina en cada corte del estudio por imágenes la reconstrucción regular voxelizada y la reconstrucción en univels. El criterio utilizado no se basa en la asignación de

materiales compuestos, sino que, aquellos voxels regulares que no poseen un único material, son divididos hasta el nivel del univel. Al igual que la reconstrucción (a.) el proceso Multi Lattice genera un modelo geométrico “exacto” pero reduce sensiblemente la cantidad de estructuras requeridas para representar la geometría compleja (aprox. la reducción es del 75%). Sin embargo, para un estudio estándar dicha cantidad sigue siendo considerablemente alta, alrededor de $4 \cdot 10^6$ unidades.

El razonamiento que impulsó el desarrollo estos métodos de modelado puede comprenderse al considerar los lenguajes MC utilizados para el transporte de partículas en BNCT y sus limitaciones para reconstruir diferentes anatomías, dada su concepción original en el ámbito de diseño de reactores nucleares (Sección 2.1). La búsqueda por optimizar la planificación de tratamientos nos lleva a pensar, como una posible mejora a los métodos de reconstrucción existentes, en algoritmos de múltiples niveles, donde la optimización se logra teniendo en cuenta el volumen de interés en su totalidad y no cada corte tomográfico por separado. En este concepto se basa el método de reconstrucción que se desarrolló como parte del trabajo de esta tesis.

Comenzaremos describiendo el método QD (del inglés, Quadtree Decomposition) utilizado bi-dimensionalmente para el análisis de imágenes, para posteriormente extendernos en tres dimensiones al método que desarrollamos y llamamos MultiCell.

4.1.1 Quadtree Decomposition (QD)

Un árbol cuadrático (Quadtree) es una estructura de datos que contiene en cada nodo interno exactamente 4 hijos. El método QD se utiliza mayormente para la partición de espacios bi-dimensionales por medio de un algoritmo recursivo que subdivide el espacio en 4 cuadrantes, también llamados sub-cuadrantes u hojas, y repite este proceso sucesivamente hasta que cada hoja contenga solamente los datos específicos de esa subregión. La región puede ser cuadrada o rectangular, o bien puede tener formas arbitrarias. Esta estructura de datos fue descrita por Finkel y Bentley en 1974 y su aplicación se ha difundido ampliamente desde entonces^[51].

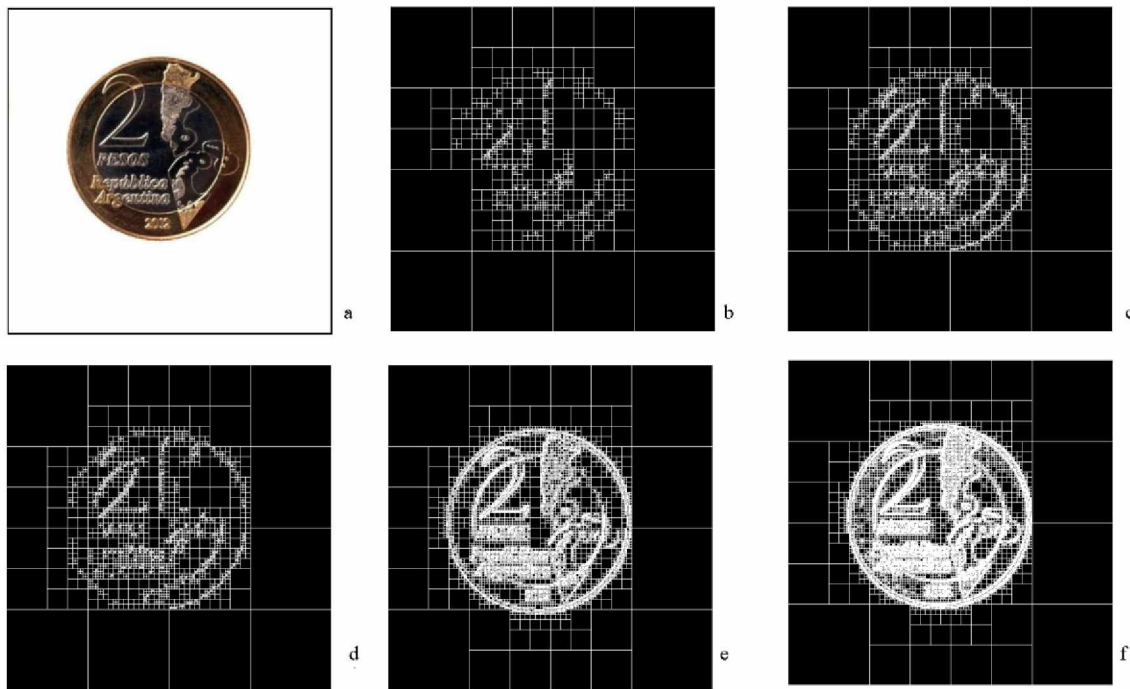


Figura 4-1 Ejemplo de aplicación del método de descomposición Quadtree sobre una imagen arbitraria (a). El tamaño de la hoja límite cambia según la diferencia relativa máxima entre los niveles de color dentro de la hoja. En los ejemplos, esta diferencia varía de 0,8 a 0,1 para las imágenes b-e, siendo de 0,01 en la imagen (f).

En el caso particular de las imágenes, el árbol cuadrático se puede utilizar como una estrategia para generar una estructura de datos de la imagen de interés. De esta forma, la estructura que define a la imagen permite realizar procesos de edición a un costo inferior, o bien reducir la complejidad de la imagen (es decir, comprimir la imagen) simplemente “podando el árbol”.

La implementación del árbol sobre una imagen comienza con la división del área total en 4 nodos, que luego se dividen en 4 nuevas sub-secciones (u hojas). Este proceso se seguirá repitiendo, dividiendo las regiones cuadradas en 4 nuevas hojas, hasta alcanzar la máxima resolución de la imagen (tantas hojas como pixels^{cc} haya) o un tamaño de hoja límite impuesto por el usuario. Generalmente, este límite mayor a la máxima resolución lo impone el usuario por razones de almacenamiento, tiempo de procesamiento o bien por un criterio de resolución. A modo de ejemplo la Figura 4-1 presenta una imagen donde aplicamos el

^{cc} Pixel es la menor unidad homogénea en color que forma parte de una imagen digital.

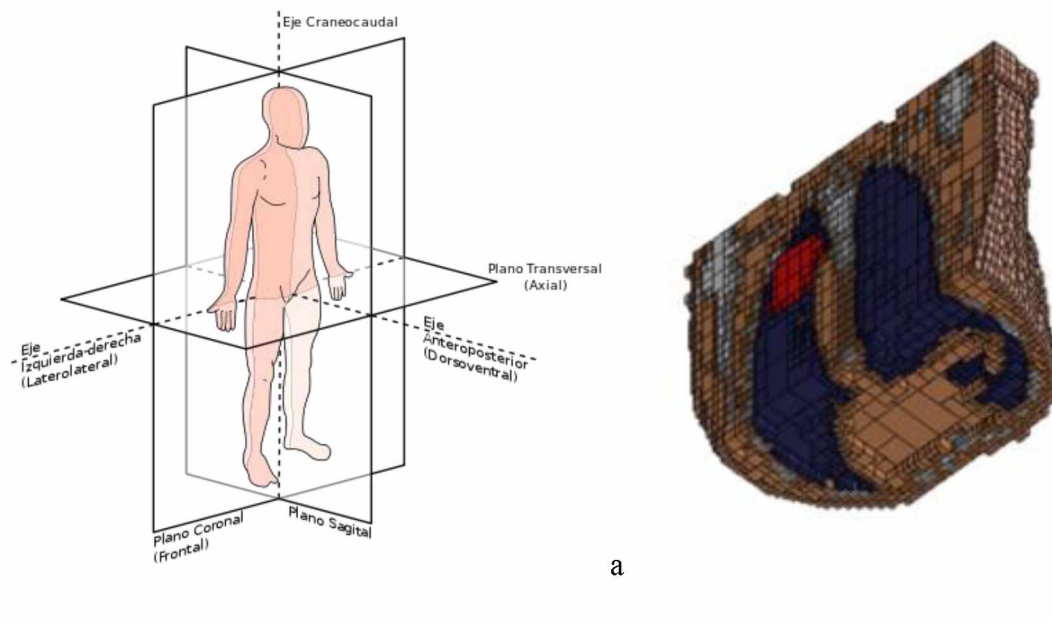


Figura 4-2 a) Definición de los ejes y planos anatómicos. b) Imagen 3D representativa de una reconstrucción geométrica por el método MultiCell de un torax humano. Se observa la variación de tamaño de las hojas en todas las dimensiones.

método QD disminuyendo sucesivamente el tamaño de la hoja límite o equivalentemente, aumentando la resolución final de la imagen.

4.1.2 Método MultiCell para la voxelización tridimensional

En el análisis de imágenes para uso médico, la reconstrucción geométrica o voxelización a partir del método QD o cualquier otro método bi-dimensional, resulta parcialmente eficiente al no explotar las homogeneidades y/o simetrías presentes en la tercera dimensión. Bajo esta premisa es que desarrollamos un método de voxelización que, siguiendo el concepto de la estructura de datos en forma de “árbol”, pudiera ser utilizado en arreglos tridimensionales de información (es decir, estudios por diagnóstico por imágenes) a partir de un análisis completo del volumen contenido en los mismos.

Dada una estructura tridimensional, la aplicación directa del método QD conduce a dividir el volumen inicial en 8 hojas (2^3). Como mencionamos más arriba, este procedimiento deja afuera la posibilidad de encontrar una descripción adecuada o exacta de dicho volumen con un número menor de hojas.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el proceso de voxelización que se desarrolló en este trabajo genera la división del volumen de interés en cada eje coordenado de forma secuencial, y evalúa sobre cada hoja el criterio impuesto antes de proseguir con la división en el siguiente eje. Considerando entonces las características de la anatomía humana decidimos jerarquizar la secuencia de división de la siguiente forma: primero en el plano coronal, luego en el plano sagital y por último en el plano transversal (Figura 4-2). De esta manera, el número de hojas comienza en 2 (2^1) y, sólo de ser necesario, pasa a 4 (2^2) u 8 (2^3).

Si a partir de una división sólo una de las hojas cumple con el criterio impuesto, ésta no se vuelve a dividir (se cierra el nodo) mientras que la hoja restante sigue con el proceso de división en forma independiente. El proceso de división se repite iterativamente en cada eje hasta alcanzar el criterio impuesto en todo el volumen inicial.

El criterio impuesto sobre las hojas para detener la división en el caso de la voxelización de imágenes médicas se definió considerando que todos los univels que constituyen una hoja deben corresponder al mismo tejido/órgano^{dd}. De esta forma, siguiendo el flujo de trabajo que se presenta en la Figura 4-3, el método Multicell permite alcanzar una representación geométrica del volumen anatómico exacta^{ee} a partir de estructuras geométricas regulares (paralelepípedos) que constituyen cada hoja en la estructura de datos. Notar que la división secuencial reduce el número de hojas requeridas para la representación, sin generar detrimento en el resultado final, y con un impacto directo en la disminución del costo computacional asociado no sólo al momento de implementar el modelo en el código de transporte MC de interés sino en la simulación del problema.

La implementación del modelo geométrico resultante en el lenguaje del código de simulación elegido puede hacerse en forma directa, leyendo la información contenida en la estructura de datos y reordenándola según la sintaxis del código de destino.

^{dd} El volumen del univel es dependiente de la resolución del estudio utilizado y, como se mostrará más adelante, limita la calidad final de la voxelización MultiCell.

^{ee} Cuando el modelo generado a partir del método de reconstrucción alcanza la misma resolución espacial que la del estudio por imágenes lo denominamos reconstrucción geométrica exacta.

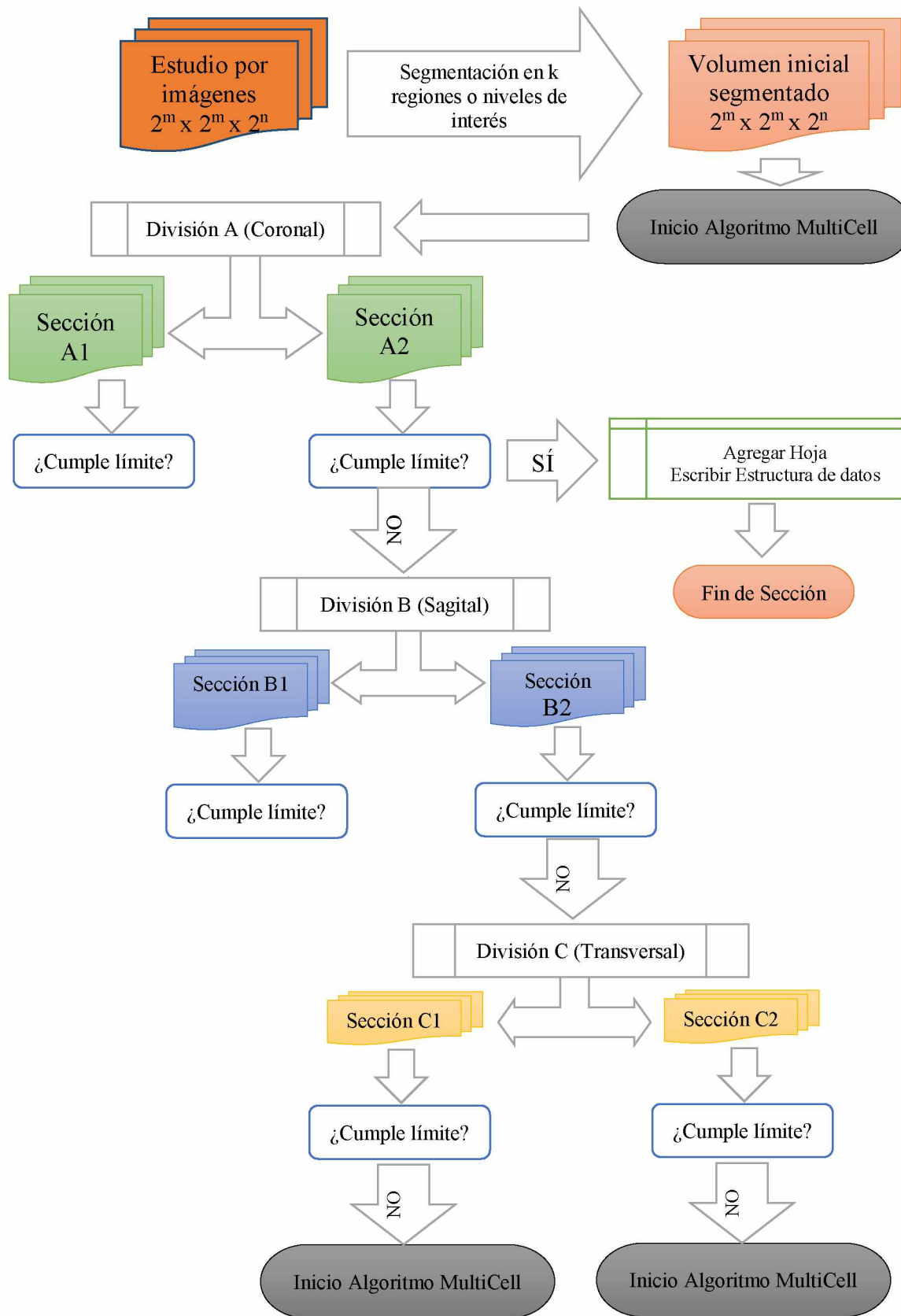


Figura 4-3 Diagrama de flujo del algoritmo MultiCell. Se presenta un esquema central con indicación de las instancias recursivas del código.

En el presente trabajo se utilizó, en particular, el código de transporte MCNP. De esta forma, las rutinas necesarias para realizar el ordenamiento de la estructura de datos se desarrollaron de forma óptima para este lenguaje.

La rutina específica que traduce el modelo reconstruido por MultiCell a la sintaxis de MCNP genera las superficies, celdas y materiales de la geometría anatómica de interés (ver Sección 2.1). Las superficies se generan a partir de planos ortogonales en las coordenadas cartesianas. Cada superficie o plano representa la frontera (borde) de las hojas resultantes. Las celdas requeridas por MCNP corresponden al volumen interno de cada hoja, definido por la intersección entre semiespacios. Cada hoja se escribe como una celda independiente en MCNP. El conjunto de hojas representa el volumen inicial de interés. La asignación de la composición material de cada hoja, ahora transformada en celda de MCNP, se designa mediante universos. La composición material^{ff} correspondiente a una dada región de interés (ROI^{gg}) del volumen inicial está identificada por un universo único que es utilizado para llenar^{hh} las celdas u hojas del modelo.

La estructura de datos del MultiCell transformada a la sintaxis MCNP resulta en un archivo de texto plano secuencial (.txt) interpretable por el lenguaje MC de forma directa.

4.2 Verificación y evaluación del método de reconstrucción geométrica

La verificación y evaluación del método MultiCell en condiciones reales requiere contar con geometrías anatómicas complejas que puedan obtenerse de manera confiable y reproducible en diferentes resoluciones iniciales y, además, segmentarse en diferente número de regiones de interés. Para generar dichas geometrías se recurrió al uso del fantoma 4D de cuerpo entero XCAT^[47] desarrollado por la Universidad de Duke (EEUU), cuyos detalles se describen a continuación.

^{ff} La composición material se define según la sintaxis específica de MCNP. Puede tratarse de un material inorgánico, como ser prótesis o conformadores de haz, o bien el tejido u órgano de la geometría anatómica voxelizada.

^{gg} Del inglés *Region of Interest*. La región de interés es un volumen con relevancia en el tratamiento definido por el médico.

^{hh} El llenado de las celdas se realiza a partir de la tarjeta FILL, cuyo funcionamiento e implementación se explica en la Sección 2.1.2.

Tabla 4-1 Características de los estudios de referencia y las correspondientes regiones de interés tenidas en cuenta en cada caso para la validación del método MultiCell.

Estudios de Referencia					
Resolución Espacial					
Del plano (mm/pixel)			1 x 1 – 2 x 2		
Espesor inter-corte (mm)			1 – 3 – 5		
Regiones de Interés					
Cabeza		Tronco		Piernas	
Primer grado de detalle	Tejido blando	Primer grado de detalle	Tejido blando	Primer grado de detalle	Tejido blando
	Cerebro		Cavidades (aire)		Hueso
	Hueso		Espina		Cola de caballo
	Cavidades		Pulmón derecho		Externo
	Externo		Pulmón izquierdo		
Complemento	Médula	Complemento	Riñón derecho		
	Espina		Riñón izquierdo		
	Ojos		Médula		
	Lentes ópticos		Externo		
			Bazo		
			Esófago		
			Hígado		
			Corazón		
			Vesícula		
			Intestino		
			Páncreas		
			Corazón: Aurículas		
			Corazón:		
			Ventrículos		

4.2.1 Introducción a 4D XCAT

El fantoma 4D extendido de cardio-torso (XCAT, Extended cardiac-torso) fue desarrollado por Segars *et al.* (2010)^[52] para su uso en la investigación con imágenes multimodales. Se trata de una herramienta capaz de definir la anatomía adulta de cuerpo entero en alta definición, tanto masculina como femenina, por medio de curvas B-spline no uniformes

(NURBS) y segmentación de superficies. La información anatómica utilizada se obtiene principalmente del conjunto de datos anatómicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU. Usando la flexibilidad propia de las NURBS, el modelo ajusta las dimensiones del cuerpo y volumen de los órganos al percentil 50 de la población. De esto surge una plantilla estándar de adulto sobre la cual el usuario puede realizar variaciones anatómicas a partir de parámetros predefinidos. El fantoma también cuenta con modelos parametrizados de los movimientos cardíacos y respiratorios ajustados a partir de estudios tomográficos multicorte sincronizadosⁱⁱ. De esta forma, 4D XCAT es capaz de producir estudios por imágenes realistas que incluyen una gran cantidad de estructuras anatómicas. El número de estructuras definidas y la resolución espacial con la que se genera el fantoma puede modificarse con facilidad, permitiendo estudiar de manera controlada, repetible y segura la influencia de la resolución de las imágenes en los procesos posteriores.

4.2.2 Modelos de validación del método MultiCell

A partir del 4D XCAT generamos 3 estudios de referencia para la validación del algoritmo de voxelización, dividiendo el cuerpo entero en: cabeza, tronco y piernas. Cada estudio de referencia se segmentó en múltiples regiones de interés, que elegimos según el grado de detalle anatómico deseado en el volumen analizado. Para descartar la variabilidad en la segmentación, utilizamos el criterio propio del 4D XCAT independiente del usuario.

La Tabla 4-1 resume las resoluciones espaciales y regiones de interés analizadas en cada estudio de referencia. Sobre estos estudios aplicamos el método MultiCell imponiendo dos tamaños de hoja límite: uno coincidente con el univel del estudio y uno mayor formado por $2 \times 2 \times 2$ univels. En cada caso se evaluó:

- tiempo de voxelización,
- número total de hojas,
- diferencias entre volumen original (el del estudio) y el volumen voxelizado,
- dependencia del modelo voxelizado con la resolución espacial del estudio, y
- dependencia del modelo voxelizado con el número de regiones de interés.

ⁱⁱ La sincronización del estudio tomográfico se realiza a partir del ciclo cardíaco o respiratorio según la dinámica que se desee visualizar o, en el caso del 4D XCAT, modelar.

4.2.3 Análisis y validación del Método MultiCell

Dado un estudio de referencia, la cantidad de univels totales que forman el mismo varía de acuerdo con la resolución espacial utilizada. Típicamente, un estudio de $256 \times 256 \times 64$ univels ($\sim 10^6$) se asocia con una resolución espacial baja, mientras que estudios de $512 \times 512 \times 512$ univels ($\sim 10^8$) se identifican con resoluciones espaciales altas ($< 1 \text{ mm}^3$). Los estudios de $512 \times 512 \times 128$ univels ($\sim 5 \cdot 10^7$) generalmente presentan una resolución espacial de $1\text{-}3 \text{ mm}^3$, que resulta adecuada para las diferentes regiones anatómicas a tratar de acuerdo a los estándares habituales aplicados en radioterapia.

La ventaja de la reconstrucción anatómica a partir del método MultiCell se cuantificó considerando el número total de hojas requerido para conseguir una representación exacta del volumen anatómico en comparación con el número total de univels en el volumen de interés. Como era de esperar, la voxelización en base al método propuesto resultó en un número de hojas sustancialmente menor que el número de univels totales. La Figura 4-4 a) refleja este resultado, mostrando claramente que el número de hojas (máximo) requerido para la reconstrucción de los diferentes volúmenes resulta, en todos los casos, uno o dos órdenes de magnitud menor que aquel necesario con la reconstrucción regular.

Es importante destacar que a pesar de la sensible reducción en la cantidad de estructuras requeridas, la reconstrucción MultiCell es exacta, siendo la precisión espacial del modelo igual a la del estudio de referencia. Dicha reducción en la cantidad de estructuras tiene un impacto directo sobre el tiempo de cálculo y los requerimientos computacionales necesarios para el transporte de partículas sobre el volumen.

El tiempo requerido para generar el modelo voxelizado es un parámetro de interés en planificación. Es por ello que analizamos su dependencia con el volumen inicial a reconstruir y la cantidad de regiones de interés en que se divide el mismo.

La Figura 4-4b resume los resultados obtenidos de este análisis. En ella se pone de manifiesto la dependencia del tiempo de reconstrucción con el volumen a medida que se incrementa la resolución espacial del estudio y la cantidad de regiones de interés en que se dividió este último. Puede verse que, para los estudios con resoluciones espaciales típicas en la clínica ($1\text{-}3 \text{ mm}^3$, $\sim 10^7$ univels), el tiempo de reconstrucción alcanzando el nivel de

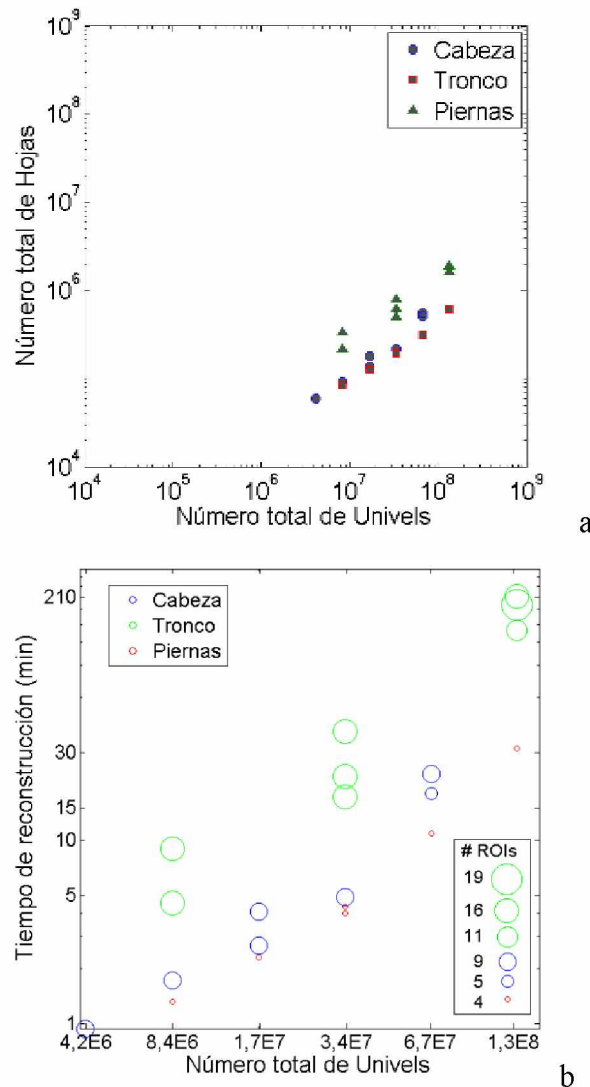


Figura 4-4 a) Número total de hojas necesario para reconstruir el estudio de referencia aplicando el método MultiCell para un tamaño mínimo de hoja igual al univel, comparado con el número total de univels en el estudio. b) Tiempo de procesamiento requerido con un procesador Intel i5 y 4Gb RAM para generar el modelo MultiCell del estudio de referencia en función del tamaño del estudio (medido en número total de univels), abarcando resoluciones desde $256 \times 256 \times 64$ (4×10^6 univels de resolución espacial $4 \text{ mm}^2 \times 5 \text{ mm}$) hasta $512 \times 512 \times 512$ (1×10^8 univels de resolución espacial $1 \text{ mm}^2 \times 1 \text{ mm}$). El área del círculo en cada caso representa el número de regiones de interés (#ROIs) en que se segmentó cada estudio de referencia.

univel se encuentra en la mayoría de los casos por debajo de los 10 minutos. Este a su vez se reduce a la mitad cuando el número de regiones de interés es menor a 9, algo sumamente habitual en la planificación de tratamientos con BNCT, donde la mayor cantidad de regiones de interés se da en los casos de cabeza y cuello y está entre 5 y 6.

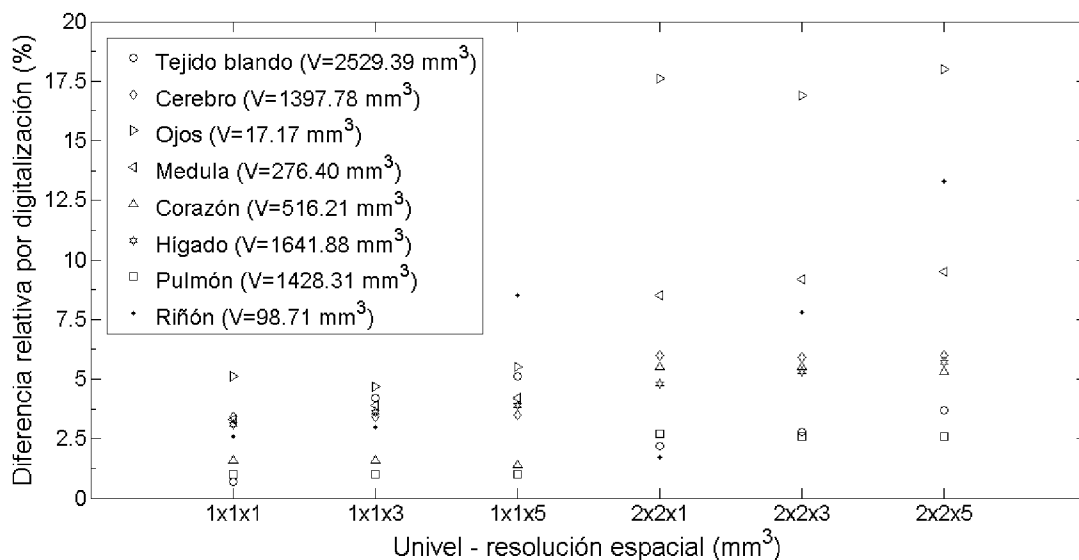


Figura 4-5 Valor absoluto de la diferencia relativa entre el volumen real del órgano y el obtenido luego de la digitalización del mismo en función de la resolución espacial del estudio. Se muestran las diferencias para 8 órganos que suelen ser considerados clínicamente relevantes.

Por otra parte, cuando el tamaño de hoja límite es de 2^3 univels, el tiempo requerido para la voxelización se reduce entre 2 y 5 veces respecto del necesario para llegar al nivel del univel, encontrándose la mayor ganancia para volúmenes iniciales grandes y con un alto número de regiones de interés. Es lógico esperar que el incremento en el tamaño de hoja límite – a 2^3 – haga que el volumen original a reconstruir y el volumen del modelo reconstruido se aparten. La magnitud de la diferencia es a su vez fuertemente dependiente de la resolución espacial del estudio de referencia.

Para poder entender y cuantificar las diferencias entre el volumen real de un órgano y el reconstruido con el método MultiCell, es necesario analizar primero el efecto de la digitalización del volumen real.

La mínima unidad de digitalización de un estudio por imágenes se asocia con el tamaño de un pixel (mm^2) en el plano del corte, y con el espesor propio entre dos planos sucesivos, denominado espesor inter-corte.

La variación conjunta de estos parámetros define la resolución espacial del estudio de referencia y consecuentemente el volumen representado por cada unidad discreta (univel). De esta manera, la digitalización del volumen real está asociada a una discretización de la

información que se refleja directamente en un volumen de referencia digitalizado levemente diferente al volumen inicial.

En la Figura 4-5 se muestran las diferencias relativas entre el volumen real del órgano y el obtenido luego de la digitalización del mismo en función de la resolución espacial del estudio, para diversos órganos de interés. Las diferencias relativas obtenidas por la digitalización del volumen alcanzan valores de hasta 18%, siendo los volúmenes discretizados mayores a los volúmenes reales en todos los casos. La magnitud de estas diferencias es fuertemente dependiente del tipo de órgano en cuestión. Los órganos con volumen superior a 500 mm^3 (por ej., tejido blando, cerebro, corazón, hígado, pulmón) presentan diferencias inferiores al 5% para todas las resoluciones espaciales, incluso sin encontrarse variaciones importantes al considerar espesores inter-corte de 1 ó 3 mm. En aquellos órganos con volúmenes menores a dicho valor (ojos, médula, riñón), la diferencia relativa aumenta con la disminución de la resolución espacial. Así es que para estos últimos, la diferencia relativa crece principalmente al aumentar el espesor inter-corte – particularmente apreciable en médula y riñón- y en segundo lugar, debido a la disminución de la resolución espacial en el plano. Esta dependencia no se observa tan marcadamente en los ojos, con un volumen inferior a 20 mm^3 , órgano que presenta las mayores diferencias relativas incluso con una resolución espacial de 1 mm^3 .

De lo mencionado anteriormente podemos concluir que los errores de aproximación del modelo MultiCell serán producto no sólo del tamaño de la hoja límite sino de aquellos inherentes a los procesos de digitalización y discretización del volumen. Particularmente, cuando el tamaño de la hoja límite coincida con el univel, la resolución espacial del estudio de referencia determinará las diferencias esperables en la reconstrucción MultiCell.

A partir de los estudios de referencia previamente mencionados generamos los modelos MultiCell correspondientes eligiendo un tamaño de la hoja límite de 2^3 . Como se mencionó, es de esperar que esta reconstrucción presente diferencias con respecto al volumen de referencia, y que estas diferencias sean además dependientes de la resolución espacial del estudio de imágenes.

La Figura 4-6a muestra las diferencias relativas entre los volúmenes digitalizados y los reconstruidos aplicando MultiCell con un límite 2^3 , en función del espesor inter-corte del estudio de referencia. Para todos los casos analizados, estas diferencias son similares a las

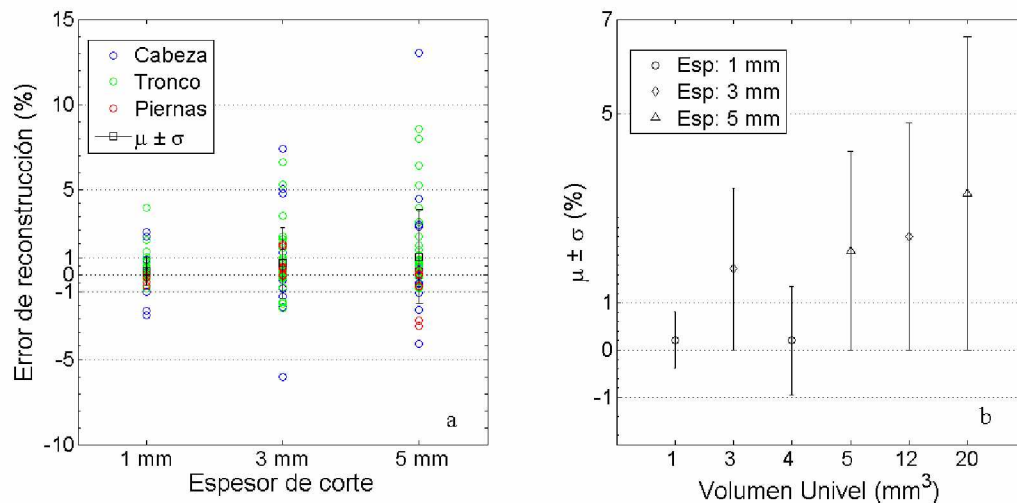


Figura 4-6 Análisis de las diferencias relativas entre los volúmenes de referencia digitalizados y los reconstruidos por el MultiCell para un tamaño de hoja mínimo de 2^3 . a) Diferencias relativas en función del espesor inter-corte del estudio para las regiones anatómicas que incluye cada estudio. Nótese que las mayores diferencias se dan para la región de cabeza. b) Diferencia relativa media con su desvío estándar en función del volumen del univel en cada estudio. Nótese la dependencia de estas diferencias principalmente con el espesor inter-corte y en segundo lugar con la resolución espacial en el plano.

inherentes al proceso de digitalización y discretización del volumen. Nótese además el aumento de las diferencias relativas a medida que el espesor se incrementa.

Si ahora analizamos las diferencias relativas medias con su desvío estándar para cada resolución espacial (Figura 4-6 b), podemos observar que resoluciones hasta 4 mm^3 resultan en diferencias medias muy pequeñas menores al 2%, dependiendo el desvío de estas diferencias del espesor inter-corte. Para resoluciones entre 5 y 20 mm^3 las diferencias medias sigue siendo aceptables por debajo del 5%. En estos casos, el desvío aumenta cuando el tamaño del pixel de la imagen aumenta y la dependencia con el espesor inter-corte se diluye.

En base a lo expuesto hasta aquí, podemos considerar que el método propuesto MultiCell resulta adecuado para reconstruir anatomías complejas de interés y ventajoso respecto a los métodos de reconstrucción regular. El tiempo requerido para la reconstrucción y la precisión geométrica del modelo respecto del volumen original, resultarán fuertemente dependientes del tamaño y la resolución espacial de nuestro estudio de referencia. Sin embargo, en función de lo analizado se puede delinear una serie de condiciones básicas

sobre el estudio por imágenes y los parámetros de reconstrucción para alcanzar un modelo preciso en un tiempo de reconstrucción acotado:

- La resolución espacial del estudio se debe elegir considerando espesores inter-corte de 3 mm. Espesores superiores resultan en un detrimento del volumen real, e inferiores no presentan una mejora significativa frente al incremento en el número de hojas necesario para la reconstrucción MultiCell.
- Una resolución espacial en el plano de 1 mm^2 resulta en diferencias aceptables en los volúmenes debidas a los procesos de digitalización y reconstrucción del volumen^{jj}, siendo el error de aproximación esperable del modelo MultiCell no mayor al 7%^{kk}.
- Un estudio con una resolución espacial de $1 - 3 \text{ mm}^3$ posee del orden de 10^7 univels. Este valor en conjunto con un número de regiones de interés no mayor a 9, requiere un tiempo de procesamiento aceptable de 5 a 15 minutos si se considera un tamaño de hoja mínimo igual al univel. Dado que el número de regiones en que se dividen las geometrías en BNCT es igual a 4 o menor, el tiempo de reconstrucción resulta menor a 10 minutos para todos los casos analizados. De ser necesario, el proceso de reconstrucción MultiCell puede ser optimizado mediante la paralelización del algoritmo de reconstrucción.

4.3 Dosimetría espacial asociada: Incertezas y criterios de aceptación

Hasta aquí hemos presentado el método MultiCell como método alternativo para la reconstrucción de las geometrías de interés en BNCT, y discutimos los errores de aproximación en la reconstrucción esperables asociados a dicho método. Esta sección está dedicada al estudio de la dosimetría espacial asociada al modelo geométrico, y a la evaluación de métodos de corrección que permitan mantener los tiempos de cálculo MC dentro de los valores aceptables para la planificación de tratamientos en BNCT.

^{jj} Las diferencias debidas a la reconstrucción del volumen se dan cuando el tamaño mínimo de la hoja es mayor al univel.

^{kk} Considerando una resolución espacial en el plano de 1 mm^2 , un espesor inter-corte de 3mm y un tamaño de hoja mínimo de 2^3 univels, el error de aproximación máximo es de 7%.

4.3.1 Preliminares: planteo del problema a estudiar

Como se mencionó en el Capítulo 2; *Error! No se encuentra el origen de la referencia.*, el cálculo dosimétrico en BNCT se realiza sobre unidades cúbicas regulares con un volumen que suele ser de 1 cm^3 ó $0,125 \text{ cm}^3$. En la actualidad, ya sea en los planificadores NCTPlan o JCDX-FX^{II}, estas unidades de cálculo pueden generarse mediante el uso de *Lattice* o bien *Meshgrid* – o su equivalente en PHITS si el código MC no es MCNP – calculándose el flujo promedio de partículas en el volumen para cada unidad. Este procedimiento permite obtener un estimador estadísticamente confiable en un tiempo acotado, a costa de perder la información acerca de las variaciones en el flujo de partículas dentro del volumen. De esta forma se genera una relación costo-beneficio entre el volumen de la unidad de cálculo, el tiempo requerido para obtener una incerteza estadística aceptable y la pérdida de información asociada.

Determinar cuál es la elección adecuada para esta relación costo-beneficio implica entender las características particulares de la dosimetría en BNCT y establecer criterios de aceptación para la estimación de las magnitudes de interés. A continuación discutimos estos aspectos y presentamos el análisis realizado sobre los métodos de cálculo y las incertezas asociadas.

4.3.2 Componentes de dosis e incertezas esperadas

Con el objetivo de realizar un análisis lo más general posible se decidió estudiar flujo de neutrones y fotones en todo el volumen de interés, dividiendo al primero en flujo térmico ($E_n < 0.5 \text{ eV}$) y no térmico ($E_n > 0.5 \text{ eV}$), y considerando fotones de $E_f < 36 \text{ MeV}$. Los neutrones térmicos contribuyen principalmente a la dosis boro y a la dosis térmica (detalladas en la Sección 1.4) y, en menor medida, a la dosis fotón inducida en el paciente, mientras que el flujo no térmico aporta a la dosis rápida. La contribución relativa de cada una de estas componentes a la dosis total fotón equivalente es diferente. La componente de dosis debida a los neutrones térmicos típicamente representa un 50-60% de la dosis total en tejido sano (y más del 70% en el caso de tumor), mientras que el porcentaje restante se distribuye entre la dosis rápida y la dosis fotón total. Considerando la relevancia de las componentes de dosis generadas por neutrones térmicos en la dosimetría total, el análisis

^{II} Los dos principales referentes en sistemas de planificación para BNCT actualmente en uso.

de resultados se enfocará principalmente sobre la distribución de flujo térmico^{mm} dentro de la geometría.

Según el método experimental y los elementos de medición disponibles, la incerteza asociada a la medición del flujo y/o dosis en BNCT varía fuertemente. El flujo de neutrones térmico puede ser medido en forma indirecta a través del método por activación, con una incerteza del 3%. Esta misma incerteza se puede lograr en la medición de la tasa de dosis fotón mediante el uso de cámaras de ionización de 0,6 cm³ (volumen de referencia en la dosimetría con campos de fotones de alta energía). En el caso de los neutrones de energía no térmica la incerteza asociada a la medición experimental es del orden del 10-20% dependiendo de la energía específica de los neutrones, además del método elegido.

En base a lo expuesto, la dosimetría computacional debería generar resultados con incertezas iguales o menores a la incerteza experimental para cada componente de dosis, principalmente en aquellas asociadas al flujo de neutrones térmicos que contribuyen sensiblemente a la dosis total entregada al paciente.

4.3.3 Fantoma de Análisis

Para el análisis de la dosimetría espacial hemos utilizado un fantoma regular cilíndrico, de referencia en BNCT. El fantoma lleno de agua, de 13 cm de diámetro y 25 cm de altura, se digitalizó en un estudio de referencia de 256 x 256 x 128 píxeles con una resolución espacial de 1 mm² x 2 mm. Este fue reconstruido utilizando el método MultiCell con un tamaño de hoja mínimo igual a la mínima unidad de digitalización (Figura 4-7).

Con una separación de 5 cm del borde del fantoma se posicionó una fuente de neutrones circular de 10 cm de diámetro con su eje normal central desplazado en 2,4 cm respecto del plano sagital medio del fantoma (fuente asimétrica respecto del fantoma). Elegimos una fuente planar con una distribución espectral de energía real entre [5 10⁻⁸ - 10¹] MeV, y con una contribución de neutrones mayoritaria dentro del rango epitérmico. Esta elección de haz nos permite obtener dentro del fantoma todas las componentes de dosis presentes en

^{mm} Los valores de flujo neutrónico y tasa de dosis presentados en el análisis dosimétrico de este capítulo se encuentran expresados por “neutrón de fuente” (n_{source}).

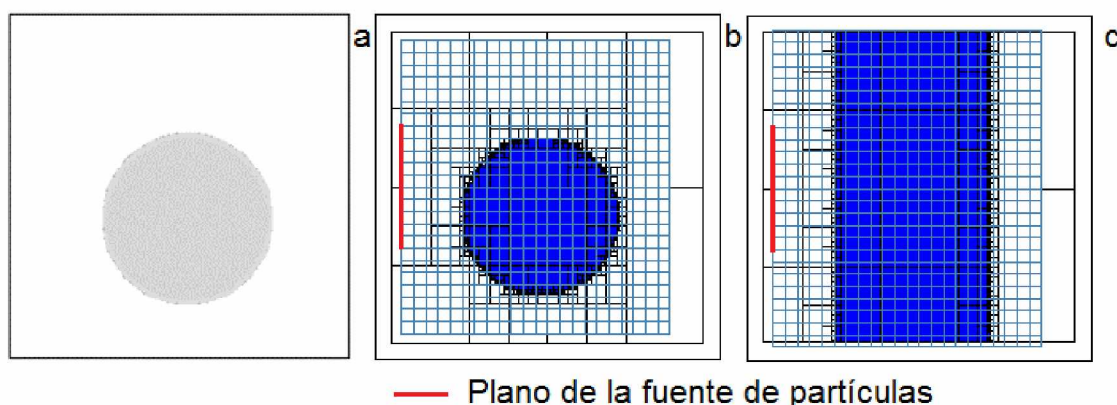


Figura 4-7 a) Corte transversal del estudio por tomografía computada del fantoma de referencia cilíndrico lleno de agua. El estudio sobre el cilindro, de 13 cm de diámetro y 25 cm de alto, se realizó en $256 \times 256 \times 128$ univels con una resolución de $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$. Corte transversal (b) y longitudinal (c) de la voxelización del fantoma (azul) realizada por el método MultiCell para un tamaño de hoja mínimo igual al univel del estudio. Super-impuestas a la geometría, se muestran además una unidad de cálculo de 1 cm^3 (celeste) y la posición del plano de la fuente de partículas (rojo).

BNCT y evaluar la precisión de la dosimetría computacional para las diferentes configuraciones de cálculo estudiadas.

4.3.4 Unidad de Cálculo – Tiempos e incertezas asociadas

Para el análisis de la dosimetría computacional generamos un volumen de cálculo que cubre la totalidad del volumen de referencia, y elegimos tres unidades de cálculo diferentes: $0,002 \text{ cm}^3$, $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3 . La unidad de cálculo de $1 \text{ mm}^2 \times 2 \text{ mm}$ ($0,002 \text{ cm}^3$), coincidentes con la resolución espacial del fantoma cilíndrico de referencia, la denominamos unidad de referencia. Esta unidad genera el estimador dosimétrico con la mayor resolución espacial posible (en adelante, estimador puntual); sin embargo, para alcanzar un error estadístico inferior al 3% en el flujo térmico en todo punto del volumen de interés el tiempo de cálculo requerido es de ~ 2000 minutos^{nm}.

Tomaremos la unidad de referencia como base para analizar la dosimetría resultante con unidades de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3 . Cabe destacar que el tiempo requerido para alcanzar un incerteza estadística equivalente a la de la unidad de referencia con estas

^{nm} Valor estimado para una simulación con MCNP5 v1.6 en la versión MPI de 32 bits, con 17 procesadores distribuidos en 5 PCs de escritorio dedicadas Intel® i5.

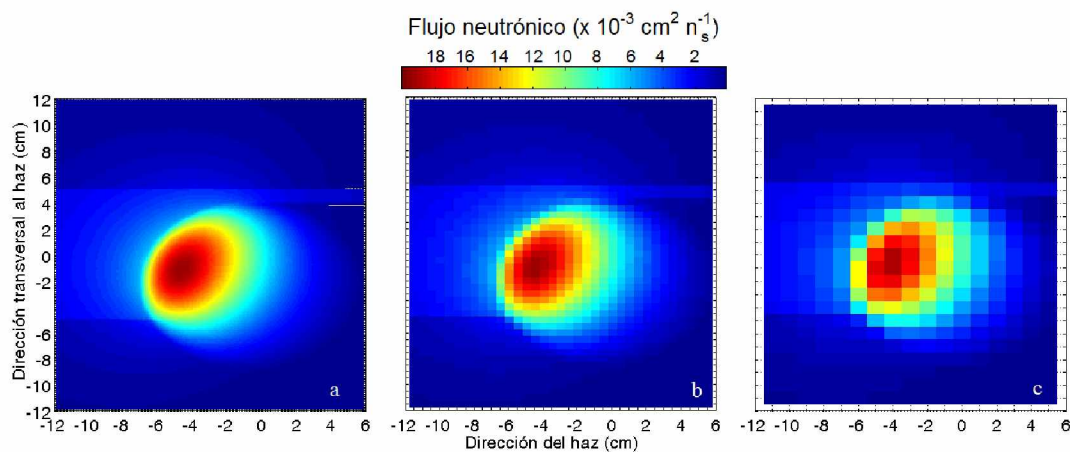


Figura 4-8 Distribución de flujo neutrónico térmico en el plano transversal central de la fuente de partículas para el fantoma cilíndrico lleno con agua. Se grafica la estimación MCNP del flujo promedio en las distintas unidades de cálculo: (a) unidad de referencia, (b) $0,125 \text{ cm}^3$ y (c) 1 cm^3 .

unidades es de ~ 300 y ~ 100 minutos, respectivamente, es decir, menos del 15% y del 5% del tiempo requerido para lograr el cálculo con la mayor resolución espacial.

La Figura 4-8 presenta la distribución de flujo de neutrones térmicos en el plano transversal central del fantoma cilíndrico para las diferentes unidades de cálculo. Cualitativamente puede observarse el impacto del volumen de la unidad de cálculo en la estimación del flujo térmico, alejándose la forma de la distribución a medida que aumenta el volumen de dicha unidad. Es importante remarcar que el volumen de las unidades de cálculo mostradas en la Figura 4-8 b y c es 62,5 y 500 veces mayor que el volumen de la unidad de referencia, respectivamente, siendo a su vez el volumen de la unidad de 1 cm^3 8 veces el de la unidad de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$.

Un primer análisis cuantitativo del impacto y las diferencias de las distintas unidades de cálculo puede realizarse analizando el flujo de neutrones térmicos sobre un perfil longitudinal central, en la dirección del haz.

La Figura 4-9a muestra las estimaciones de flujo promedio para cada unidad. Notar que el número de estimaciones a lo largo de perfil varía con el volumen de cada unidad, habiendo dos evaluaciones de flujo para el volumen de $0,125 \text{ cm}^3$ por cada una realizada con la unidad de 1 cm^3 .

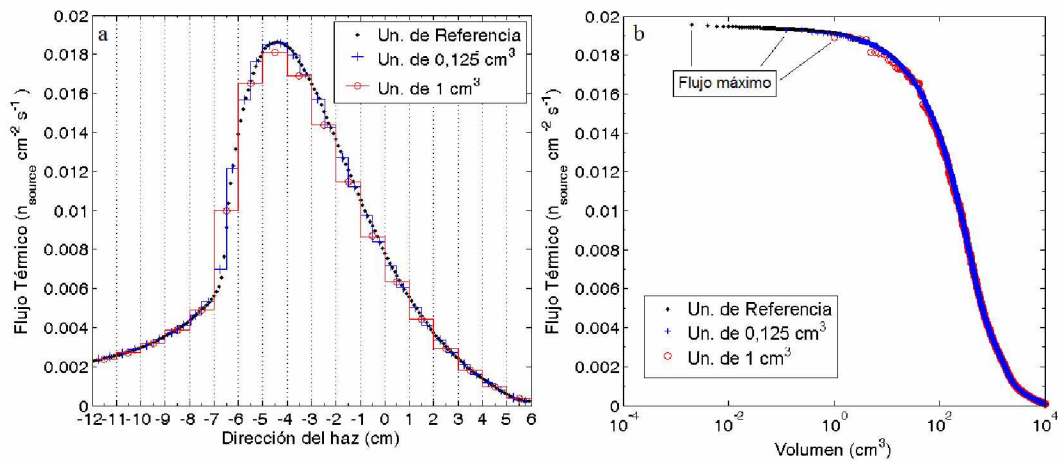


Figura 4-9 a) Flujo neutrónico térmico en el perfil longitudinal central del fantoma para las unidades de cálculo de referencia ($0,002 \text{ cm}^3$ ♦), de $0,125 \text{ cm}^3$ (+) y de 1 cm^3 (○). Alrededor del pico máximo del perfil se evidencia el impacto de incrementar el volumen sobre la estimación flujo. b) Histograma acumulado flujo-volumen considerando las diferentes unidades de cálculo. Obsérvese el acuerdo entre las diferentes unidades de cálculo y la unidad de referencia y la diferencia de hasta 5% en el flujo máximo (indicado en la figura) al incrementar el volumen de la unidad de cálculo.

Lo primero que podemos observar es la subestimación del flujo neutrónico alrededor del pico máximo del perfil longitudinal, producto del promediado del flujo en el volumen de la unidad de cálculo. Esta diferencia se repite en el histograma acumulado flujo-volumen, alcanzando una diferencia relativa en el flujo máximo de hasta 5%. En las regiones donde el gradiente de flujo neutrónico no es tan alto, el aumento en el volumen de la unidad de cálculo no afecta en forma significativa el valor estimado respecto al valor de referencia. Como podemos observar en el fantoma cilíndrico, unidades de cálculo mayores a la unidad de referencia proveen estimaciones de flujo promedio de neutrones que, si bien presentan diferencias, no se alejan significativamente respecto del estimador puntual. Es de esperar que este fenómeno sea independiente de la geometría de interés siempre que sea suave y su composición y sección eficaz macroscópica no presente variaciones abruptas. Ambas condiciones se presentan en las geometrías anatómicas de interés en BNCT y, en particular, en las analizadas en esta tesis.

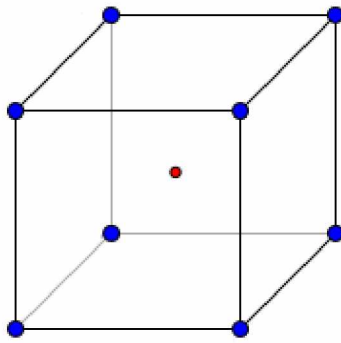


Figura 4-10 Representación de los valores promedio estimados por MCNP asignados a los centros de las unidades de cálculo (azul), a partir de los cuales se ajustan los parámetros de la función de interpolación para obtener el valor deseado (rojo). En el caso de una función de interpolación cúbica es necesario contar con una matriz de $4 \times 4 \times 4$ valores promedio.

El uso de unidades de cálculo con volúmenes mayores al del estimador puntual reduce, como se mencionó anteriormente, el tiempo de la simulación computacional. Sin embargo, introduce la necesidad de aplicar algún método de interpolación para reconstruir, a partir del estimador promedio en cada unidad de cálculo, el valor “punto a punto”^{oo} al nivel de la precisión espacial del estimador puntual. Este proceso de interpolación introduce un nuevo grado de aproximación en la dosimetría computacional y su efecto debe considerarse al momento de decidir el volumen de la unidad de cálculo a utilizar.

4.3.5 Métodos de interpolación – Lineal vs. Cúbico -

La reconstrucción de la información dosimétrica al nivel del univel del estudio de referencia del paciente requiere, tanto para flujo de partículas como para la tasa de dosis, el uso de funciones de interpolación. Los valores promedio estimados por MCNP en el volumen de cada unidad de cálculo son comúnmente asignados a las coordenadas de los centros de dichas unidades. La función de interpolación seleccionada asigna estos valores al univel coincidente con el centro de la unidad en cada caso y luego los utiliza para ajustar los parámetros de la función interpolante y generar las interpolaciones en los univels de todo el estudio.

^{oo} Valor “punto a punto” se refiere a la asignación de cada univel del paciente, reconstruido digitalmente, de su valor de dosis/flujo.

Convencionalmente en dosimetría computacional se emplean dos tipos de funciones interpolantes en el espacio tridimensional: la función de interpolación lineal (orden 1) y la función de interpolación cúbica (orden 3). Las funciones de interpolación de la forma

$$f(x, y, z) = \sum_{0 \leq o+p+q \leq n} a_{opq} x^o y^p z^q, \quad \text{Ec. 4.1}$$

presentan un conjunto de parámetros a_{opq} necesarios para ajustar localmente la función, según el orden n de las mismas. En el caso de la función de interpolación lineal son 8 los parámetros a ajustar localmente, y se obtienen mediante la evaluación de la función en los 8 vértices del cubo formado por los valores promedio estimados por MCNP mostrado Figura 4-10. Conociendo los parámetros de la función de interpolación se obtiene el valor de cualquiera de los puntos interiores del cubo. Cuando la función de interpolación es cúbica el número de parámetros asciende a 64, donde 8 proceden de la evaluación de la función en los 8 vértices del cubo que encierra al valor buscado y, los restantes resultan de evaluar las derivadas direccionales y cruzadas en la localidad. Para esta función de interpolación se requiere una matriz inicial de valores promedio estimados por MCNP de $4 \times 4 \times 4$.

La función de interpolación cúbica, a diferencia de lineal, nos permite conservar la continuidad y asegurar la suavidad de la función resultante mediante la evaluación de las derivadas locales. Esto, sin embargo, trae asociado un incremento en el tiempo de cálculo respecto a la interpolación lineal^[53,54].

La Figura 4-11 presenta a modo de ejemplo el flujo neutrónico térmico en el plano transversal central del estudio de referencia para la unidad de referencia (Figura 4-11a) y para la unidad de 1 cm^3 combinada con interpolación lineal (Figura 4-11b) o cúbica (Figura 4-11c). Cualitativamente puede verse que la distribución de flujo generada con interpolación cúbica resulta más suave que la generada con la interpolación lineal.

Si visualizamos ahora la Figura 4-12, podemos analizar el perfil central de flujo neutrónico térmico en la dirección del haz para las diferentes unidades de cálculo y funciones de interpolación.

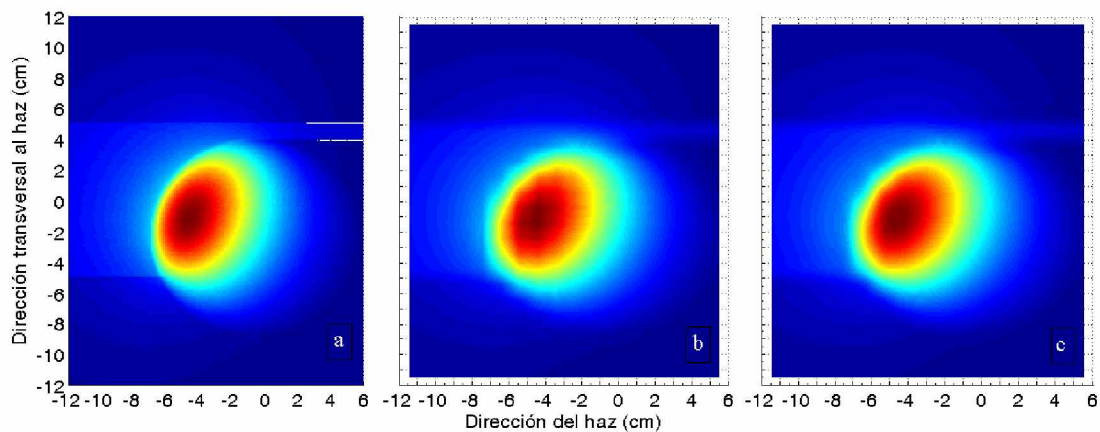


Figura 4-11 Flujo neutrónico térmico en el plano transversal central de la fuente de partículas. Se observa el flujo estimado a partir de la unidad de referencia (a) y el flujo reconstruido mediante una función de interpolación lineal (b) o cúbica (c) a partir de una unidad de cálculo de 1 cm^3 .

Una inspección rápida de los perfiles muestra que grado de ajuste obtenido respecto a la unidad de referencia es en general bueno, siendo la diferencia relativa entre la interpolación y dicha referencia menor al 5%, independientemente del tamaño de la unidad de cálculo y la función de interpolación empleada, en la mayor parte del perfil. Las regiones de alto gradiente de flujo, como ser los primeros milímetros del fantoma, y aquella alrededor del máximo, son las zonas donde evidentemente las diferencias aumentan. En particular, la interpolación lineal logra un mejor ajuste cuando la unidad de cálculo se acerca a tamaño de la referencia, es decir, para el volumen de $0,125 \text{ cm}^3$. Por otra parte, la mayoría de las diferencias producto de la función de interpolación se logran minimizar al aplicar un interpolante cúbico, donde los cambios de gradiente son tenidos en cuenta en la parametrización.

En la Figura 4-12b extendemos este análisis al volumen completo del fantoma cilíndrico a partir del gráfico de histogramas acumulados de flujo. Estos histogramas permiten condensar la información de la distribución tridimensional de flujo en una sola curva de forma conveniente, aunque se pierda la noción espacial de la distribución. Podemos observar que la unidad de cálculo de 1 cm^3 con interpolación lineal genera la distribución volumétrica que más se aparta de la referencia, haciendo evidente la limitación del procedimiento para reproducir los valores de flujo más grandes. A medida que el flujo térmico decrece, las diferencias entre curvas disminuyen no encontrándose prácticamente apartamiento entre estas en las regiones donde el flujo térmico es inferior al 50% del flujo

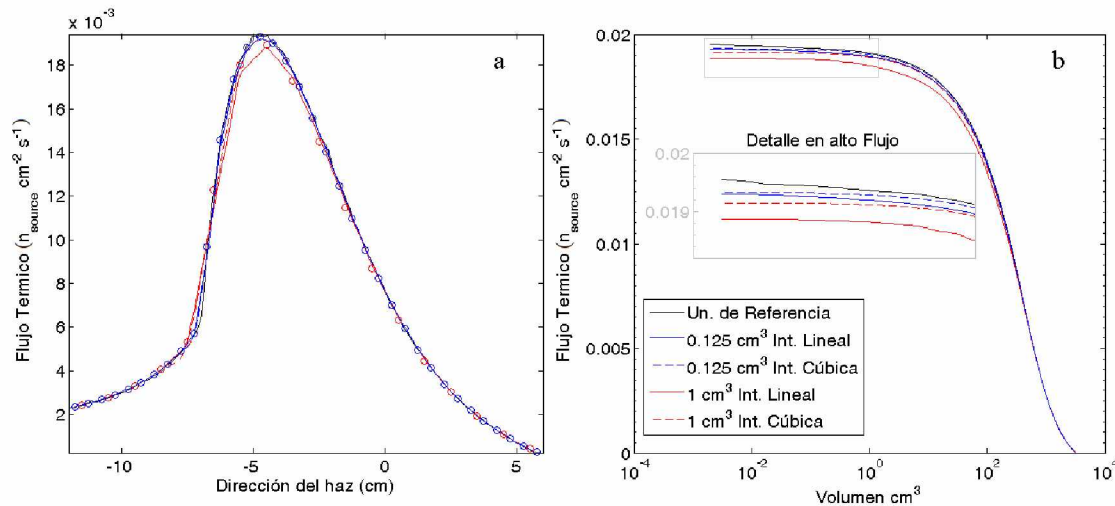


Figura 4-12 a) Perfil longitudinal de flujo neutrónico térmico. Se observan los valores promedios estimados por MCNP para la unidad de $0,125 \text{ cm}^3$ (○) y 1 cm^3 (●), y los correspondientes perfiles interpolados en base a interpolación lineal (línea sólida roja/azul) o cúbica (línea de trazo roja/azul). por sobre el perfil a partir de la unidad de referencia. b) Histograma de flujo térmico en función del volumen dentro del fantoma cilíndrico. Nótese la mayor diferencia entre los valores reconstruidos y el flujo de referencia en la region de flujo máximo y mayor gradiente. Esta diferencia disminuye a medida que se reduce el volumen de la unidad de cálculo y/o se aplica una funcion interpolante de mayor grado.

máximo. Asimismo, en la región de alto flujo térmico la mejor aproximación se logra a partir de la unidad de $0,125 \text{ cm}^3$ con interpolación cúbica. Para esta combinación, si no tenemos en cuenta la posición espacial, la diferencia relativa en el valor máximo es de 1% aproximadamente, incrementándose a 3,5% cuando se utiliza una interpolación lineal a partir de la unidad de 1 cm^3 .

El análisis resultante en el volumen completo del fantoma a partir de los histogramas mostrados en la Figura 4-12b, nos conduciría a pensar que las diferencias relativas observadas se encuentran dentro de los valores de incerteza propios de esta componente. Sin embargo, las mayores diferencias entre los valores interpolados y la referencia se dan, como se mencionó más arriba, en la región de entrada del haz en el fantoma. Esto amerita que el análisis de las diferencias en el volumen se haga no sólo globalmente a través de histogramas acumulados sino comparando punto a punto los resultados de la interpolación al nivel del univel respecto de la referencia.

En vista de los resultados obtenidos en el análisis previo, restringimos la comparación de la dosimetría 3D punto a punto a las dos unidades de cálculo combinadas con interpolación cúbica dentro del fantoma.

El análisis punto a punto de las diferencias relativas del flujo neutrónico muestra que en el 75% y 78% de los puntos según la unidad de cálculo de 1 cm³ ó 0,125 cm³, dichas diferencias son inferiores al 5%. Si analizamos el porcentaje de puntos con una diferencia relativa superior al 10% encontramos que sólo 9% de los puntos aproximadamente supera esta diferencia en el caso de la unidad de 1 cm³ mientras que este porcentaje cae a 3,8% en el caso de la unidad de 0,125 cm³ (diferencia máxima 49,5%). Si bien estos porcentajes son bajos, nuestro análisis muestra que existen univels dentro del fantoma en donde las diferencias relativas pueden llegar a ser muy altas, alrededor del 70% y 50% para 1 cm³ y 0,125 cm³, respectivamente.

Para poder visualizar las regiones espaciales del volumen de interés en donde ocurren estas diferencias, condensamos la información espacial de las mismas definiendo el plano de diferencias relativas promedio de los valores de flujo (D) según

$$D(i, j) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \left| \frac{f_r(i, j, k) - f_{int}(i, j, k)}{f_r(i, j, k)} \right|, \quad \text{Ec. 4.2}$$

con f_r y f_{int} el flujo neutrónico para la referencia y el valor interpolado cúbicamente en base a las diferentes unidades de cálculo en el punto (i, j, k) , respectivamente, y N el número total de cortes en el volumen de interés.

La Figura 4-13 presenta los planos de diferencias relativas promedio a partir de las unidades de cálculo de 1 cm³ (Figura 4-13 a) y 0,125 cm³ (Figura 4-13 b).

Podemos observar que las mayores diferencias relativas respecto al flujo neutrónico de referencia se producen sobre el borde del fantoma cilíndrico, encontrándose los valores más grandes en zona de incidencia del haz de partículas. También se observa la influencia del volumen de la unidad de cálculo en la estimación final, mostrando que la diferencia relativa promedio máxima para la unidad de cálculo más chica (alrededor de 20%) es aproximadamente la mitad que la obtenida a partir de la unidad de 1 cm³ (alrededor de 40%).

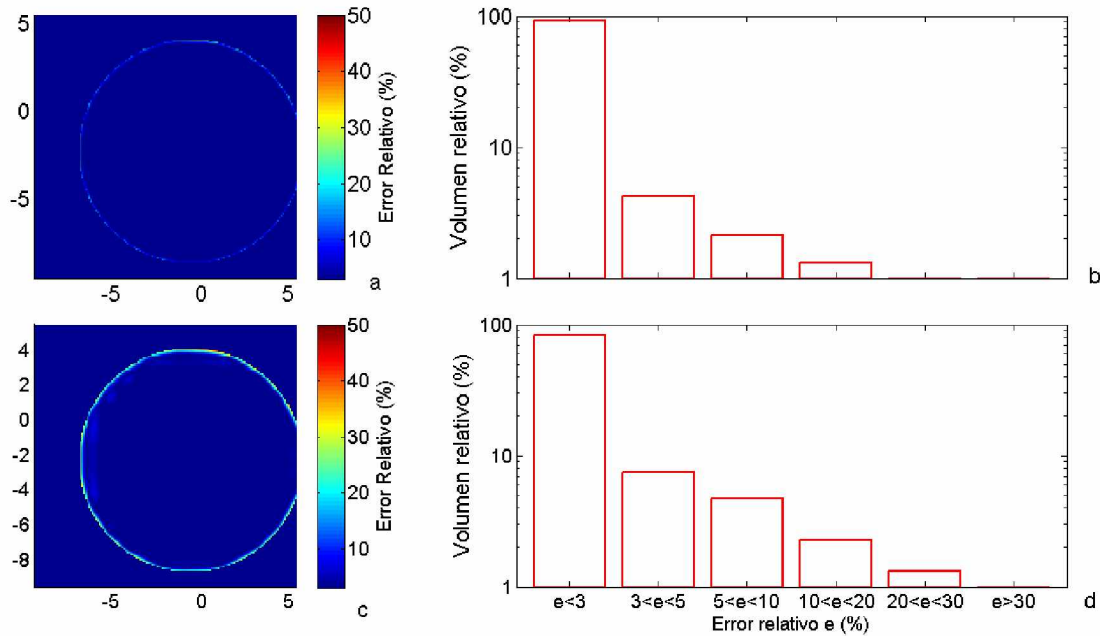


Figura 4-13 Diferencia relativa promedio en el volumen respecto a la unidad de referencia, cuando se aplica una interpolación cúbica sobre la unidad de cálculo de 0,125 cm³ (a) y 1 cm³ (c). Se consideran significativas sólo las diferencias por encima del 3%, observándose las máximas en la interface aire-fantoma. El histograma de las diferencias relativas absolutas en el volumen del fantoma, para la unidad de cálculo de 0,125 cm³ (b) y 1 cm³ (d), muestra un porcentaje de univels superior al 80% con diferencias inferiores al 3%.

Resumiendo los resultados obtenidos hasta aquí podemos concluir que la reconstrucción de la información punto a punto sería posible con un grado de exactitud global aceptable, para las dos unidades de cálculo y funciones de interpolación evaluadas.

Dada una reconstrucción exacta de la geometría de interés, unidades de cálculo de hasta 1 cm³ en conjunto con una función de interpolación cúbica logran una distribución de flujo neutrónico térmico a nivel de univel cuyo histograma acumulado resulta “equivalente” ($\pm 3\%$) al obtenido para la unidad de referencia. Si ahora consideramos las diferencias relativas punto a punto podemos concluir que el mejor ajuste se obtiene reduciendo la unidad de cálculo a 0,125 cm³, en combinación con una interpolación cúbica. No podemos dejar de observar, sin embargo, que la localización de las mayores diferencias entre distribución interpolada y referencia se da en el contorno del fantoma donde se encuentra la interfase aire-agua o, en términos más generales, la interfase aire-paciente. Este fenómeno fue descrito por primera vez por González *et al.* (2005)^[39] para el caso de la reconstrucción regular voxelizada que utiliza sub-volúmenes de material homogeneizado. Los investigadores atribuyeron estas diferencias a la incorrecta asignación del estimador

MC al centro geométrico de la unidad de cálculo, y demostraron que las mismas pueden reducirse mediante la re-asignación del valor estimado a un punto adecuado dentro de dicha unidad.

Con el objetivo de profundizar sobre las estrategias que permitirían mejorar la estimación de dosis en la interfase de la geometría, en las siguientes secciones presentaremos la adaptación del método de corrección concebido por González *et. al.* (2005)^[39] a la reconstrucción MultiCell y mostraremos por primera vez los alcances de su implementación tridimensional. Además, propondremos y analizaremos un nuevo procedimiento de corrección a la estimación de dosis en el volumen de interés. .

4.3.6 Métodos de correcta Asignación 1 – Método del Baricentro

A partir de nuestro análisis en el fantoma cilíndrico se desprende que, independientemente del volumen de cálculo o de la función de interpolación, las diferencias más importantes entre la distribución de flujo interpolada y la referencia se dan en la interfase aire-paciente. Como mencionamos más arriba, este fenómeno fue estudiado en la Ref. 39 para el caso particular en donde el modelo del paciente se construye a partir de la reconstrucción regular a nivel de voxel de material homogeneizado de 1 cm³ (Figura 4-14a-b) y la unidad de cálculo se hace coincidir con los vóxeles de la geometría Figura 4-14c, método del sistema NCTPlan). Un voxel que está en la interfase aire-paciente puede estar compuesto tanto por aire como por el material correspondiente a la anatomía del paciente, en diferentes proporciones. En la Ref. 39 se demostró que si el valor de flujo promedio MCNP estimado en el vóxel de material homogeneizado se re-asigna al baricentro (o centro geométrico) de la porción de material encerrada en dicha unidad, las diferencias en la interfase finalmente se reducen (Figura 4-14c-d).

La condición de cálculo en la interfase aire-fantoma sobre la reconstrucción MultiCell es levemente diferente dado que la descripción de la geometría dentro de una celda de la unidad de cálculo sobre la interfase es “exacta” (es decir, no hay homogeneización). De esta forma, el valor de flujo promedio MCNP estimado en dicha celda de es

$$\psi = (1 - t/l)\psi^{aire} + t/l \psi^M, \quad \text{Ec. 4.3}$$

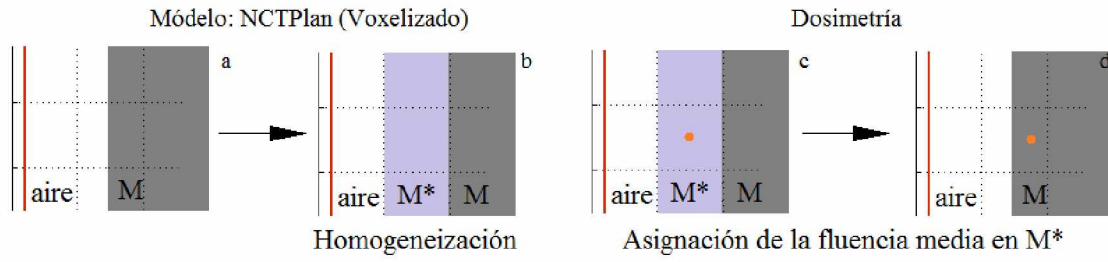


Figura 4-14 Esquema de la modelización de la geometría (a) mediante NCTPlan (b) y la asignación geométrica, durante la dosimetría, de la fluencia media estimada por MCNP (representada con el círculo naranja) desde el centro de la unidad de cálculo (c) al centro geométrico (d).

donde ψ^{aire} y ψ^M son los flujos promedio en los volúmenes de aire y material M, respectivamente (Figura 4-15).

Vimos en la sección anterior que la asignación del flujo promedio MCNP al centro geométrico de la unidad de cálculo genera resultados pobres en la interfase aire-fantoma. Las preguntas naturales que surgen en pos de mejorar la estimación en esta región son: ¿cuál es entonces el valor de flujo adecuado que se debería asignar al centro geométrico de la unidad de cálculo? o, en el espíritu del método de baricentro, ¿cuál es el valor a asignar al baricentro de la porción de material M dado que conocemos el valor de flujo promedio ψ (Ec. 4.3) en la unidad de cálculo?

Enfocándonos en la segunda pregunta, podemos observar que la expresión 4.3 indica claramente que el valor a asignar al baricentro de la porción de material M es ψ^M . Dado que ψ^{aire} es también una incógnita en la Ec. 4.3, no podemos calcular ψ^M simplemente despejando la ecuación. Esto nos lleva plantearnos la siguiente situación.

A partir de la Ec. 4.3, ψ^M puede escribirse como

$$\psi^M = \frac{\psi}{\left(1 - t/l\right)F + t/l}, \quad \text{Ec. 4.4}$$

Siendo

$$F = \frac{\psi^{aire}}{\psi^M}. \quad \text{Ec. 4.5}$$

Conocer el valor exacto de F en nuestro problema, significaría conocer ψ^{aire} y ψ^M , que no sólo son desconocidos, sino que ψ^M es precisamente lo que queremos determinar. Una aproximación al cálculo de F puede plantearse de la siguiente forma. Supongamos que

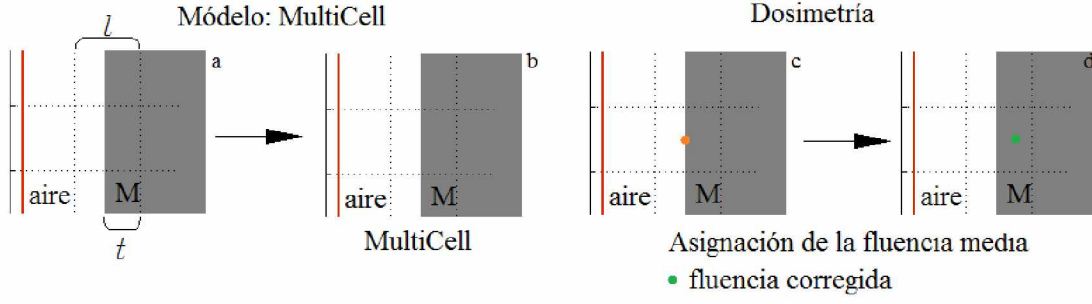


Figura 4-15 Esquema de la modelización de la geometría (a) mediante MultiCell (b) y la asignación geométrica, durante la dosimetría, de la fluencia media estimada por MCNP (representada con el círculo naranja) desde el centro de la unidad de cálculo (c) al centro geométrico (d), corrigiendo el valor medio (el valor medio corregido se representa con un círculo verde).

determinamos el valor de F' en un problema más sencillo en donde los flujos promedio en los volúmenes de aire (ψ'^{aire}) y material M (ψ'^M), los sabemos calcular. Dado que $F' = \psi'^{aire} / \psi'^M$ es en realidad una medida de la relación entre los flujos en aire y el material M, este cociente debería parecerse mucho al buscado $F = \psi^{aire} / \psi^M$ del problema original. Por ejemplo, si ψ^{aire} fuese m veces ψ'^{aire} , es razonable suponer que $\psi^M \approx m \psi'^M$. Así,

$$F = \frac{\psi^{aire}}{\psi^M} \approx \frac{m \psi'^{aire}}{m \psi'^M} = F'. \quad \text{Ec. 4.6}$$

Para determinar el valor de F' en un problema sencillo, consideremos un material M de longitud infinita y sección finita de t cm de espesor ($0 < t < l$), con una sección eficaz macroscópica total Σ^M , que es irradiado perpendicularmente con una fuente planar de neutrones (Figura 4-15). En el ejemplo, l es el lado de la unidad de cálculo considerada. Siguiendo el trabajo de González *et. al.* (2005)^[39] puede demostrarse que el flujo promedio en un volumen S de material M, de sección l^2 y espesor t , está dado por

$$\psi'^M = \frac{N}{l^2 t} \left(2(t) - \frac{1}{\Sigma^M} + \frac{e^{-\Sigma^M t}}{\Sigma^M} \right), \quad \text{Ec. 4.7}$$

con N el número de partículas incidentes atravesando la sección transversal l^2 de S. Por otra parte, el flujo promedio en el volumen S* de aire, de sección l^2 y espesor $(l - t)$, es

$$\psi'^{aire} = \frac{N}{l^2 (l - t)} \left(2(l - t) - \frac{1}{\Sigma^{aire}} + \frac{e^{-(l-t)\Sigma^{aire}}}{\Sigma^{aire}} \right). \quad \text{Ec. 4.8}$$

De esta forma,

$$F' = \frac{2 - \frac{1}{(l-t)\Sigma^{aire}} + \frac{e^{-(l-t)\Sigma^{aire}}}{(l-t)\Sigma^{aire}}}{2 - \frac{1}{t\Sigma^M} + \frac{e^{-t\Sigma^M}}{t\Sigma^M}}. \quad \text{Ec. 4.9}$$

Por lo tanto, usando el valor de F' como una buena aproximación de F en la Ec. 4.9, podemos estimar el valor de ψ^M a asignar al baricentro de la porción de material M.

A modo de ejemplo, generamos en MCNP la geometría descrita en la Figura 4-15a considerando unidades de cálculo cúbicas de 1 cm de lado (l), con espesores p de material (agua) entre 0,1 y 0,8 cm. La sección transversal total se mantuvo lo suficientemente grande con respecto a la fuente de neutrones ($E_n=10$ eV, radio 5 cm).

Sobre el volumen de la unidad de cálculo se estimó, mediante una *meshgrid* F4, el flujo promedio de neutrones (ψ). Paralelamente se estimó, mediante el *tally* F4, el flujo promedio en el espesor t de agua contenido en la unidad de cálculo (ψ^M). A partir de las secciones eficaces macroscópicas totales de musculo ($\Sigma^M = 1,88 \text{ cm}^{-1}$) y aire ($\Sigma^{aire} = 3,2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$) calculamos los valores de F' para los distintos espesores t . Evaluando estos valores en la Ec. 4.9, obtenemos los valores estimados del flujo promedio para cada espesor t de agua a partir del flujo promedio ψ determinado con el MCNP.

En la Figura 4-16 se grafican el flujo promedio estimado por MCNP en la unidad de cálculo ψ y en el espesor t de agua contenido en dicha unidad (ψ^M) para cada espesor t de agua considerado, junto con los valores de flujo promedio estimados a partir de la corrección analítica propuesta en esta tesis, para su comparación. Como es de esperarse, los valores de ψ crecen a medida que el espesor de agua aumenta. Puede verse que los valores estimados del flujo promedio para cada espesor t de agua a partir del flujo promedio ψ reproducen a los valores reales ψ^M en agua con una exactitud superior al 90%.

El análisis presentado hasta aquí nos muestra que a partir del flujo promedio obtenido por MCNP, podemos encontrar una buena estimación del valor a asignar al baricentro de la porción de material M dentro de la unidad. Para poder juzgar si el método de asignación *baricentro* produce una mejor estimación en la región aire-paciente, necesitamos considerar previamente su implementación. A continuación se describen los procedimientos de

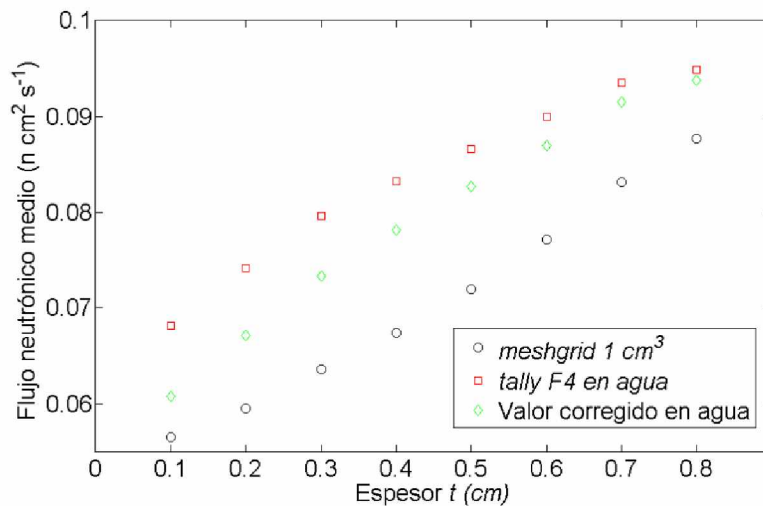


Figura 4-16 Flujo relativo estimado por MCNP en un corte de material agua de espesor t (cm) contenido en una unidad de cálculo de $1\ cm^3$, cuando se usa un *meshgrid* sobre el volumen de la unidad de cálculo y un *tally F4* sobre el material agua. Se presentan los valores cuando se estima el flujo en agua a partir de la corrección teórica del flujo promedio estimado por MCNP en la unidad de cálculo.

determinación del baricentro y de cálculo de dosimetría punto a punto. Finalmente, se presentan los resultados del método y su comparación con el método estándar.

4.3.6.1 Implementación del método: determinación del baricentro.

La implementación del método de correcta asignación *baricentro* se llevó a cabo dentro del sistema de planificación de tratamientos asociado al método MultiCell. Para ello se generó una rutina de código que como primer paso genera una máscara del estudio de referencia, asignando 0 ó 1 a cada univel dependiendo si la composición de éste es aire o material distinto de aire (es decir, se binarizan los materiales del estudio en aire-paciente). Esta máscara es luego dividida según la unidad de cálculo seleccionada. Para cada unidad se suman los valores discretos 0 ó 1 asignados a los univels de la misma. Si la suma coincide con el número de univels en la celda o resulta igual a cero, la unidad no representa una situación de interface aire-paciente. En este caso, el flujo promedio estimado por MCNP se asigna al centro geométrico de la unidad de cálculo sin intervención de la rutina. En caso contrario, la rutina calcula las coordenadas del baricentro ($\vec{r}_{BC}$) para cada unidad según

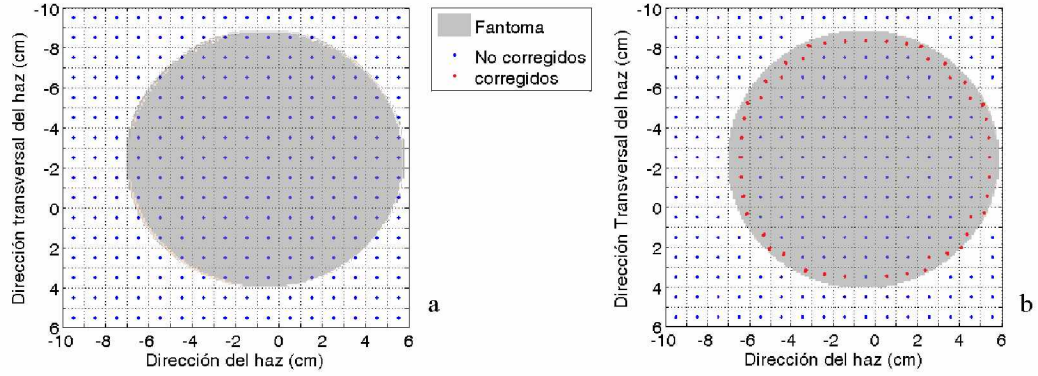


Figura 4-17 Vista superior del fantoma cilíndrico de referencia con una unidad de cálculo de 1 cm³. a) Asignación por defecto al centro geométrico de la unidad (azul). b) Asignación según el método baricentro. Los puntos de asignación por defecto (azul) se mantienen en las unidades llenas completamente de aire o de fantoma, mientras que se modifican en las unidades que contienen una combinación de ambos materiales (rojo).

$$\vec{r}_{BC} = \frac{\sum_{i=1}^X \sum_{j=1}^Y \sum_{k=1}^Z \vec{r}_{ijk} \cdot \hat{\rho}_{ijk}}{\sum_{i=1}^X \sum_{j=1}^Y \sum_{k=1}^Z \hat{\rho}_{ijk}}, \quad \text{Ec. 4.10}$$

siendo $\vec{r}_{ijk}$ la posición del univel ijk que pertenece a cada unidad XYZ , y $\hat{\rho}_{ijk}$ el valor discreto 0 ó 1 correspondiente. Siguiendo el procedimiento explicado en la sección anterior, la rutina asignará a cada baricentro el valor estimado del flujo promedio en la porción del material contenida en la unidad.

La Figura 4-17 muestra a modo de ejemplo el resultado de aplicar el algoritmo de asignación del baricentro en el fantoma cilíndrico. Se puede observar cómo los puntos de las unidades en la interfase aire-fantoma se reasignan según sea la proporción aire-fantoma en cada unidad.

4.3.6.2 Implementación del método: cálculo de dosimetría punto a punto.

La matriz de los valores estimados por MCNP se asocia a un grillado espacial tridimensional regular que contiene las coordenadas de asignación en **R3**. Como se vio en la Sección 4.3.5, a partir de la interpolación cúbica sobre esta matriz se obtiene la reconstrucción de la información dosimétrica al nivel de univel en tiempos extremadamente

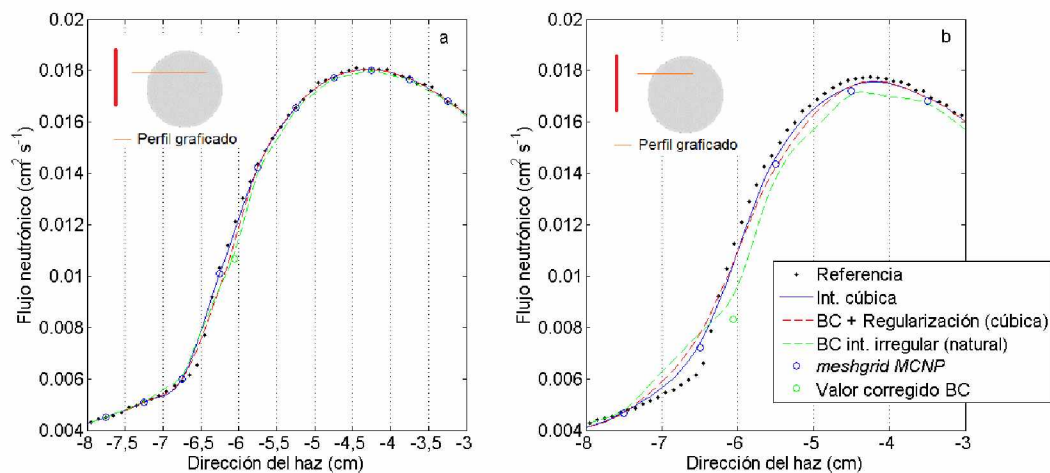


Figura 4-18 Perfil de flujo neutrónico térmico en la dirección del haz (fuente de partículas posicionada en -12 cm). a) Comparación del flujo neutrónico con respecto a la unidad de referencia (negro) cuando se utilizan unidades de $0,125 \text{ cm}^3$, sin y con corrección por baricentro, y función de interpolación cúbica. b) Perfil de flujo neutrónico a partir de unidades de cálculo 1 cm^3 . En ambos casos, independientemente de la unidad de cálculo y el método de interpolación utilizados, se muestra la corrección del valor medio de flujo al aplicar la corrección por baricentro.

cortos (del orden de segundos). Al aplicar el método de corrección baricentro, generamos una nueva matriz que se asocia a un grillado tridimensional no regular. Dado que los algoritmos de interpolación 3D están optimizados para grillas regulares, la construcción de la información punto a punto a partir de una grilla no regular resulta de mayor complejidad, afectando como primera medida, el costo computacional (del orden de la décima de minutos). En el caso particular del programa Matlab R2013a, los algoritmos de interpolación tridimensional para grillas no regulares sólo permiten utilizar tres métodos para el cálculo de los valores de interpolación: lineal, proximidad y natural^[55]. Si bien estos métodos pueden resultar adecuados, no son exactamente comparables con el método cúbico de interpolación elegido en la Sección 4.3.5 para la generación de la dosimetría punto a punto.

Con el objeto de aplicar interpolación cúbica sobre la matriz tridimensional no regular, se consideró la alternativa de regularización del grillado de asignación tridimensional. Así, solamente las unidades afectadas por la corrección baricentro se vuelven a modificar, asignando a cada centro geométrico el valor interpolado a partir de la grilla no regular y el método natural. Este procedimiento de interpolación cúbica de dos pasos (es decir, de

regularización e interpolación propiamente dicha) reduce significativamente el tiempo requerido para llegar a los valores puntuales de interés (del orden de segundos).

La Figura 4-18 muestra la comparación de los perfiles de flujo neutrónico obtenidos en el fantoma cilíndrico aplicando el método de corrección baricentro sin regularización del grillado de asignación 3D (en base al método de interpolación natural mencionado) y con regularización del mismo, para las dos unidades de cálculo analizadas. Asimismo, se grafican para su comparación el perfil correspondiente a la unidad de referencia y aquel obtenido del método estándar con interpolación cúbica presentado en la Sección 4.3.5.

Si bien la concepción teórica del método de corrección por baricentro justifica su aplicación como estrategia de mejora de la dosimetría en la interface aire – fantoma, las limitaciones observadas en nuestro caso de estudio, como consecuencia de las funciones de interpolación 3D para grillas no regulares en Matlab, sugerirían la creación de un algoritmo ad hoc para el problema específico en cuestión. El algoritmo buscado, que excede los objetivos de esta tesis, debería aprovechar que la mayoría de los puntos de la grilla están esquiapaciados, siendo una proporción menor los que son afectados por el método de corrección.

4.3.7 Métodos de correcta Asignación 2 – Método de conservación del Valor Medio

En la búsqueda por mejorar el resultado de la dosimetría punto a punto sobre todo el volumen de interés a partir del uso combinado de unidades de cálculo “grandes^{PP}” y funciones de interpolación, propusimos un nuevo método de corrección denominado método de Conservación del Valor Medio (CVM), que discutiremos continuación.

Vimos en las secciones anteriores que el valor estimado por MCNP en cada unidad de cálculo es asignado, modificados o no, a algún punto o univel dentro de la unidad (generalmente, el centro de ésta). Sin embargo, dicha estimación corresponde al **valor promedio** de una determinada magnitud en el volumen de la unidad, resultando así una decisión cuestionable la asignación de este valor promedio a un univel particular (sea el centro o no) de la misma.

^{PP} Consideramos unidades de cálculo grandes a aquellas con un volumen 1000 veces mayor que el volumen del univel. Considerando univels de $\sim 1 \text{ mm}^3$ las unidades de cálculo de 1 cm^3 se pueden considerar grandes.

El método de conservación del valor medio que proponemos opera sobre la matriz de los valores promedios estimados por MCNP asociada al grillado regular. Esencialmente, este método busca modificar el valor asignado al centro de cada unidad de manera que el promedio de los valores asignados a los univels de la unidad por medio de la interpolación, sea igual al valor promedio estimado por MCNP.

La implementación de este método de corrección se realiza mediante un algoritmo recursivo que parte de la matriz de centros con los valores promedios estimados por MCNP (ψ_{MCNP}). Llamemos X_c a los centros de la matriz donde se asignan los valores promedios. A partir de la matriz inicial de valores ψ_{MCNP} se calcula la matriz de valores punto a punto aplicando la interpolación elegida (en esta tesis, interpolación cúbica). En base a la matriz punto a punto, el algoritmo calcula el promedio de los valores correspondientes a los univels que pertenecen a cada unidad (ψ_i), y compara dicho valor con el promedio estimado por MCNP. Si la diferencia relativa entre ψ_{MCNP} y ψ_i en valor absoluto es mayor que un valor de tolerancia definido por el usuario en al menos una de las unidades, el algoritmo genera una nueva matriz de centros reemplazando el valor original de cada uno por

$$X_c = f_i \psi_{\text{MCNP}}, \quad \text{Ec. 4.11}$$

con

$$f_i = \frac{\psi_{\text{MCNP}}}{\psi_i} \quad \text{Ec. 4.12}$$

Sobre esta matriz se aplica el proceso de interpolación y se calculan nuevamente los valores promedio sobre cada unidad (ψ_{i+1}). Si en al menos una unidad no se cumple con el criterio de tolerancia para la diferencia relativa entre ψ_{MCNP} y ψ_{i+1} , el algoritmo genera una nueva matriz de centros de valores con $f_{i+1} = \frac{\psi_i}{\psi_{i+1}}$. El proceso de interpolación y cálculo de promedios en cada unidad se repite hasta alcanzar una diferencia relativa máxima en valor absoluto entre ψ_i y ψ_{MCNP} menor al límite impuesto por el usuario.

Para estudiar el impacto del método de corrección propuesto en la dosimetría utilizamos el fantoma cilíndrico de referencia. A partir de unidades de cálculo de 1 cm^3 y $0,125 \text{ cm}^3$, aplicamos el método de conservación de valor medio en base a interpolación cúbica, considerando que la diferencia relativa en valor absoluto entre ψ_{MCNP} y ψ_i debe ser menor a 1%, para todas las celdas de la unidad de cálculo.

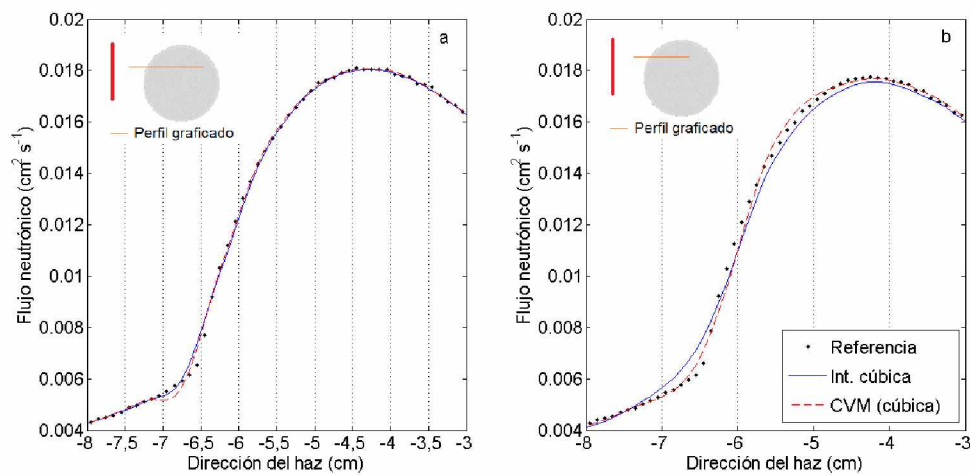


Figura 4-19 Perfil de flujo neutrónico térmico en la dirección del haz (fuente de partículas posicionada en -12 cm). a) Comparación del flujo neutrónico con respecto a la unidad de referencia (negro) cuando se utilizan unidades de 0,125 cm³, sin y con corrección por conservación del valor medio (CVM, línea roja), y función de interpolación cúbica. b) Perfil de flujo neutrónico a partir de unidades de cálculo 1 cm³ repitiendo los procesos aplicados para 0,125 cm³.

La Figura 4-19 compara los perfiles de flujo neutrónico térmico obtenidos en el fantoma cilíndrico sin y con aplicación del método de corrección de CVM respecto a la unidad de referencia, para las dos unidades de cálculo mencionadas. Como puede observarse, el perfil de flujo que resulta de la matriz con corrección CVM logra un grado de ajuste superior a aquel alcanzado por el perfil sin corrección, mayormente evidente en las zonas de alto gradiente y máximo flujo, y para la unidad de cálculo de 1 cm³. Puede notarse también, cómo el método iterativo propuesto ajusta los valores promedio reconstruidos de forma adecuada, es decir, disminuyendo o aumentando el valor del promedio original MCNP según sea necesario.

Extendemos nuestro análisis al volumen del fantoma cilíndrico calculando el plano de diferencias relativas promedio (según la Ec. 4.2) de los valores de flujo corregidos por CVM, para ambas unidades de cálculo. Además, se analizan los histogramas de los valores absolutos de las diferencias relativas correspondientes a cada unidad.

La Figura 4-20a-c muestra los planos de diferencias obtenidos para ambas unidades, a partir de las distribuciones de flujo en el fantoma cilíndrico obtenidas sin y con corrección CVM. Se puede ver que la reducción en las diferencias relativas absolutas por encima del 30% observadas en los casos sin corrección en la interfase aire-fantoma.

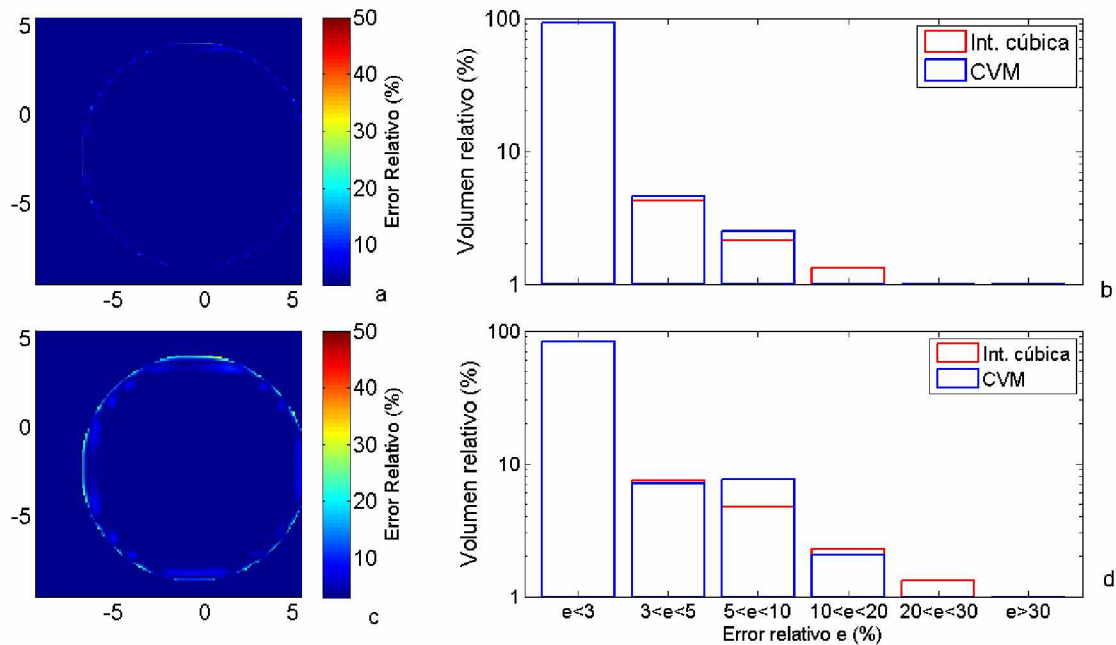


Figura 4-20 Diferencia relativa promedio en el volumen del fantoma respecto a la unidad de referencia. Se aplica una interpolación cúbica sobre la unidad de cálculo de 0,125 cm³ (a) y 1 cm³ (c) corregida por el método de conservación de valor medio (CVM). Se consideran significativas solo las diferencias por encima del 3%, observándose las máximas diferencias en la interface aire-fantoma. Comparativamente con la Figura 4-13a, donde el mismo analisis se realizó sin aplicar el método de corrección se observa una reducción en las diferencias relativas promedio de las regiones de mayor flujo neutrónico. El histograma de la diferencia relativa punto a punto en el volumen del fantoma cilindrico para 0,125 cm³ (b) y 1 cm³ (d), se observa un corrimiento de las diferencias relativas por encima del 10% hacia valores inferiores tras la aplicación del metodo de corrección por CVM.

Por otra parte, los histogramas muestran claramente cómo la proporción de volumen de fantoma que presenta diferencias relativas menores al 10% aumenta sensiblemente cuando se aplica la corrección CVM, y, en consecuencia, cómo la proporción de dicho volumen para diferencias relativas mayores disminuye (Figura 4-20b-d). Para el caso de la unidad de 1 cm³, la proporción de volumen correspondiente a diferencias relativas mayores al 20% (observables sin corrección) desaparece completamente al aplicar la corrección, mientras que para 0,125 cm³ las diferencias relativas por encima del 10% (sin corrección) son llevadas entre un 5% y 10% al aplicar la corrección.

La aplicación del método de corrección por CVM conlleva un tiempo de cálculo, asociado con el proceso iterativo, que no supera los 2 minutos. Este tiempo no es significativo si

consideramos que el método afecta aquellos puntos donde los valores reconstruidos presentan diferencias superiores al 10%, y luego de aplicar la corrección podemos reducirlos entre un 100% y 50% para las unidades de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3 , respectivamente.

4.3.8 Otras componentes de dosis y conclusiones

Si extendemos nuestro análisis al tratamiento del flujo neutrónico no térmico debemos considerar que las incertezas experimentales asociadas se encuentran, como se mencionó anteriormente, en el rango del 10-20%. Las diferencias relativas respecto a la unidad de referencia producto de la interpolación a partir de las unidades de cálculo sigue el comportamiento observado en el flujo neutrónico térmico, con una mayor diferencia en la región de entrada del haz de partículas que disminuye a medida que este penetra en el volumen. En contraposición con lo observado en el flujo térmico, la aplicación de la corrección CVM conlleva una ventaja leve en la disminución de las diferencias existentes, quedando la exactitud de la información reconstruida directamente correlacionada con la función de interpolación aplicada y el volumen de la unidad de cálculo elegido.

La tasa de dosis fotón no requiere un procesamiento complejo, su comportamiento en el volumen resulta en diferencias relativas inferiores al 10% en todo punto para la unidad de cálculo más grande evaluada (1 cm^3), independientemente de la función de interpolación elegida. Por otra parte, la unidad de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$, con interpolación cúbica, resulta en diferencias relativas promedio inferiores al 5% respecto a la unidad de referencia. En vista de esto último, consideramos que la aplicación de métodos de corrección para esta componente de dosis no es necesaria.

En base al análisis que realizamos en esta tesis a partir de un fantoma cilíndrico para las componentes de flujo neutrónico y de fotones directamente relacionadas con la dosimetría en BNCT, podemos evaluar la generalidad de nuestros resultados. Considerando que el fantoma cilíndrico, si bien es una geometría sencilla, es representativo de diversas regiones de la anatomía del paciente y permite evaluar la dosimetría espacial en las condiciones esperables en el tratamiento clínico.

Por lo tanto concluimos que, unidades de cálculo de 1 cm^3 combinadas con interpolación cúbica y la aplicación del método de conservación del valor medio conducirían a una estimación de la dosimetría tridimensional punto a punto adecuada, en los términos planteados en la Sección 4.3.2, para la clínica de BNCT. Siendo el tiempo promedio de ejecución del método de CVM inferior a los 2 minutos, éste resulta despreciable respecto a aquél requerido para una simulación MC con una unidad de cálculo menor de 1 cm^3 (300 minutos^{qq} en el caso de la unidad de $0,125 \text{ cm}^3$). El tiempo total requerido, simulación MCNP^{rr} combinado con la corrección por CVM aplicando interpolación cubica, es inferior a los 60 minutos.

Si las condiciones computacionales lo permiten (es decir, si se cuenta con un número de procesadores y memoria RAM suficientes, además de capacidad de paralelización de los procesos) el uso de unidades de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$ combinado con interpolación cúbica demandaría un tiempo razonable de cálculo con muy buenos resultados^{ss}. Podemos suponer en base a lo estudiado que el uso de esta unidad de cálculo resultará fuertemente recomendable en aquellos casos donde:

- el haz de partículas utilizado para la planificación de tratamientos posea una componente no despreciable de neutrones no térmicos (epitérmicos y rápidos),
- la planificación de tratamientos sea para órganos o regiones de interés de volumen reducido, como por ejemplo, en el protocolo BNCT ex – situ (Capítulo 6). Notar que en estos casos, el uso de unidades de cálculo de 1 cm^3 resultaría en un número insuficiente de unidades para generar una interpolación confiable de la información.

4.4 Ejemplo de aplicación del Método MultiCell y los métodos de cálculo en la clínica.

Para concluir este capítulo elegimos un caso clínico de melanoma cutáneo en extremidades sobre el que aplicaremos los análisis presentados en el fantoma de referencia.

^{qq} Tiempo de cálculo MC con una PC Intel i5, 4Gb de RAM. Simulación en simultáneo con 4 procesos.

^{rr} Tiempo de cálculo MC con una PC Intel i5, 4Gb de RAM. Simulación en simultáneo con 4 procesos.

^{ss} El tiempo de cálculo MC asociado a nuestro caso de estudio resulto del orden de 30 minutos cuando se realiza la simulación en simultaneo con 20 procesadores Intel i5.

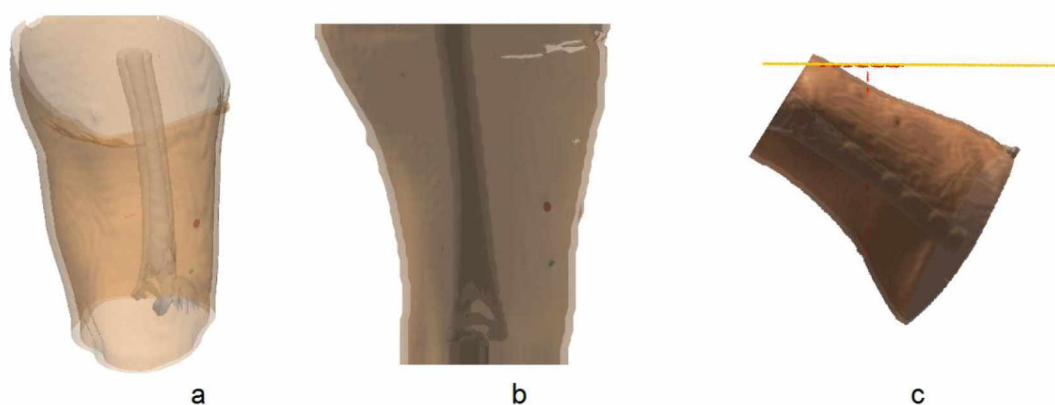


Figura 4-21 Reconstrucción tridimensional de la anatomía del paciente: en rojo y verde se muestran los nódulos tumorales 1 y 2, respectivamente. a) Vista desde la cara frontal. b) Vista lateral derecha donde se aprecia la altura de los nódulos relativa a la epífisis femoral. c) Vista desde el plano de la fuente de partículas (naranja) de la posición de tratamiento de la pierna del paciente. En color rojo punteado se muestra la fuente de partículas y su dirección de incidencia.

Este paciente recibió un tratamiento de BNCT en el haz hiper-térmico del reactor RA-6 del Centro Atómico Bariloche en el marco del estudio fase I/II que se lleva a cabo en la Comisión Nacional de Energía Atómica^[16,17]. Basándonos en el reporte de planificación de tratamiento, y en el estudio por tomografía computada original del paciente (de resolución $0,81 \times 0,81 \times 2 \text{ mm}^3$), reproducimos el plan de tratamiento mediante el método de reconstrucción MultiCell y unidades de cálculo de $2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$, $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3 .

El paciente elegido para el análisis presentaba 2 lesiones nodulares a una profundidad de entre 0,5-1,5 cm en la región anterior interna de la pierna derecha (Figura 4-21 a-b). Dadas las características constructivas del haz de tratamiento del reactor RA-6 (denominado B1), y las restricciones de posicionamiento particulares del caso, el plan de tratamiento se optimizó eligiendo una incidencia directa en la superficie a tratar minimizando la distancia entre esta y la abertura del haz (Figura 4-21 c).

Para reproducir el plan de tratamiento original, en primer lugar segmentamos el volumen total del estudio en los tejidos relevantes para el transporte de partículas (es decir, aire, tejido blando y hueso). Utilizando el método MultiCell para un tamaño de hoja mínimo de 2^0 construimos el modelo geométrico exacto. La totalidad del volumen, de 16112 cm^3 , requirió el uso de $119 \cdot 10^3$ hojas (valor menor al 1% del número de univels necesarios para obtener la misma precisión geométrica en la reconstrucción). Se tardó 8 minutos en

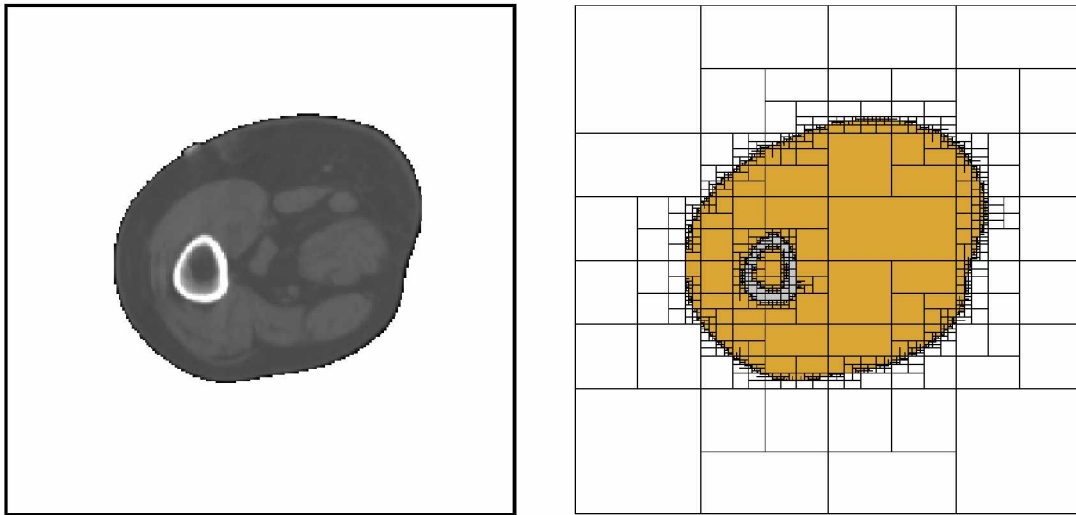


Figura 4-22 a) Corte tomográfico del paciente, se observa el tejido blando y el fémur. b) Voxelización en el mismo plano del corte mostrado en (a). La ventaja del método MultiCell se evidencia en las áreas variables presentes.

completar los procesos de voxelización y escritura del archivo MCNP. En la Figura 4-22 se puede ver un corte central del estudio y su voxelización resultante.

Utilizando MCNP6, calculamos las 4 componentes de dosis presentes en BNCT a partir de *Meshgrids* regulares de flujo (de $2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$, $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3) que se modifican con las tablas de factores KERMA correspondientes a cada componente. Por otra parte delimitamos el volumen de piel, principal órgano de riesgo y órgano limitante de dosis en el tratamiento, y los nódulos tumorales. El contorno de los nódulos tumorales se realizó a partir del archivo generado por el médico radioterapeuta en la planificación original. La Figura 4-23 muestra la delimitación del volumen de piel, de 5 mm de espesor, y los nódulos tumorales en 2 cortes representativos.

Dadas las tasas de dosis absorbida, obtenidas a partir de las diferentes unidades de cálculo, obtuvimos la tasa de dosis fotón equivalente mediante los factores CBE y RBE, y la concentración de boro en cada tejido, que se enumeran en la Tabla 4-2 y corresponden a los valores originales del tratamiento.

La evaluación de las diferentes unidades de cálculo y corrección por CVM se realizó a partir de la distribución de tasa de dosis acumulada en cada volumen de interés (es decir, en piel, nódulo 1 y nódulo 2), y el análisis de las diferencias relativas punto a punto respecto

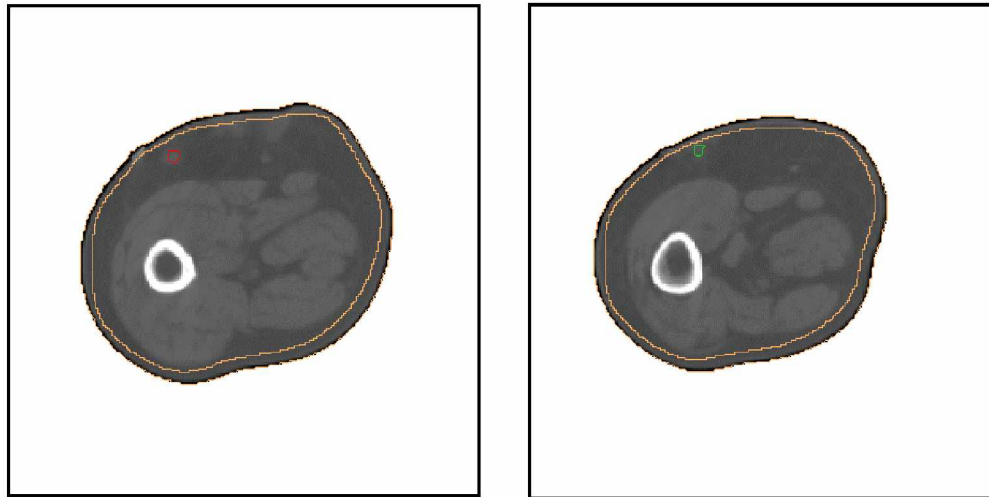


Figura 4-23 Cortes tomográficos del paciente donde se observa el área delimitada como piel y los nódulos tumorales (nódulo 1 en color rojo de $0,224 \text{ cm}^3$, nódulo 2 en color verde de $0,228 \text{ cm}^3$). Este paciente presentó 2 nódulos no observables a simple vista, posicionados a una profundidad entre 5-15 mm. El nódulo 2 se encuentra en la posición más favorable respecto a la fuente de partículas, mientras que el nódulo 1 está, debido al posicionamiento, más alejado.

a la unidad de referencia (U.d.R, $2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$), luego de aplicar una interpolación cúbica para obtener la dosis puntual en el paciente.

La Figura 4-24a muestra los histogramas de diferencias relativas obtenidos en el órgano piel para las unidades de $0,125 \text{ cm}^3$ y 1 cm^3 y, para esta última, sin y con corrección por conservación del valor medio.

En todos los casos, menos del 5% del volumen de piel alcanza una diferencia relativa superior al 10%. El hecho de que el histograma de diferencias para la unidad de cálculo de 1 cm^3 sin corrección por CVM no esté centrado alrededor del 0 y se mueva hacia valores negativos, pone de manifiesto lo discutido a lo largo de este capítulo, en cuanto a que el procedimiento de asignación de valores promedios a un punto dentro de la unidad de cálculo conduce inevitablemente a la subestimación de los valores punto a punto estimados. Por otro lado, la corrección por CVM sobre la unidad de 1 cm^3 no sólo logra corregir este fenómeno centrando el histograma alrededor del 0 (igual que el que resulta para la unidad de $0,125 \text{ cm}^3$), sino que disminuye el ancho a mitad de altura de la distribución resultante en un 5% respecto del caso sin corrección.

Tabla 4-2 Concentración de boro, Eficiencia Biológica del compuesto (CBE) y Eficiencia Biológica Relativa (RBE) para los neutrones y fotones utilizados en cada tejido presente en la irradiación.

Tejido	[^{10}B] ($\mu\text{g/g}$)	CBE	RBE _{neutrón}	RBE _{fotón}
Musculo	13,3	1,4	3,0	1
Piel	20,0	2,5	3,0	1
Hueso	13,3	1,4	3,0	1
Tumor	46,5	3,8	3,0	1

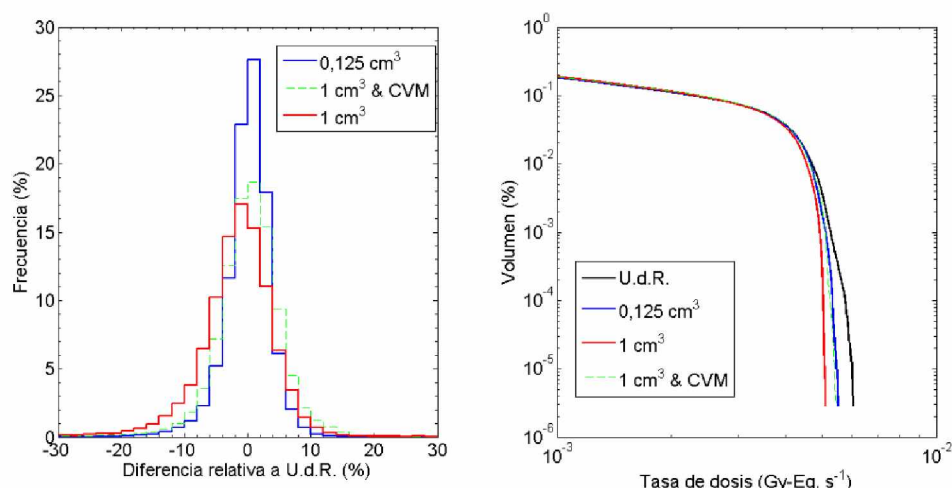


Figura 4-24 a) Diferencia relativa en el órgano piel para las unidades de 0,125 cm³ y 1 cm³ respecto a la Unidad de referencia (U.d.R.), sin y con corrección por Conservación de Valor Medio (CVM) para la unidad mayor. b) Distribución de tasa de dosis acumulada en el volumen de piel para las mismas unidades de cálculo y método de corrección en a. La tasa de dosis máxima se alcanza a 5 mm de profundidad, por esto el método de CVM actúa corrigiendo este valor, llegando al mismo resultado que obtenido a partir de una unidad de cálculo de 0,125 cm³.

Observando las distribuciones acumuladas de tasa de dosis puede verse además cómo la aplicación de la corrección por CVM corrige la dosimetría en forma global, resultando dichas distribuciones casi idénticas para la unidad de 1 cm³ con corrección y la unidad de 0,125 cm³ (Figura 4-24b) Se hace notar nuevamente que el valor de tasa de dosis máxima disminuye a medida que aumenta el volumen de la unidad de cálculo, hecho que se compensa en la unidad de 1 cm³ aplicando CVM si se la compara con la unidad de 0,125 cm³.

Las diferencias en la tasa de dosis máxima para el órgano limitante entre las diferentes unidades de cálculo (sin corrección) y la unidad de referencia (U.d.R) resultan en un

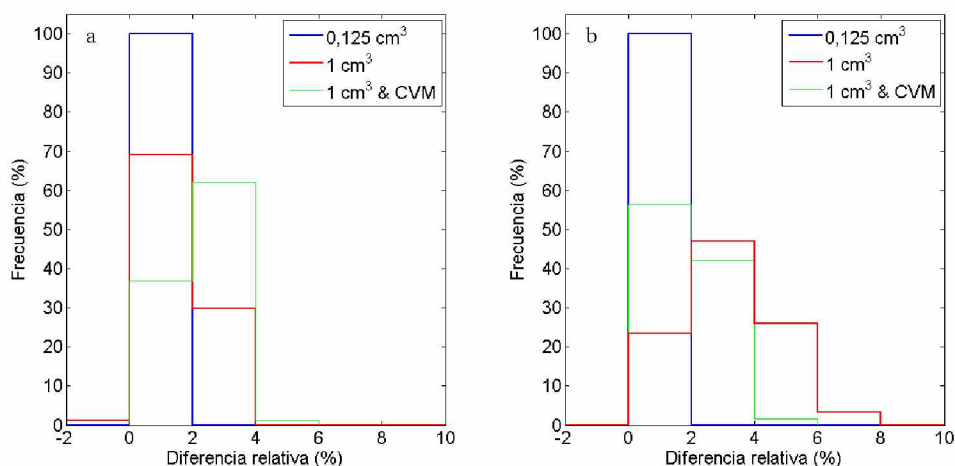


Figura 4-25 Diferencia relativa de la tasa de dosis a partir de las diferentes unidades de cálculo, y métodos de corrección, respecto a la unidad de referencia en los nódulos tumorales rojo (a) y verde (b). En ambos nódulos las diferencias relativas máximas resultan inferiores al 8% con un alto porcentaje del volumen en el rango inferior al 4%.

incremento en el tiempo de tratamiento, para alcanzar la dosis limitante, de entre 10% y 18% a medida que se incrementa la unidad de cálculo.

Un análisis de la tasa de dosis sobre los nódulos tumorales puede hacerse a partir de las distribuciones de diferencias relativas punto a punto mostradas Figura 4-25. Para todos los casos analizados, las diferencias máximas resultan menores al 10%, estando por debajo del 5% el 90% del volumen tumoral. La aplicación del método de conservación del valor medio (CVM) resulta en una reducción significativa de las diferencias superiores el 4%. Este efecto se hace bien notorio en el nódulo 2 y no así en el nódulo 1, dado que las diferencias obtenidas en este último resultan inferiores al 4% sin utilizar ningún método de corrección. La Figura 4-26 muestra la distribución acumulada de tasa de dosis para los nódulos tumorales y las diferentes unidades de cálculo. Ambos nódulos presentan una distribución de dosis altamente homogénea, superior al 75%. El volumen reducido de los nódulos da lugar a una distribución acumulada de la tasa de dosis a partir de la unidad de 0,125 cm³ coincidente con la obtenida al usar la unidad de referencia. Al aplicar una unidad de cálculo de 1 cm³ se observa un apartamiento en la dosis máxima sobre los nódulos, que se reduce al aplicar la corrección por CVM.

Este ejemplo clínico pone en manifiesto lo observado en el estudio que realizamos sobre el fantoma cilíndrico y refuerza las conclusiones volcadas en la Sección 4.3.8. El transporte

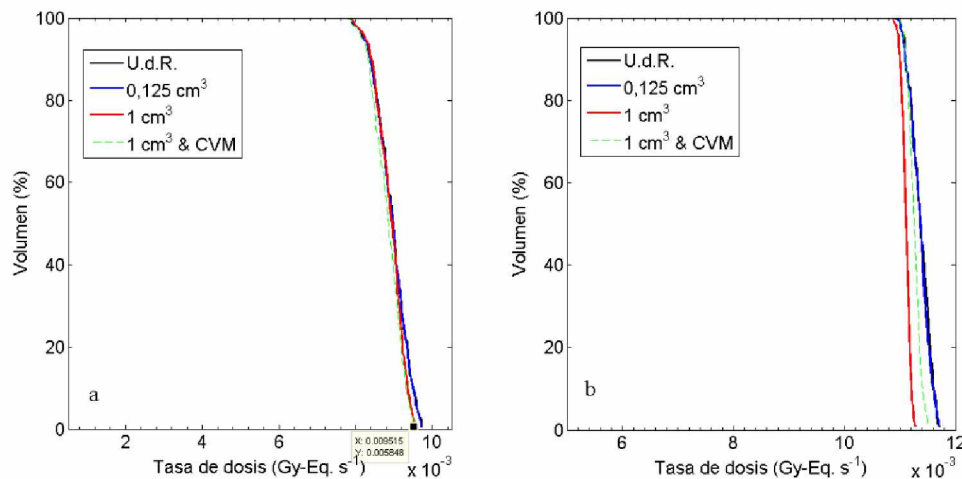


Figura 4-26 Distribución acumulada de tasa de dosis para los nódulos tumorales 1 (a) y 2 (b). Se observan los resultados obtenidos a partir de las diferentes unidades de cálculo, y métodos de corrección. En el nódulo 2 (b) el efecto del método de corrección CVM es significativo respecto a la unidad de cálculo de 1 cm^3 .

de partículas sobre el volumen voxelizado de manera exacta, en conjunto con la unidad de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$ nos brinda una dosimetría precisa en todo el volumen (independientemente de su tamaño), dentro de las incertezas experimentales existentes actualmente en BNCT, en un tiempo de cálculo inferior a 6 horas. Sin embargo, para regiones anatómicas de volumen suficientemente grande, como es el caso de las extremidades tratadas por BNCT en el protocolo de melanoma, la utilización del método de voxelización exacta en conjunto con unidades de cálculo de 1 cm^3 resulta en resultados muy aceptables, con un tiempo de cálculo asociado inferior a 60 minutos para alcanzar una incerteza estadística máxima del 5%^{tt}. A este tiempo de simulación se le agrega el tiempo consumido por el método de corrección, inferior a los 5 minutos (considerando las 4 componentes de dosis). De esta forma, se presenta como una opción recomendable durante la jornada de trabajo, donde se pueden ensayar aproximadamente 6 planes de tratamiento, con resultados confiables.

^{tt} Tiempo de cálculo requerido para correr $5 \cdot 10^6$ partículas en el sistema de cálculo actualmente montando en nuestro grupo. Para los resultados aquí expuestos se simularon $5 \cdot 10^8$ partículas para asegurar una incerteza máxima inferior al 1% en todo punto

5 Herramientas para la optimización y evaluación de un plan de tratamiento en BNCT

La generación de un plan de tratamiento adecuado y su posterior optimización conlleva considerar las características relevantes de la terapia a aplicar. En el caso particular de BNCT, la concentración de boro en los diferentes tejidos y su dependencia temporal son un ejemplo de los tantos factores a tener en cuenta en el proceso de planificación.

La forma de juzgar la ventaja terapéutica de un plan de tratamiento frente a otro demanda el uso de figuras de mérito específicas que consideren las características particulares del tratamiento entregado. Típicamente estas figuras se conocen como figuras de mérito radiobiológicas o índices biofísicos. En base a ellas los diferentes planes de tratamiento pueden ser jerarquizados para encontrar aquel que sea el óptimo para el tratamiento en cuestión.

En este capítulo presentamos las herramientas específicas desarrolladas para la optimización y evaluación de los planes de tratamiento en BNCT. En particular, los conceptos y herramientas que introducimos a continuación fueron la base para la generación y evaluación de los distintos planes de tratamiento que se discutirán en los capítulos siguientes.

5.1 Optimización del plan de tratamiento considerando la cinética del BPA-F en los tejidos

En el Capítulo 6 se introduce la aplicación de principal interés en esta tesis, a saber, la técnica de irradiación BNCT *ex-situ* para tratar metástasis difusas múltiples en pulmón. Sin embargo, como se discutirá en el Capítulo 7, en el marco de este trabajo surgió la inquietud de explorar la aplicación *in-situ* de BNCT no sólo para juzgar el potencial terapéutico de irradiar el volumen pulmonar sin escindir el órgano en el escenario clínico de metástasis pulmonar difusa, sino para evaluar la potencialidad de la técnica para el tratamiento de tumores sólidos localizados NSCLC en estadio temprano no tratables con SABR.

Independientemente de si se trata de la técnica *ex - situ* o *in - situ*, el cálculo de la dosis en BNCT demanda conocer la concentración de boro de cada uno de los tejidos involucrados en la irradiación. Dicha concentración depende del tiempo, exhibiendo a modo de ejemplo en sangre, un comportamiento bi-exponencial decreciente luego de finalizada la infusión del compuesto.

Así como la concentración de boro en este tejido se describe en base a una cinética particular, la del resto de los tejidos también presentará una dependencia temporal. Por lo tanto, esta última debe ser tenida en cuenta al momento de estimar la dosis en una dada irradiación.

En los ensayos clínicos de BNCT existen diversos esquemas de tratamiento que buscan maximizar la dosis entregada al volumen tumoral a partir de la concentración de boro en el momento de la irradiación. La mayoría de estos protocolos contemplan la irradiación *in - situ* del órgano a tratar. En general, dicha irradiación puede ocurrir inmediatamente luego de finalizada la infusión del compuesto borado, o bien esperando un tiempo suficiente pos fin de la infusión en una ventana temporal donde la concentración de boro en los tejidos es aún significativa pero su decaimiento es lento^[56]. Existen algunos protocolos, aunque no los más frecuentes, para los cuales durante la irradiación se mantiene una infusión del compuesto a menor caudal con el objetivo de mantener la concentración de los tejidos aproximadamente constante durante el tratamiento.

Todos estos protocolos de irradiación llevan a cabo la planificación de cada tratamiento mediante la elección de la mejor configuración de haces que logre una distribución tridimensional de la dosis aceptable según la prescripción de dosis definida para el paciente en cuestión. Sin embargo, tanto la relación de concentración de boro en los tejidos involucrados como el valor absoluto en cada tejido se asume constante durante el tiempo de irradiación.

Los tiempos de irradiación involucrados habitualmente en BNCT son del orden de 40 a 90 minutos, lo que conlleva generalmente a una variación apreciable en la concentración absoluta de boro en los tejidos, y por consiguiente a su relación durante el tratamiento. La influencia de esta variación en la dosimetría final del tratamiento es fuertemente dependiente de la configuración de haces definida por el físico médico al momento de la planificación del tratamiento. Por lo tanto, en esta tesis se propuso optimizar la planificación del tratamiento considerando explícitamente la evolución temporal de la

concentración de boro en los tejidos relevantes y su influencia en la dosimetría final. La propuesta consiste esencialmente en un proceso de planificación inversa según el cual, en vez de definir a priori el tiempo de inicio de tratamiento del paciente, se encuentra la ventana óptima de irradiación considerando los perfiles de concentración de boro de los tejidos y la disposición de los haces de tratamiento del plan diseñado para el paciente.

En la siguiente sección se presentan las consideraciones y pasos a seguir para incorporar la dependencia temporal de la concentración de boro en los tejidos en el diseño del plan de tratamiento, y luego se ejemplifica el uso de la optimización propuesta considerando uno de los planes de tratamiento para cáncer de pulmón difuso *in-situ* que se desarrollará en el Capítulo 7.

5.1.1 Incorporación de la dependencia temporal de la concentración de boro en la dosimetría final. Criterio de optimización del tratamiento.

La expresión general de la dosis fotón-equivalente en cada punto $\mathbf{x}$ de un órgano o tejido k irradiado durante un intervalo de tiempo $(t_f - t_0)$ está dada por

$$D_k(\mathbf{x}; t_0, t_f) = \int_{t_0}^{t_f} (C_B^k(t) \cdot \dot{D}_k^B(\mathbf{x}) \cdot CBE_k + \dot{D}_k^{Th}(\mathbf{x}) \cdot RBE_k + \dot{D}_k^{fst}(\mathbf{x}) \cdot RBE_k + \dot{D}_k^\gamma(\mathbf{x})) dt, \quad \text{Ec. 5.1}$$

donde $\dot{D}_k^B$, $\dot{D}_k^{Th}$, $\dot{D}_k^{fst}$ y $\dot{D}_k^\gamma$ son las tasas de dosis absorbidas debidas a boro (por $\mu\text{g/g}$), neutrones térmicos, neutrones rápidos y fotones, respectivamente; CBE_k y RBE_k los factores de efectividad biológica; t_0 y t_f los tiempos de inicio y de fin de irradiación, y C_B^k la función que describe la dependencia temporal de la concentración de boro en el órgano o tejido en cuestión.

Si C_B^k es constante durante la irradiación, la dosis total D_k en cada punto del órgano es independiente del tiempo de inicio de la misma, siendo directamente proporcional a la duración del tratamiento $(t_f - t_0)$. Por otra parte, si la variación temporal de la concentración de boro no es despreciable, la dosis total en cada punto del tejido depende de la integral de la concentración de boro en el intervalo $[t_0, t_f]$.

Sea D_k^P la dosis de prescripción en el tejido k y llamemos $G_k = G_k(t_0, t_f)$ a la función determinada por el criterio de prescripción.

Supongamos que k corresponde al volumen tumoral T y que la prescripción es 30 Gy de dosis mínima en T . Entonces, tenemos que

$$D_T^P = 30,$$

$$G_T(t_0, t_f) = \min\{D_T(\mathbf{x}; t_0, t_f): \mathbf{x} \in T\},$$

debiéndose cumplir:

$$G_T(t_0, t_f) = 30.$$

Llamemos $F_{k'} = F_{k'}(t_0, t_f)$ el factor de mérito que uno busca optimizar en el tratamiento.

En el ejemplo anterior, k' sería el tejido sano limitante de dosis S y F_S podría ser la dosis máxima, la dosis media, etc. administrada en S . En este caso, el algoritmo de optimización busca los valores t_0 y t_f que minimizan la función

$$F_S(t_0, t_f) \quad \text{sujeto a} \quad G_T(t_0, t_f) = 30. \quad \text{Ec. 5.2}$$

En los casos donde la prescripción se realice sobre tejido sano y el factor de mérito a optimizar involucre el tejido tumoral, el algoritmo de optimización buscará los valores t_0 y t_f que maximizan la función

$$F_T(t_0, t_f) \quad \text{sujeto a} \quad G_S(t_0, t_f) = D_S^P.$$

Las distribuciones de dosis totales utilizadas en las funciones G_k y $F_{k'}$ son aquellas que resultan del mejor plan de tratamiento, disponiendo espacialmente los haces en busca de maximizar el valor absoluto y la homogeneidad de la dosis absorbida en el volumen tumoral y de minimizar el volumen de tejido sano expuesto al haz. De esta forma, los valores t_0 y t_f determinados a partir del algoritmo de optimización garantizan la ventana de irradiación óptima para la configuración de haces elegida en cada caso particular.

5.1.2 Ejemplo de aplicación del algoritmo de optimización del tratamiento

A modo de ejemplo se presenta la aplicación del algoritmo de optimización en base a uno de los planes de tratamiento propuesto para la irradiación *in – situ* de metástasis difusas en pulmón que se discutirá en el Capítulo 7.

En el tratamiento *in - situ* de metástasis difusas en pulmón uno de los principales órganos de riesgo es el pulmón normal. De esta forma, muchas veces es el órgano que limita el tratamiento y en consecuencia, es el tejido sobre el que se realiza la prescripción. En estos casos, típicamente la prescripción de dosis coincide con la dosis de tolerancia del órgano en cuestión asociada a una probabilidad aceptable de complicación.

Para el caso particular del ejemplo que vamos a analizar, la prescripción de dosis se realizó en pulmón sano considerando datos de dosis de tolerancia reportados en la literatura para irradiación del volumen pulmonar total. En la Sección 6.5.4 se explicará el origen y las condiciones seguras de la prescripción que consiste en limitar la dosis media en pulmón sano a 7,5 Gy-Eq. Siguiendo la nomenclatura de la sección anterior, tenemos que

$$D_S^P = 7,5,$$

$$G_S(t_0, t_f) = \text{media}\{D_S(\mathbf{x}; t_0, t_f): \mathbf{x} \in S\},$$

debiéndose cumplir:

$$G_S(t_0, t_f) = 7,5.$$

El caso clínico elegido para la aplicación del algoritmo de optimización puede describirse como un pulmón en su mayoría normal, invadido por un grupo de nódulos que en conjunto forman el volumen tumoral a tratar y que deben recibir una dosis terapéutica de radiación. Una forma de incrementar la probabilidad de control tumoral fijando la dosis de prescripción en el pulmón sano es maximizando la dosis mínima entregada al volumen tumoral. De esa forma, aplicamos el algoritmo de optimización para encontrar los valores t_0 y t_f que maximizan la función

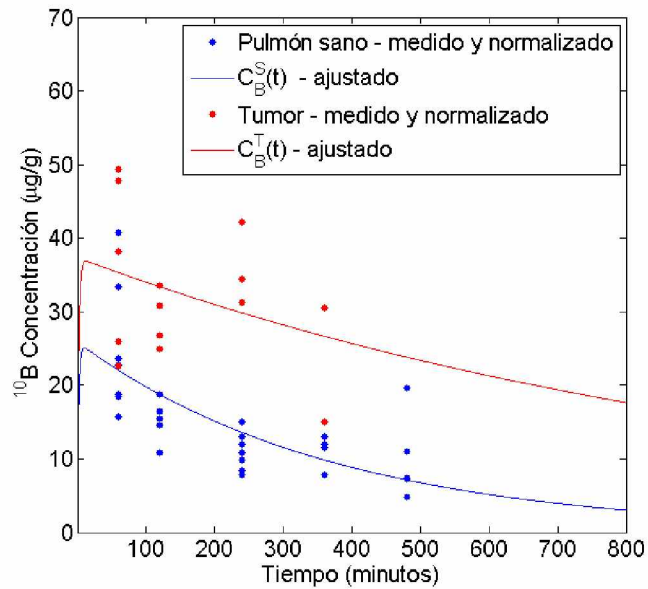
$$F_T(t_0, t_f) = \min\{D_T(\mathbf{x}; t_0, t_f): \mathbf{x} \in T\} \quad \text{sujeto a} \quad G_S(t_0, t_f) = 7,5.$$

En la actualidad, no existen datos de humanos de cinética de compuestos borados en pulmón sano y metástasis difusas en pulmón debido a que la medición de concentración de boro es generalmente invasiva y compromete la integridad de los órganos o tejidos en cuestión. Sin embargo, en la universidad de Pavia (Italia)^[57], se desarrolló un modelo de metástasis difusa de cáncer de colon en pulmón de rata, sobre el que se llevaron a cabo estudios de cinética con el compuesto borado BPA-F, ampliamente utilizado en los ensayos clínicos en humanos.

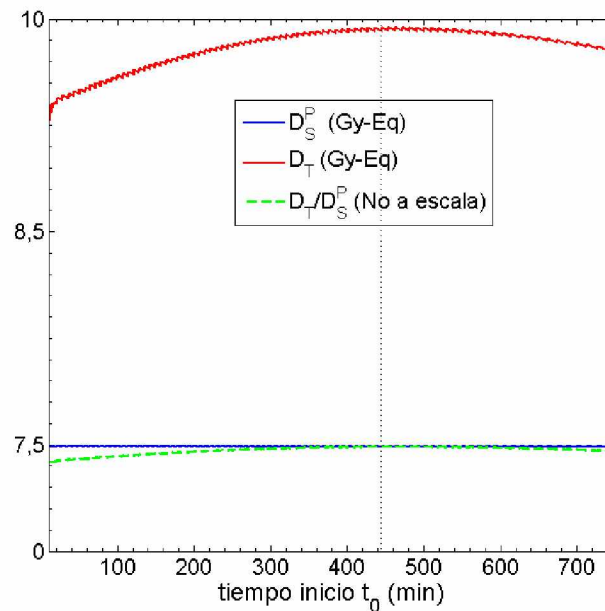
Dado que este modelo es representativo de los casos a estudiar para BNCT en metástasis difusas en pulmón y, hasta la realización de esta tesis, sobre el que se realizó uno de los únicos estudios de cinética del compuesto borado en pulmón reportados en la literatura, utilizamos los resultados obtenidos en este modelo para representar la dependencia temporal de la concentración de boro en el modelo de metástasis difusas en pulmón en humanos.

La Figura 5-1a) muestra valores normalizados del modelo experimental en ratas y los ajustes correspondientes para la concentración de boro en pulmón sano en el tiempo t , $C_B^S(t)$, y en las metástasis en pulmón, $C_B^T(t)$, que utilizamos en el algoritmo de optimización. Considerando entonces la configuración de haces que permite maximizar la homogeneidad de la dosis absorbida en el volumen tumoral y minimizar el volumen de tejido sano expuesto al haz en el caso analizado, calculamos los valores t_0 y t_f que corresponden a la ventana óptima de irradiación según el criterio antes mencionado. La Figura 5-1b) muestra la dosis mínima obtenida en tumor en función del tiempo de inicio de la irradiación (t_0) junto con la dosis de prescripción $D_S^P = 7,5 \text{ Gy} - \text{Eq.}$ Como podemos observar, el tiempo de inicio de irradiación óptimo se da a los 444 minutos, con una duración del tratamiento de 93 minutos.

Los resultados presentados muestran que es posible optimizar el tratamiento entregado al paciente a partir de considerar la cinética del compuesto borado y el plan de tratamiento propuesto. El tiempo de inicio de tratamiento y la duración para el caso particular analizado son consistentes con los reportados en los protocolos clínicos realizados por Menéndez *et al.* (2009)^[17] y Kankaaranta *et al.* (2012)^[14] entre otros, donde el inicio del tratamiento se realiza esperando un tiempo prudencial luego del fin de infusión del compuesto borado. Sin embargo, el resultado de la optimización sugeriría que el tiempo a esperar debería ser aún mayor que el usualmente empleado en los protocolos clínicos si se buscara optimizar el tratamiento maximizando la dosis mínima en el tumor.



a



b

Figura 5-1 a) Perfil de concentración de boro en función del tiempo para pulmón sano y tumor. Ajuste teórico a partir de los valores medidos normalizados en el modelo de rata Bortolussi *et al.* (2011). b) Dosis mínima en tumor en función del tiempo de inicio de la irradiación (t_0), y dosis de prescripción $D_S^P = 7,5 \text{ Gy} - \text{Eq}$. Para $t_0 = 444$ minutos (línea vertical punteada) se alcanza el valor máximo de la dosis mínima en tumor, siendo la duración del tratamiento de 93 minutos.

5.2 Modelo de probabilidad de control tumoral (*TCP*) para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en BNCT

La comparación de dos planes de tratamiento “rivales” suele realizarse en base a histogramas acumulados dosis-volumen (DVH). Sin embargo, los DVHs pueden cruzarse en varios puntos y, en estas circunstancias, no es sencillo decidir qué plan de tratamiento es mejor. Una forma de complementar la jerarquización de los planes de tratamiento en base al análisis de DVHs es a través del uso de índices biofísicos como ser, la “dosis biológicamente equivalente” (valor que permite comparar la dosis entregada mediante dos esquemas de tratamiento diferentes para un mismo efecto biológico), o bien la probabilidad de control tumoral (*TCP*).

La dosis es el principal factor para determinar el éxito de un tratamiento radiante. Dosis bajas no son efectivas, pero si fuera posible entregar una dosis total muy alta al tumor, éste podría ser localmente controlado. Entre estos dos escenarios existe una probabilidad de control tumoral (*TCP*) que varía con la dosis de acuerdo a una relación sigmoidea. La posición de esta curva dosis-respuesta en el eje de dosis depende de varios factores biológicos y su pendiente, también clínicamente importante, depende de la variación en la posibilidad de cura entre tumores del mismo tipo y la variación interpaciente en la dosis real entregada.

La moderada uniformidad de la distribución espacial de dosis en tumor alcanzada con BNCT en comparación con los tratamientos radiantes con fotones de alta energía, sumado a la contribución de radiación de alto y bajo LET en la dosis total entregada, hacen que sea necesario contar con índices biofísicos específicos para evaluar la potencial efectividad de un plan de tratamiento con BNCT frente a los estándares actuales.

En el marco de esta tesis surgió la necesidad de desarrollar un modelo de *TCP* específico para las metástasis difusas en pulmón capaz de considerar no sólo la distribución espacial de la dosis en el volumen tumoral sino el esquema de administración del tratamiento en una única fracción.

Las metástasis difusas en pulmón de principal interés en este trabajo no son tratadas rutinariamente mediante radioterapia, por lo que en la literatura no se cuenta con modelos de *TCP* específicos para estos casos. Sin embargo, dentro de los tumores de pulmón, el tipo

de cáncer de células no pequeñas (NSCLC) es habitualmente tratado mediante radioterapia fraccionada con fotones de alta energía. Para estos tumores, existen valores de dosis-respuesta determinados en base a protocolos de tratamiento radiantes clínicamente aceptados y un modelo de *TCP*. De esta forma, si asumimos que la sobrevida de las metástasis difusas en pulmón se describe adecuadamente en base a la dosis-respuesta observada para los casos de NSCLC, podemos como punto de partida adaptar y extender el modelo de *TCP* existente al tratamiento propuesto con BNCT. A continuación se describe el procedimiento seguido para la generación del modelo de *TCP* para metástasis de pulmón propuesto para BNCT.

5.2.1 Modelo de *TCP* para radioterapia fraccionada en pulmón

En la Ref. 54, Martel *et al.* (1999)^[58], propusieron un modelo de *TCP* para tumores del tipo NSCLC. Este modelo, capaz de considerar la no-uniformidad de dosis en el volumen tumoral, fue ajustado a partir de la información retrospectiva de 66 pacientes tratados con intención curativa usando radioterapia en un fraccionamiento estándar de 1,8-2 Gy/día. Asumiendo que el volumen tumoral está compuesto por fracciones de volumen v_i que reciben una dosis D_i , y que cada v_i tiene una radiosensibilidad independiente, Martel *et al.* (1999)^[58] definieron la TCP_{total} del volumen tumoral irradiado no uniformemente como

$$TCP_{total} = \prod_i [TCP(D_i, 1)]^{v_i}, \quad \text{Ec. 5.3}$$

donde $TCP(D_i, 1)$ es la función dosis-respuesta para el volumen total, aplicado a cada v_i con $D = D_i$. La expresión para la *TCP* en la Ec. 5.3 elegida por Martel *et al.* (1999)^[58] es la función logística que modela la respuesta binaria de dosis de un tumor irradiado uniformemente

$$TCP(D) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D}\right)^{4\gamma}}, \quad \text{Ec. 5.4}$$

Tabla 5-1 Estimación de la dosis D_{50} y el parámetro γ en el modelo de TCP propuesto por Martel et al. (1999), a partir de datos de pacientes de NSCLC tratados con fracciones diarias de 1,8 – 2,0 Gy.

	Intervalo de tiempo (meses)		
	12	24	30
Dosis al 50% de LPFS (Gy)	64,0±7,0	72,0±2,5	84,5±8,0
γ al 50% LPFS (rango)	1,3 (0,9 – 3)	2,0 (1 – 4)	1,5 (0,8 – 3)

siendo D_{50} la dosis necesaria para lograr el 50% de control tumoral y, γ la pendiente normalizada de la curva sigmoidea de dosis-respuesta a D_{50} .

La Tabla 5-1 resume los parámetros D_{50} y γ estimados a partir del ajuste de curvas de Kaplan-Mayer para la sobrevida libre de progresión local de la enfermedad (LPFS, en inglés *local progression-free survival*) juzgada clínicamente a 3 intervalos de tiempo.

Para aplicar la expresión (5.3), con los parámetros estimados por Martel *et. al.* (1999)^[58], en los tratamientos de pulmón con BNCT es necesario convertir adecuadamente la dosis entregada en fracción única, a su equivalente en un esquema fraccionado estándar de 2 Gy/día. En la siguiente subsección introducimos el procedimiento propuesto para la conversión y la expresión final del modelo de TCP para BNCT.

5.2.2 Extensión del modelo de TCP de Martel *et al.* para irradiación con dosis únicas

Cuando se consideran diferentes esquemas de fraccionamiento en los tratamientos radiantes, es necesario contar con un modelo de sobrevida celular a partir del cual se puedan calcular dosis “biológicamente equivalentes” confiables.

El modelo que se utiliza comúnmente para calcular dosis iso-efectivas entre diferentes esquemas de fraccionamiento en la radioterapia clínica es el lineal-cuadrático (modelo LQ de dos parámetros). Sin embargo, la curva dosis-respuesta generada por este modelo tiende a curvarse continuamente en la zona de altas dosis. Este comportamiento no se condice con las observaciones experimentales de sobrevida en células clonogénicas, que muestran que el logaritmo de la sobrevida decrece linealmente con la dosis^[59].

Un modelo que ajusta correctamente las curvas de sobrevida celular en un amplio rango de dosis es el modelo de Hug-Kellerer (HK). Esta mejora en el comportamiento de la curva de dosis respuesta a altas dosis se logra incluyendo un tercer parámetro en la expresión para la sobrevida celular.

Para extender el modelo de Martel *et al.* (1999)^[58] para BNCT asumimos entonces que la relación de sobrevida dosis-respuesta se describe correctamente a partir del modelo de sobrevida de Hug-Kellerer

$$S_{HK}(D) = \exp\left(-k_1 D + k_2(1 - e^{-k_3 D})\right), \quad \text{Ec. 5.5}$$

con $k_i, i = 1, \dots, 3$, parámetros ajustables.

González & Santa Cruz (2012)^[60] demostraron que el modelo de sobrevida de Hug-Kellerer para un régimen de tratamiento fraccionado se expresa como

$$S_{HK}(D, d) = \exp\left(-D \left(k_1 - \frac{k_2(1 - e^{-k_3 d})}{d}\right)\right), \quad \text{Ec. 5.6}$$

donde D es la dosis total entregada en n fracciones, y d la dosis por fracción. El efecto biológico total E_n para n fracciones de dosis d está dado por

$$E_n(D, d) = D \left(k_1 - \frac{k_2(1 - e^{-k_3 d})}{d}\right). \quad \text{Ec. 5.7}$$

Si E_{1i} es el efecto biológico para cada fracción de volumen v_i que recibe una fracción de dosis d_i ($E_{1i} = k_1 d_i - k_2(1 - e^{-k_3 d_i})$), podemos encontrar D_i a partir de

$$E_n(D_i, 2Gy) = E_{1i}. \quad \text{Ec. 5.8}$$

Resolviendo la ecuación (5.8), la expresión de la dosis total equivalente D_i para un esquema de 2 Gy/día es

$$D_i = \frac{E_{1i}}{k_1 - k_2(1 - e^{-k_3 2 Gy})/2Gy}. \quad \text{Ec. 5.9}$$

Por lo tanto, reemplazando (5.9) en la Ec. 5.3 con los parámetros de Martel *et al.* (1999)^[58] se obtiene la expresión de la TCP_{total} para el tratamiento de tumores del tipo NSCLC con una única fracción

$$TCP_{total} = \prod_i \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{\frac{E_{1i}}{k_1 - k_2(1 - e^{-k_3 2 Gy})/2Gy}} \right)^{4\gamma} \right]^{-v_i}. \quad \text{Ec. 5.10}$$

La Ec. 5.10 depende de los 3 parámetros del modelo de sobrevida celular de HK obtenidos típicamente a partir de datos experimentales del tipo tumoral de interés. Dado que en nuestro caso buscamos establecer los parámetros para cáncer en pulmón, se tomaron los datos de la literatura correspondientes a la línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas H460.

A partir de la curva de sobrevida de células H460 reportada por Park *et al.* (2008)^[61] para dosis únicas, ajustamos el modelo de sobrevida de Hug-Kellerer aplicando cuadrados mínimos. La Figura 5-2 muestra los datos experimentales de la fracción de sobrevida (SF) de las células H460, y el ajuste del modelo HK con las bandas del 95% de confianza correspondientes. Los parámetros k_i obtenidos con un intervalo de confianza del 95% son $k_1 = 1,81$ (1,79 1,83), $k_2 = 15,42$ (14,94 15,90) y $k_3 = 0,118$ (0,111 0,126).

Como se observa, el modelo HK ajusta adecuadamente los valores experimentales en todo el rango de dosis medido ($R^2=0,9985$), incluso para dosis únicas altas mayores a 10 Gy.

5.2.3 Evaluación del poder predictivo del modelo de TCP propuesto

Basándonos en la ecuación 5.13 y los parámetros estimados del modelo HK para la línea celular H460, evaluamos el poder predictivo del modelo propuesto de TCP con datos publicados por Park *et al.* (2008)^[61] de pacientes con NSCLC (estadio I/II) tratados con diferentes esquemas de SABR.

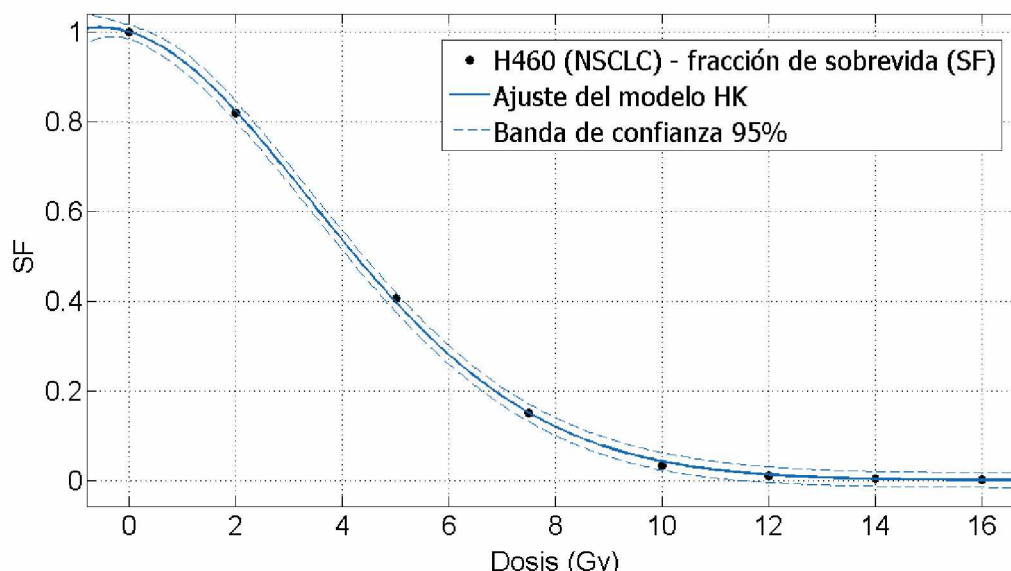


Figura 5-2 Logaritmo de la fracción de supervivencia celular en función de la dosis entregada. Se observan los valores obtenidos experimentalmente en la línea celular H460 (NSCLC) y los valores ajustados mediante el modelo de Hug-Kellerer (HK), con su intervalo de confianza del 95%.

La Tabla 5-2 resume los resultados clínicos obtenidos para los diferentes grupos tratados por SABR con al menos 2 años de control tumoral. De los datos reportados seleccionamos el control tumoral, la dosis por fracción, el número de fracciones, el punto de prescripción y la dosis por fracción corregida en isocentro^{uu}. A partir de estos datos, los valores máximos y mínimos de dosis en el volumen tumoral de planificación (PTV) fueron estimados. Asumiendo una distribución de dosis Gaussiana truncada entre los valores máximo y mínimo obtenidos, calculamos el control tumoral para cada estudio clínico. Los parámetros D_{50} y γ utilizados son los obtenidos por Martel *et al.* (1999)^[58] (Tabla 5-1).

La Tabla 5-2 lista el valor predicho de control tumoral para cada estudio analizado. Los resultados obtenidos muestran un muy buen acuerdo con los valores clínicamente observados para todos los casos analizados, incluso para fraccionamientos típicos de SABR (1 a 5 fracciones).

^{uu} En radioterapia se define el isocentro como un punto en el espacio relativo a la máquina de tratamiento sobre el cual rotan los componentes del cabezal de la misma. Sobre este punto, además, pivota el eje central de cada haz de radiación planificado para un tratamiento.

Tabla 5-2 Resultados clínicos obtenidos con SABR para el tratamiento de NSCLC (estadio I/II). Comparación entre el control tumoral observado y predicho a partir del modelo introducido en la Sección 5.2.2.

Series	Dosis por fracción	No. de fracciones	Punto de prescripción	Dosis máx/mín derivada en el PTV	Control Tumoral	
					Observado ^a	Predicho ^b
Fritz 2006 ^[62]	30	1	Isodosis del 80 % rodeando el PTV	30,0/24,0	80,00%	82,50%
Baumann 2009 ^[63]	15	3	Isodosis del 67 % rodeando el PTV	22,0/14,75	93,00%	95,60%
Ricardi 2010 ^[64]	15	3	Isodosis del 80 % rodeando el PTV normalizando 100% en isocentro	18,75/15,0	92,70%	94,50%
Takeda 2009 ^[65]	10	5	Isodosis del 80 % rodeando el PTV	12,5/10,0	95,20%	92,00%

^a Al menos 2 años de control tumoral

^b Valores predichos en la Ec. 5.13 con D_{50} y γ a partir de Park et al. para 30 meses.

En base a estos resultados podemos considerar que nuestro modelo de *TCP* resulta adecuado para predecir el control tumoral esperado en los tratamientos de BNCT en pulmón. Más aún, esta figura de mérito podría ser extrapolada directamente a nuevas localizaciones de tratamiento mediante un ajuste adecuado de los parámetros en el modelo de Martel *et. al.* (1999)^[58] y el conocimiento de la curva de sobrevida para la línea celular/tumoral de interés.

6 Aplicación de BNCT *ex – situ* al tratamiento de cáncer de pulmón: estudios de factibilidad pre-clínicos y clínicos

En nuestro país se está desarrollando desde el año 2009 un proyecto multi-institucional, liderado por la CNEA, que involucra diferentes instituciones universitarias y clínicas. El objetivo general de este proyecto es generar los conocimientos necesarios para la aplicación de BNCT *ex – situ* al tratamiento de cáncer de pulmón metastásico difuso. En este marco se anidan dos líneas de trabajo que exploran los aspectos pre-clínicos y clínicos relacionados con el tratamiento.

En el presente capítulo se describen los aspectos relevantes del proyecto *ex – situ* y las etapas que requiere esta modalidad de tratamiento. El modelo en un animal grande desarrollado como referencia pre-clínica, en conjunto con el aprendizaje adquirido en la práctica quirúrgica y los resultados de la biodistribución del compuesto borado en dicho modelo, son analizados y utilizados como información de partida para el estudio de factibilidad dosimétrica y evaluación operativa del procedimiento en pacientes humanos. El conjunto de estudios para determinar la factibilidad de la aplicación de BNCT *ex - situ* en pacientes humanos se realizó en base a un órgano humano real y generando un plan de tratamiento adecuado considerando la FCCT del reactor RA-3, a partir de las herramientas desarrolladas en esta tesis. Finalmente, se presenta en detalle la evaluación dosimétrica y se discute el potencial terapéutico del tratamiento propuesto.

6.1 Proyectos pre-clínico y clínico

El proyecto multi-institucional (CNEA, Universidad Maimónides, Instituto A. Roffo y Fundación Favaloro) tiene como objetivo primordial estudiar la factibilidad de aplicar BNCT *ex – situ* al tratamiento de pacientes con metástasis múltiples en ambos pulmones, sin invasión del volumen extra-pulmonar.

Tal como fue propuesto y aplicado anteriormente para metástasis multifocales de hígado en humanos^[13,66], el tratamiento BNCT *ex – situ* del pulmón comprende la irradiación extracorpórea del órgano, seguida de la reimplantación. La irradiación del pulmón aislado permitiría el tratamiento de todos los tumores independientemente de sus posiciones,

formas y tamaños, logrando de esta forma maximizar la dosis entregada al volumen tumoral. Además, la técnica de autotransplante permite evitar los efectos de rechazo existentes en el trasplante habitual, ya que el paciente recibe su propio pulmón tratado. El hecho que BNCT sea además una modalidad terapéutica de targeting “biológico” y no conformacional la haría particularmente útil para el tratamiento de metástasis difusas en pulmón, porque permitiría tratar células infiltrantes en tejido sano que no son localizables geométricamente.

La hipótesis de trabajo del mencionado proyecto general es la factibilidad de entregar una dosis terapéutica al tejido tumoral, sin exceder la radiotolerancia del volumen pulmonar sano. En este marco, la CNEA en colaboración con la Universidad Maimónides articulan dos subproyectos basados en modelos animales. El primero de ellos se centra en la evaluación de factibilidad y radiotoxicidad de un protocolo novel de irradiación *ex - situ* usando como modelo el pulmón normal de oveja. Para la realización de este proyecto se firmó un Acuerdo Específico entre CNEA y la Universidad Maimónides (R.P. CNEA Nro. 136/2013, Coordinadoras Dras. S. González y A. Schwint) que se complementó con la gestión y obtención de la licencia de operación específica N° 24744/0/0/02-14 por parte de la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) para la realización de los estudios de radiotolerancia en pulmón sano de oveja mediante BNCT en el reactor RA-3.

Considerando que no se dispone de un modelo de metástasis pulmonar en animal grande inmunocompetente, los estudios de factibilidad y radiotoxicidad en la oveja se complementan con estudios de eficacia terapéutica en el modelo experimental de metástasis difusas de colon en pulmón en ratas BDIX.

El proyecto BNCT *ex – situ* para el tratamiento de pacientes con metástasis múltiples en ambos pulmones, considera como hipótesis de trabajo que el pulmón ovino es un modelo adecuado del pulmón humano. Las similitudes anatómicas y fisiológicas entre ambos pulmones, como así también las de los patrones de reparación y regeneración, fueron discutidos y reportados extensamente en la literatura^[67–69]. Asimismo, el modelo ovino como modelo de enfermedades respiratorias ha sido ampliamente aplicado para el estudio de las enfermedades y los tratamientos.

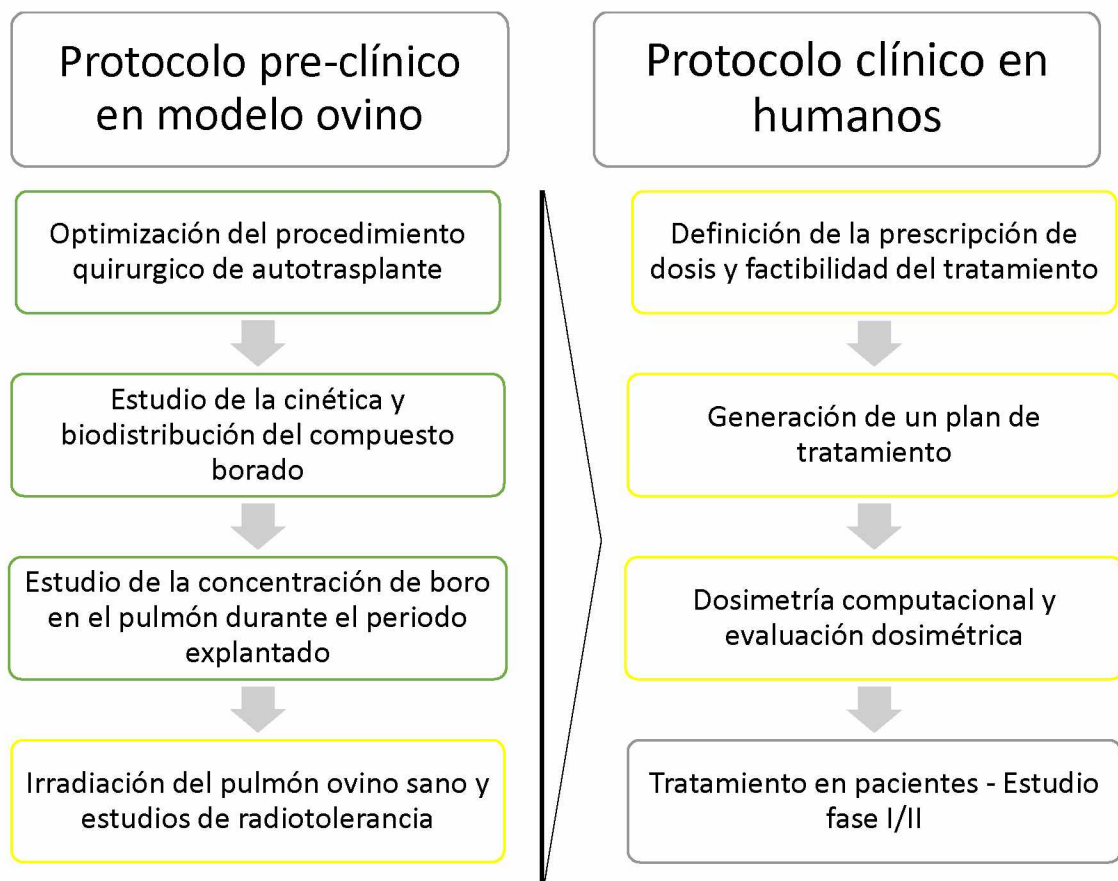


Figura 6-1 Cuadro esquemático de las diferentes etapas involucradas en el protocolo pre-clínico en modelo ovino y el protocolo clínico que se está llevando a cabo en la Comisión Nacional de Energía Atómica para el desarrollo de la técnica BNCT *ex – situ* en metástasis pulmonares múltiples. Se resaltan en verde y amarillo las etapas completadas y en curso, respectivamente, al momento de finalización de esta tesis.

El animal grande permite, por otra parte, el uso del equipamiento y técnicas que serían aplicables al paciente humano, contribuyendo de esta forma a una traslación de los resultados obtenidos en el modelo pre-clínico de forma casi directa a la aplicación clínica. De esta forma, los diversos aspectos a evaluar para el tratamiento en humanos, a saber, la factibilidad quirúrgica del procedimiento, la distribución del compuesto borado de interés (BPA-F, en nuestro caso) y la radiotoxicidad del pulmón se plantean a partir del protocolo pre-clínico novel de irradiación *ex - situ* en pulmón normal de oveja, mencionado en esta tesis. En base al estudio de los límites dosimétricos para pulmón sano adecuados para el tratamiento propuesto y a los resultados de captación de compuesto borado obtenidos en el modelo animal, se evalúa la factibilidad dosimétrica y operacional asociada al tratamiento

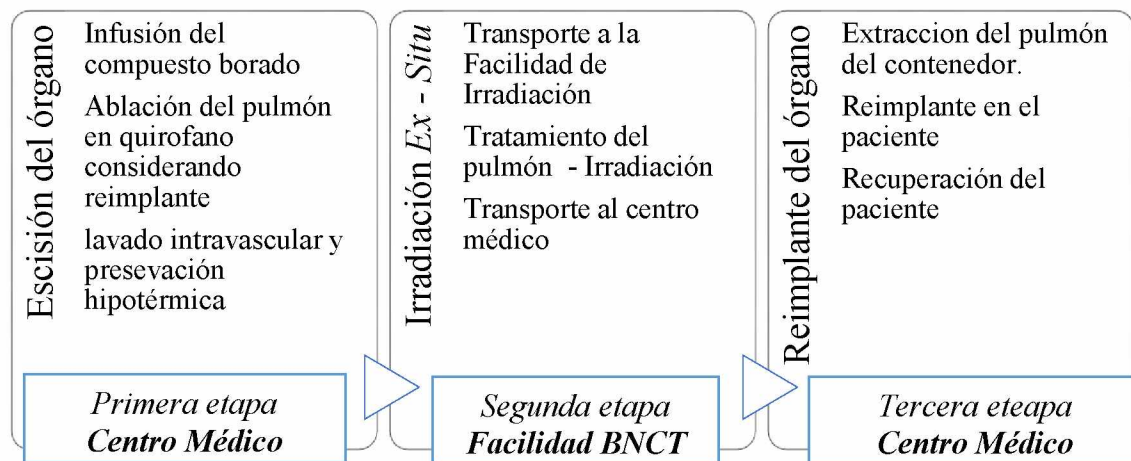


Figura 6-2. Etapas del procedimiento *ex – situ* para el tratamiento de cáncer de pulmón por BNCT. Se diferencian las 3 etapas presentes en el tratamiento, los procesos relevantes en cada una de ellas y la locación donde se llevan a cabo.

de pulmón humano en la facilidad central de columna térmica (FCCT) del reactor RA-3 como primera etapa del protocolo clínico.

6.2 Descripción de la técnica *ex – situ* para pulmón

El tratamiento de órganos *ex – situ* por BNCT, originalmente planteado por Zonta *et. al.* (2006)^[13] en Italia para el tratamiento de metástasis difusas de carcinoma de colon en hígado, requiere un trabajo multi-disciplinario coordinado en una dada secuencia temporal para maximizar las probabilidades de éxito del procedimiento de explante, irradiación y reimplante del órgano a tratar. Las etapas del procedimiento se muestran en la Figura 6-2. En una primera etapa de la secuencia se realiza la infusión controlada del compuesto borado al paciente en el quirófano, donde se encuentra preparado para el procedimiento de escisión del órgano, en nuestro caso, el pulmón. A diferencia de los procedimientos estándares de trasplante pulmonar, donde el/los cirujanos realizan la escisión del órgano receptor para luego desecharlo, en el protocolo de autotrasplante éste debe ser reimplantado luego del tratamiento, lo que conlleva un nivel de complejidad quirúrgico mayor directamente asociado a la dificultad de reconexión del órgano.

El órgano, luego de ser explantado, debe ser mantenido en condiciones que aseguren su viabilidad y funcionalidad durante y finalizado el tratamiento radiante. Para ello, la temperatura del mismo es llevada a un rango entre 1 y 4 °C. Este proceso se denomina

preservación hipotérmica y se fundamenta en el principio de la reducción del metabolismo celular como consecuencia de la disminución de la temperatura. La hipotermia también disminuye la velocidad de degradación enzimática de los componentes intracelulares. Se estima que por cada 10 °C de disminución de temperatura la actividad enzimática se reduce entre 1,5 a 2 veces. Cabe aclarar que la hipotermia no detiene el metabolismo celular, solo lo enlentece.

Una vez que el órgano es extraído del paciente se lleva a cabo el lavado intravascular del mismo. Dicho lavado se realiza mediante la perfusión de una solución a baja presión hidrostática, de manera que arrastre los elementos formes y factores de la coagulación que se encuentran en el sistema vascular del órgano, y a baja temperatura para lograr un enfriamiento homogéneo. Un mal lavado dificultaría la reperfusión sanguínea del órgano implantado, con el consecuente riesgo sobre su funcionalidad.

El rango óptimo de temperatura en la conservación hipotérmica (entre 1 y 4 °C) no se alcanza en forma instantánea. Si bien el lavado del órgano proporciona un enfriamiento más homogéneo, la temperatura óptima se alcanza, y se mantiene durante la fase de explante, almacenando el órgano en un contenedor rodeado de hielo.

A pesar de que la preservación hipotérmica de órganos desencadena un grupo de efectos dañinos para las células, provocando lo que se denomina lesión de isquemia fría, es decir, daño celular por falta de irrigación sumado a los efectos de la baja temperatura, es la técnica más difundida y utilizada en la actualidad.

Para llevar a cabo este procedimiento en el pulmón ovino, se introduce un catéter por la vena pulmonar y se irriga el órgano durante aproximadamente 30 minutos con un total de 2,5 l de solución, circulando primero 1,5 l de solución Ringer y luego 1 l de solución de preservación HTK (Bretschneider).

En un segundo tiempo, el órgano es depositado dentro de una doble bolsa estéril inmerso en solución de preservación HTK hasta cubrirlo completamente. Este arreglo es ubicado en el contenedor que será usado para la irradiación en la facilidad de BNCT y posteriormente dentro del contenedor térmico, asegurando el mantenimiento de la temperatura del órgano por debajo de 4 °C en todo momento^[70].

El contenedor térmico es transportado hacia la facilidad de irradiación de BNCT, donde se irradia el pulmón en el contenedor según el plan de tratamiento previamente calculado,

considerando que se debe minimizar la duración de esta etapa a los fines de disminuir la lesión por isquemia fría sobre el órgano. Luego del tratamiento, el órgano junto con el contenedor térmico es llevado nuevamente al quirófano, donde el equipo médico está esperando para reimplantar el pulmón en el paciente.

En este tercer tiempo el equipo médico retira el órgano de los contenedores y las bolsas estériles, prepara el pulmón y realiza el reimplante del mismo en el paciente. El procedimiento en este punto se desarrolla como un trasplante pulmonar estándar.

6.3 Práctica quirúrgica: Evaluación y optimización del procedimiento en el modelo ovino

La práctica quirúrgica asociada a la técnica de autotrasplante pulmonar es sumamente compleja y excede el objetivo de esta tesis, por lo que esta sección se centrará en describir los puntos generales del procedimiento que son relevantes para la comprensión de las decisiones tomadas sobre la planificación del tratamiento radiante y el análisis de factibilidad dosimétrico asociado.

Durante los años 2013-2014 se realizaron 8 procedimientos quirúrgicos de autotrasplante en modelo de pulmón de oveja, para establecer un protocolo seguro y reproducible de explante-reimplante del órgano. El tiempo requerido para realizar la escisión completa del pulmón se redujo, a lo largo de las diferentes prácticas, de valores iniciales de 160 minutos a un promedio de 80 ± 30 minutos en las últimas 3 realizadas.

Durante el período que denominamos “puesta a punto” del procedimiento quirúrgico, la anestesia se ajustó para permitir la ventilación unilateral del ovino y el reimplante subsecuente del órgano explantado. Una parte fundamental en el procedimiento de autotrasplante es lograr que el órgano explantado sea reimplantado de manera satisfactoria en el mismo animal. Con este objetivo se evaluó, durante la etapa de puesta a punto, una serie de anastomosis para extender venas, arterias y el bronquio del órgano y facilitar la reconexión del pulmón en el ovino.

A partir de las 8 prácticas quirúrgicas, se determinó el conjunto de anastomosis necesario para un procedimiento quirúrgico exitoso. Las venas pulmonares se extienden mediante la anastomosis de una porción de 10 cm de la vena yugular izquierda mientras que las arterias

pulmonares se prolongan a partir de la anastomosis de una prótesis de poliéster. Finalmente, el bronquio se extiende a través de la anastomosis de una prótesis de silicona.

Las optimizaciones realizadas en el procedimiento de autotrasplante permitieron reducir el tiempo necesario para escindir el órgano, dejando las venas, arterias y el bronquio pulmonar de la mayor longitud posible en el animal. En cuanto al reimplante, la anastomosis de las extensiones permite reducir el tiempo necesario para la reconexión del órgano, lo que conlleva una menor exposición por parte del equipo quirúrgico al pulmón irradiado, y facilitar el procedimiento, aumentando las probabilidades de éxito asociadas.

6.4 Estudios de biodistribución en el modelo pre-clínico de animal grande

El pulmón sano es el único órgano en riesgo durante el tratamiento *ex – situ*. Por lo tanto, el conocimiento cuantitativo de la concentración del compuesto borado en el mismo es esencial para determinar la dosis absorbida y el tiempo de tratamiento requerido. Debido a que la realización de biopsias para la determinación de la concentración del compuesto borado durante el tratamiento daña la integridad del pulmón, es necesario contar con un método de medición indirecto que no ponga en riesgo el éxito del tratamiento.

En la actualidad los métodos no invasivos para la determinación de la concentración del compuesto borado están asociados a un nivel de complejidad elevado, cuando no a una dificultosa o casi imposible implementación según las características de la facilidad de irradiación. Los dos métodos más descritos en la literatura para la determinación no invasiva del boro en tejidos son la medición del gamma prompt emitido en la reacción de captura $^{10}\text{B} (n,\alpha) ^7\text{Li}$ y el uso de un PET-CT en conjunto con el compuesto borado marcado con un radiofármaco. El primero de estos métodos está pensado para ser implementado principalmente en facilidades de irradiación externas, donde el lugar espacial donde ocurre la irradiación del volumen a tratar es muy diferente a la cavidad interna de irradiación de la configuración del FCCT del reactor RA-3 (resultando para esta última prácticamente imposible de aplicar). El PET-CT requiere la administración previa al paciente del compuesto borado marcado usualmente F-18. La administración secuencial de la dosis de compuesto marcado y la correspondiente para el tratamiento por BNCT no ha sido evaluada

hasta la fecha exhaustivamente. Por tal motivo, su implementación requeriría un análisis previo.

En base a lo expuesto y considerando un futuro tratamiento clínico en humanos, el estudio previo de la captación cualitativa y cuantitativa del compuesto borado a partir del modelo animal grande es un conocimiento fundamental. Notar que a partir de estos estudios es posible determinar las relaciones de concentración de boro entre los diferentes órganos y, contando con la extracción rutinaria de sangre, inferir aquella requerida en el pulmón.

Motivados por entender la biodistribución del compuesto en diferentes órganos realizamos sobre el modelo ovino tres estudios de cinética de captación de boro con el pulmón *in-vivo* (es decir, sin explante de pulmón ni perfusión con solución de preservación), y dos mediando el explante y perfusión del mismo. Para los estudios de captación de boro en ovejas se utilizaron animales sanos de peso 37 ± 7 kg a los que se les administró vía intravenosa (i.v.) una solución de BPA-fructosa 0,14 M preparada de acuerdo con el procedimiento reportado previamente por Yoshino *et al.* (1989)^[71]. La administración del compuesto se realizó mediante una bomba de infusión durante 45 minutos en animales previamente sedados, a un flujo tal que se obtuviera una dosis final de 350 mg BPA/kg ($> 99\%$ ^{10}B), equivalente a 18 mg ^{10}B /kg. La elección de la dosis de BPA-F y su tasa de administración se basó en los estándares de los protocolos clínicos nacionales e internacionales que utilizan este compuesto para el tratamiento de melanoma, glioblastoma, mesotelioma y metástasis en pulmón con BNCT. La misma dosis se utiliza, además, en el modelo experimental de metástasis difusas de colon en pulmón en ratas BDIX desarrollado en CNEA.

Los estudios de cinética se realizaron con una duración de cinco horas a partir del comienzo de la infusión. A lo largo de todo el procedimiento se tomaron muestras de sangre, piel, pulmón y músculo siguiendo el esquema de la Figura 6-3. Una vez finalizado el estudio de biodistribución se realizó la eutanasia del animal de acuerdo a los protocolos bioéticos vigentes.

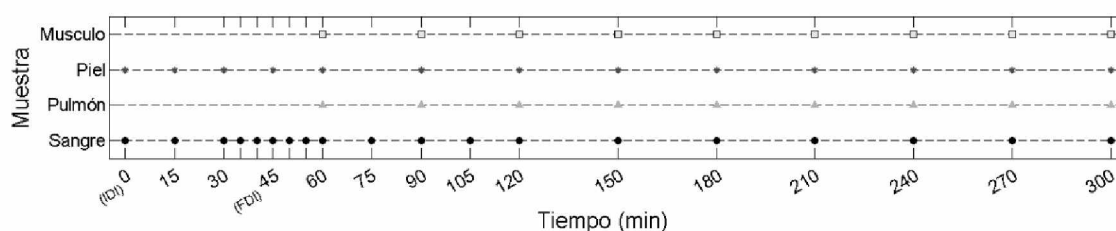


Figura 6-3 Esquema del protocolo de cinética de biodistribución del compuesto borado BPA-F utilizado en el modelo pre-clínico de oveja. Se detallan los tejidos que fueron muestreados y los intervalos de tiempo en que se realizó cada extracción. La duración del procedimiento es de 5 h (300 min) a partir del inicio de infusión (IDI) del compuesto borado, a los 45 minutos se alcanza el fin de la infusión (FDI).

La determinación de la concentración de boro en condiciones de explante del órgano se realizó considerando una probable pérdida parcial del compuesto borado debido a los procedimientos de perfusión con solución de preservación y conservación del pulmón.

Al finalizar las experiencias de cinética (con duración de 5 h), en dos de las tres prácticas se explantó el pulmón derecho de la oveja aún no utilizado. Antes de proceder a la perfusión del órgano, se tomaron 6 muestras de diferentes zonas del pulmón con el fin de evaluar la concentración de boro y comparar estos valores con los obtenidos en el pulmón izquierdo. Luego de realizada la perfusión del órgano se tomaron más de 120 muestras^{vv} sobre todo el volumen pulmonar para determinar la concentración y la distribución espacial resultante de boro.

Todas las muestras obtenidas de los estudios de biodistribución se procesaron por medio de una digestión ácida para la posterior medición para determinar la concentración de boro por la técnica de Espectroscopía de Emisión Óptica por Plasma Inductivo (ICP-OES) o por Espectroscopía por Plasma Inductivo de Masa (ICP-MS)^[72].

^{vv} Total de muestras entre los 2 animales que fueron sometidos al procedimiento de explante del pulmón derecho.

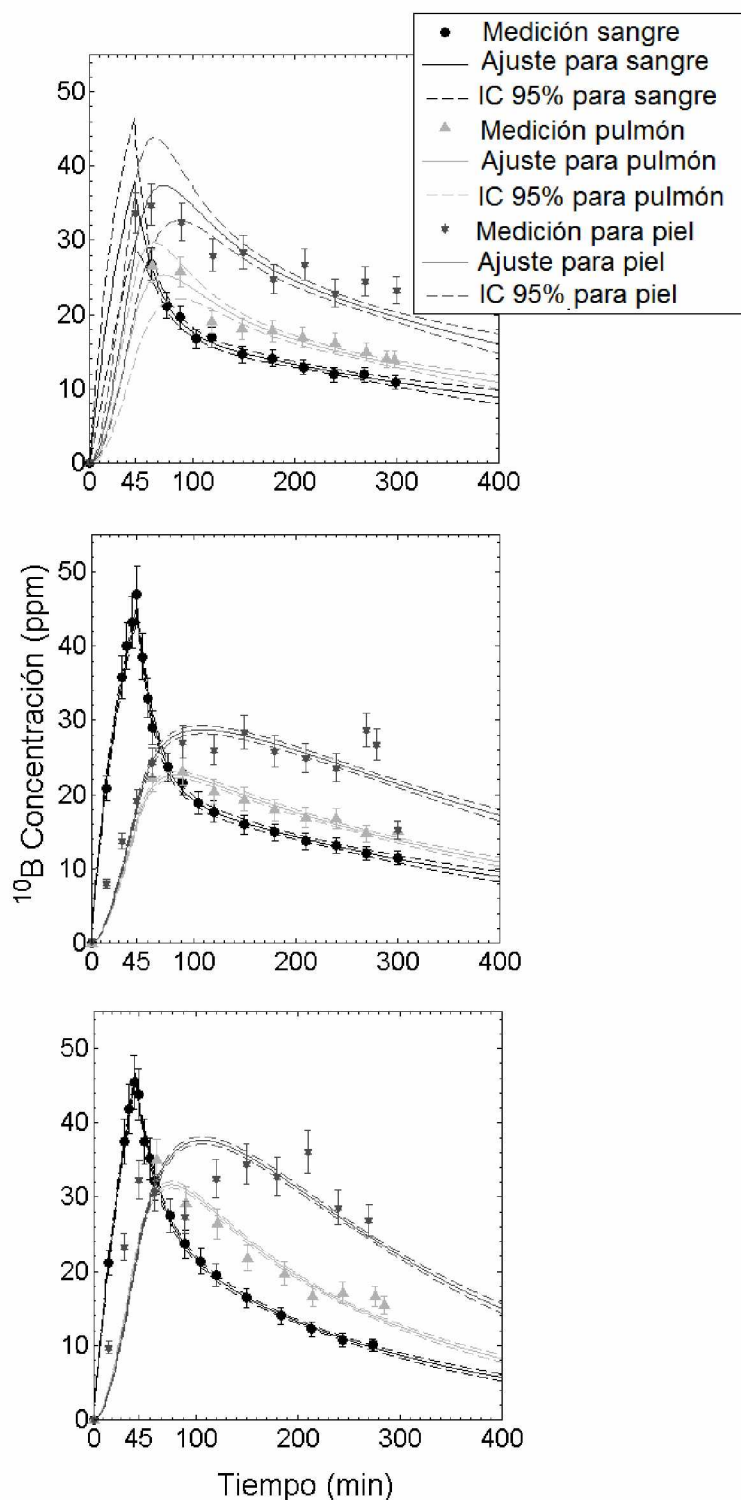


Figura 6-4 a) Perfiles de concentración de boro medidos en función de tiempo junto con el ajuste correspondiente para sangre, pulmón y piel en cada oveja. Se muestran también los errores experimentales de $\pm 8\%$ y las bandas de confianza del 95%.

6.4.1 Cinética del compuesto BPA-F: Resultados

En la Figura 6-4 se muestran los resultados de los estudios de cinética de captación de boro para sangre, piel y pulmón en las 3 ovejas. Los valores de sangre obtenidos experimentalmente fueron ajustados siguiendo el modelo de cinética abierto de dos compartimentos usado para humanos y reportado en Kiger *et. al.* (2001)^[73]. En este modelo, el compartimento central representa la sangre y los tejidos con buena perfusión sanguínea, mientras que el compartimento periférico representa las regiones menos perfundidas del cuerpo. Asumiendo que la piel y el pulmón no presentan un intercambio directo entre ellos, la cinética de cada tejido queda determinada por el perfil temporal predicho de la concentración de boro en sangre y el modelo de compartimientos descrito por Chuang (1999)^[74]. Las constantes de intercambio entre los compartimentos fueron estimadas mediante regresión no lineal de cuadrados mínimos, y los intervalos de confianza de 95% de los ajustes fueron calculados usando Matlab R2013a®.

Como puede observarse en la Figura 6-4, la forma de las curvas es muy similar para los 3 animales, siendo la tendencia relativa entre los distintos tejidos la misma en los tres casos. Así, aproximadamente 1 h pos fin de infusión, la concentración de boro en piel es levemente superior a la concentración en el pulmón, y ambas son mayores que la concentración observada en sangre.

La concentración de boro en la sangre alcanza su valor máximo al final de la infusión con valores de $37,9 \pm 9,5$ $\mu\text{g/g}$, $44,8 \pm 1,0$ $\mu\text{g/g}$, y $46,0 \pm 0,7$ $\mu\text{g/g}$ para cada animal, respectivamente, y luego comienza a decrecer exhibiendo el comportamiento bi-exponencial esperado.

La máxima concentración de boro en el pulmón se alcanza aproximadamente 50 minutos luego de fin de infusión (FDI), con un valor absoluto de $21,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/g}$ para todos los animales. Ochenta minutos luego del FDI, la concentración de boro en sangre, pulmón y piel comienza a decrecer lenta y progresivamente.

La suavidad con que los valores medidos de concentración de boro en pulmón se ajustan al perfil temporal para todos los animales sugiere que la distribución del compuesto BPA-F es espacialmente homogénea en el órgano. Debe recordarse que la toma de muestras en el

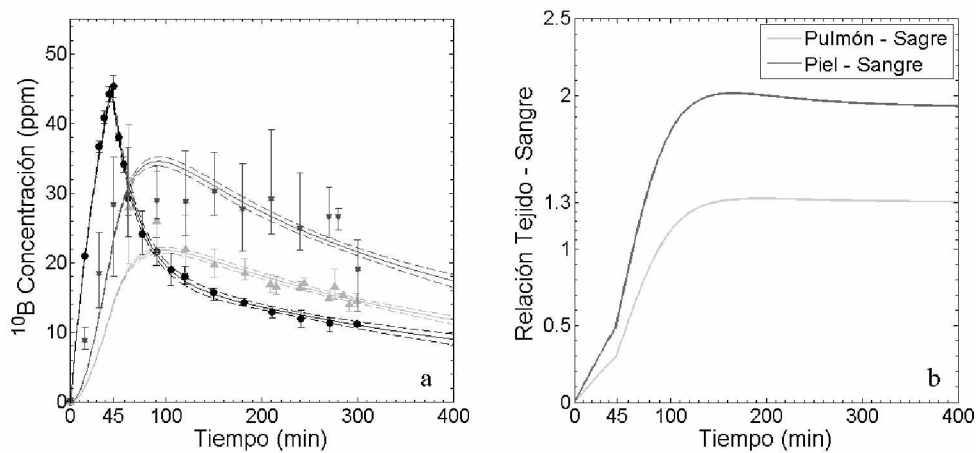


Figura 6-5 a) Perfiles de concentración de boro promedio en sangre, piel y pulmón como función del tiempo considerando 3 ovejas con su correspondiente ajuste teórico y bandas de confianza del 95%. Las barras de los valores experimentales representan el rango entre los valores medidos máximos y mínimos en cada tiempo, b) relación de concentración de boro entre pulmón-sangre y piel-sangre en función del tiempo a partir de los ajustes mostrados en a).

pulmón esquematizada en la Figura 6-3 se llevó a cabo cubriendo diferentes regiones del órgano.

Si condensamos la información de los diferentes estudios de cinética de forma tal de realizar comparaciones con pacientes humanos y cálculos dosimétricos, podemos considerar perfiles medidos promedio para cada tejido. Cada perfil promedio, calculado a partir de los 3 animales estudiados, fue ajustado por medio de los modelos y procedimientos mencionados anteriormente. Los resultados se presentan en la Figura 6-5a.

Los parámetros del modelo obtenidos para el perfil de concentración de boro en sangre son $k_1 = 0,022 \text{ min}^{-1}$, $k_2 = 0,012 \text{ min}^{-1}$, $k_3 = 0,0068 \text{ min}^{-1}$ y $V = 0,0247 \text{ kg/kg}$, valores que se encuentran dentro de los parámetros promedio ($\pm 1\sigma$) reportados por Kiger *et. al.* (2000)^[75] para 10 pacientes tratados por BNCT a los que se le administró la misma dosis de BPA-F que la considerada en los estudios con oveja. Estos resultados sugieren que el modelo pre-clínico en animal grande sería un sustituto adecuado para inferir la cinética y captación del compuesto en humanos.

En base a los ajustes de los perfiles de concentración de boro en tejido promedio, calculamos el cociente en función del tiempo de pulmón – sangre y piel – sangre que presentamos en la Figura 6-5b. La Figura 6-4 muestra que el valor absoluto de concentración de boro en sangre para el modelo animal 60 minutos luego del fin de infusión es $18,9 \pm 0,6 \mu\text{g/g}$, muy similar a los valores de concentración de boro promedio reportados en humanos cercanos a $20 \mu\text{g/g}$ ^[76], para la misma dosis de BPA-F y mismo tiempo. Por otra parte, la Figura 6-5b muestra que en el modelo animal las relaciones pulmón - sangre y piel - sangre se mantienen prácticamente constantes 80 minutos pos fin de infusión alcanzando valores de $1,3 \pm 0,1$ y $1,9 \pm 0,1$, respectivamente. Estos resultados sugieren nuevamente que el modelo animal se ajusta al humano dado que estudios previos realizados en pacientes usando una dosis de 350 mg BPA / kg mostraron que:

- la captación de boro en pulmón sano es muy similar a la concentración de boro en sangre^[77], y que
- la captación de boro en la piel es entre 1 y 2 veces la concentración de boro en la sangre^[10,78,79].

Es importante hacer notar que los resultados de la relación de concentración pulmón – sangre obtenidos en el modelo de oveja son además consistentes con las relaciones derivadas de las concentraciones de boro en sangre y pulmón reportadas por Kulvik *et. al.* (2004)^[80] en animales grandes (perros Beagle) para el compuesto BPA-F.

Todos los resultados presentados hasta aquí contribuyen de manera concreta a reforzar la hipótesis según la cual el modelo pre-clínico en animal grande sería un sustituto adecuado para inferir la cinética y captación del compuesto en humanos. Además, el hecho de que la relación de concentración de boro pulmón – sangre se mantenga prácticamente constante a partir de los 80 minutos del fin de infusión nos permite utilizar la concentración de boro en sangre como un indicador indirecto del boro presente en el pulmón normal.

6.4.2 Concentración del BPA-F en el pulmón explantado

Como se describió más arriba, realizamos esta experiencia para evaluar la concentración absoluta de boro en el pulmón luego de los procesos de escisión, lavado y perfusión requeridos en procedimiento de irradiación ex – situ.

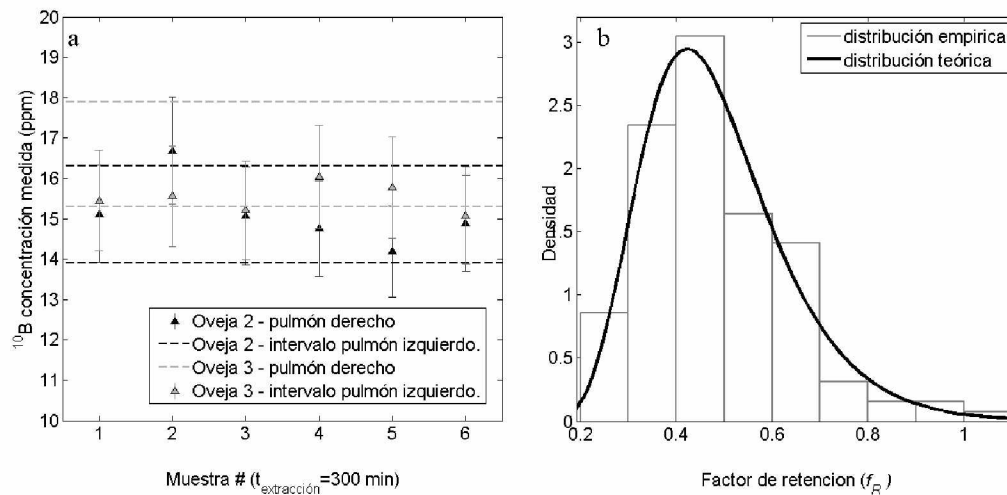


Figura 6-6 a) Comparación de la concentración de boro medida en el pulmón izquierdo y derecho al momento de la escisión del órgano para las ovejas 2 y 3. Las franjas de pulmón izquierdo representan el valor medio medido de la concentración de boro en el tiempo de escisión con el error asociado ($\pm 8\%$). b) Distribución del factor de retención de boro en el pulmón explantado en base a 128 muestras tomadas de 2 animales.

Previo la realización del lavado y perfusión del órgano explantado, se tomaron 6 muestras de pulmón derecho con el objetivo de evaluar la captación de boro y comparar ésta con los valores obtenidos en el pulmón izquierdo.

La Figura 6-6a presenta los resultados de las mediciones de estas muestras obtenidos en cada animal, y las franjas correspondientes al valor medio de la concentración de boro en el pulmón izquierdo ($\pm 8\%$) medido a igual tiempo de extracción, para su comparación.

Como puede observarse, la concentración de boro medida en el pulmón derecho previo a la perfusión cae dentro del rango de los valores obtenidos para el pulmón izquierdo, sugiriendo de esta forma que la captación del compuesto BPA-F es uniforme e igual en ambos pulmones.

El hecho de poder considerar que ambos pulmones captan la misma cantidad de boro nos habilita a usar el valor predicho de concentración de boro al momento de la escisión del órgano, como un estimador adecuado de la concentración de boro previa-perfusión.

El porcentaje de boro retenido en el órgano luego de los procesos de escisión, lavado y perfusión se calcula a partir del factor de retención de boro

$$f_R = \frac{[B_{pf}]}{[B_{pp}]}, \quad \text{Ec. 6.1}$$

donde $[B_{pp}]$ es la concentración de boro previa-perfusión y $[B_{pf}]$ es el valor predicho de concentración de boro inmediatamente después de finalizada la perfusión del órgano.

La Figura 6-6b muestra la distribución empírica del factor de retención de BPA-F en el pulmón obtenida a partir de las 128 muestras tomadas de los 2 pulmones derechos luego del procedimiento de perfusión.

Esta distribución se ajusta adecuadamente a partir de una distribución log-normal

$$f(f_r, \mu, \sigma) = \frac{1}{f_r \sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(\ln(f_r) - \mu)^2 / 2\sigma^2}, \quad \text{Ec. 6.2}$$

de valor medio y varianza 0,46 y 0,03, respectivamente.

Estos resultados sobre el factor de retención confirman que la perfusión arterial del órgano con las soluciones que aseguran las condiciones de preservación genera, de forma inevitable, una distribución de boro remanente no homogénea en el órgano explantado. Sin embargo, el hecho de que el valor esperado del factor de retención con un intervalo de confianza del 68% resulte igual a $(0,46 \pm 0,14)$ sugeriría que un amplio porcentaje del volumen pulmonar retiene alrededor de la mitad de la concentración de boro alcanzada previa-perfusión.

El valor esperado del factor retención que resulta del análisis de los 2 pulmones sanos explantados de oveja es consistente con los datos publicados por Trivillin *et al.* (2014)^[81] de estudios preliminares de retención de boro en el modelo de metástasis pulmonar en ratas utilizado para evaluar la eficacia terapéutica de BNCT. Los factores de retención obtenidos en el modelo animal pequeño para pulmón sano y tumor fueron $0,33 \pm 0,31$ y $0,49 \pm 0,18$, respectivamente. En este modelo, el lavado del compuesto borado sobre el pulmón sano parecería ser superior, aunque no significativamente, al tumoral. Cabe aclarar que, debido a las complicaciones técnicas asociadas con la perfusión del pulmón en el modelo de animal pequeño, es posible que el órgano retenga un exceso de fluidos, incrementando en forma artificial el lavado de la concentración de boro en el tejido sano.

En función de lo expuesto y considerando un enfoque conservativo para la etapa subsiguiente de evaluación dosimétrica en el ser humano, se asume que el factor de

retención es el mismo para tumor y pulmón sano, siendo aplicable a tales efectos el valor obtenido en el modelo de animal grande.

6.5 Estudio de factibilidad de BNCT *ex – situ* en el paciente

La práctica pre-clínica en el modelo ovino nos permitió evaluar la factibilidad de la técnica quirúrgica (Sección 6.3), entendiendo las dificultades asociadas y los tiempos requeridos desde el inicio del procedimiento hasta la escisión del órgano para su irradiación. Por otra parte, los estudios de biodistribución del compuesto borado en el pulmón sano ovino aportaron, entre otra valiosa información, aquella necesaria respecto a la determinación indirecta de la concentración de boro en el pulmón (Sección 6.4.1), y el factor de retención esperable para el cálculo de dicha concentración durante la irradiación del órgano (Sección 6.4.2).

A continuación se presenta el estudio de factibilidad de BNCT *ex – situ* en un pulmón humano realizado a la luz de los resultados derivados del proyecto pre-clínico en animal grande.

6.5.1 Pulmón humano: características generales

Los pulmones están situados dentro del tórax, protegido por las costillas y a ambos lados del corazón, están cubiertos por una doble membrana llamada pleura y separados entre sí por el mediastino.

El peso de los pulmones depende del sexo y del hemitórax que ocupen. Dentro del tórax el pulmón derecho pesa en promedio 600 gramos y el izquierdo alcanza en promedio 500 g. El pulmón derecho está dividido por dos *cisuras* (horizontal y oblicua) en 3 partes, llamadas *lóbulos* (superior, medio e inferior). El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos (superior e inferior) separados por una cisura (oblicua). Esto se debe a que el corazón tiene una inclinación oblicua hacia la izquierda y de atrás hacia adelante, "clavándose" la punta inferior (el ápex) en el pulmón izquierdo, reduciendo su volumen y quitándole espacio. Se describen, en ambos pulmones, un vértice o ápex (correspondiente a su parte más superior, que sobrepasa la altura de las clavículas), y una base (inferior) que se apoya en el músculo diafragma. En el pulmón derecho separa los lóbulos superior y medio del lóbulo inferior, mientras que en el pulmón izquierdo separa los dos únicos lóbulos: superior e inferior ^[82,83].



Figura 6-7 Pulmón izquierdo humano colapsado de un paciente masculino adulto. Peso colapsado: 380 g.

La capacidad pulmonar depende de la edad, peso y sexo y oscila entre 4.000–6.000 cm³, La densidad del órgano varía entre 0,26 y 0,3 g/cm³. La composición elemental del tejido pulmonar puede obtenerse del reporte ICRU 46^[30], donde se detalla la fracción en peso de cada átomo constituyente. En particular, la composición para el pulmón sano adulto está dada por en un 98,8% por H (10,3%), C (10,5%), N (3,1%), O (74,9%) y el 1,2% restante se divide entre Na, P, S, Cl y K.

En la situación de tratamiento *ex – situ*, el pulmón a tratar se encuentra colapsado, es decir que el volumen de aire contenido es solamente residual. Esto genera una disminución del volumen total del órgano y un incremento la densidad del tejido pulmonar.

6.5.2 Pulmón humano: Generación de un fantoma geoméricamente equivalente

Para el estudio de factibilidad dosimétrica, partimos de un pulmón izquierdo de paciente varón adulto^{ww} sin patologías existentes (Figura 6-7), conservado por departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Favaloro para los fines de esta tesis. Siguiendo los protocolos de ética y bioseguridad, el órgano fue pesado y medido para luego ser

^{ww} El pulmón izquierdo estaba destinado a descarte siguiendo protocolos médicos. Fue conservado un día por el departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Favaloro para este análisis y luego siguió el proceso de descarte correspondiente.

manipulado con los fines de generar un volumen geoméricamente equivalente (o “fantoma”) del mismo.

Como primer paso para la creación de un fantoma que nos permitiera ensayar múltiples escenarios de tratamiento y posicionamiento del órgano en el contenedor de irradiación^[84] (Figura 6-8a) de manera sencilla y representativa, se generó un molde negativo en yeso del pulmón. Este molde se rellenó con latex ya que la versatilidad de este material permite realizar deformaciones sobre el fantoma resultante (Figura 6-8b) similares a las esperables en el pulmón real.

A partir del fantoma de pulmón, se realizó una tomografía computada (CT) de alta resolución espacial ($0,42 \times 0,42 \times 1 \text{ mm}^3$). En base al volumen pulmonar estimado de la CT ($460 \pm 20 \text{ cm}^3$), y del peso del pulmón humano medido previamente ($380 \pm 1 \text{ g}$), se estimó la densidad media ($\rho = m/V$) del pulmón humano colapsado. La densidad obtenida fue de $0,86 \pm 0,04 \text{ g cm}^{-3}$, valor 2 a 3 veces mayor que la densidad del pulmón en condiciones normales de funcionalidad.

6.5.3 Metástasis pulmonares nodulares: Caso de estudio y modelo propuesto

Como se mencionó en Sección 1.1, la indicación primaria del tratamiento propuesto en esta tesis son las metástasis en pulmón. La presencia de nódulos pulmonares es común al momento del diagnóstico en el 15 a 20 % de los pacientes con rabdomiosarcomas, osteosarcomas y sarcomas de Ewing y en el 10% de pacientes con tumores de Wilms y hepatoblastomas.

Considerando este conjunto de pacientes para la aplicación del tratamiento BNCT *ex – situ* en pulmón, el escenario clínico esperado puede describirse a partir de un órgano a tratar en su mayoría sano, con una distribución uniforme de nódulos tumorales (lesión no localizada) sobre el volumen total, y sin extensión de la enfermedad fuera de la neoplasia primaria.

La determinación por imágenes de las características anatómicas (dimensión, densidad, malignidad, etc.) de las lesiones nodulares es un punto de debate en las ciencias médicas, siendo la biopsia de la posible lesión maligna el método establecido de confirmación

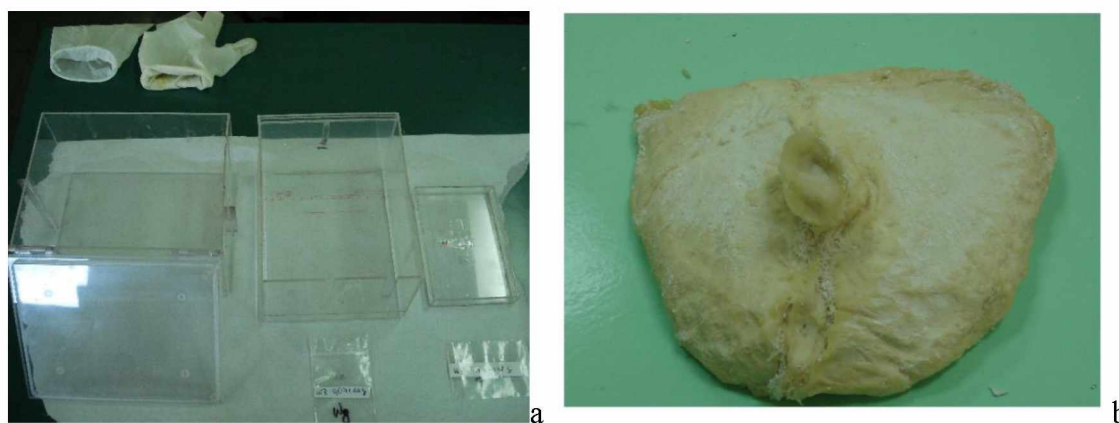


Figura 6-8 a) Caja de irradiación para órganos ex – situ con doble pared de acrílico. El aire entre las paredes mejora el aislamiento térmico del órgano, ayudando a mantener la baja temperatura del mismo durante la irradiación. Las dimensiones del contenedor aseguran un posicionamiento fijo, reproducible y exacto durante la irradiación. Además, su diseño lo hace de fácil y rápido manejo durante el tratamiento. b) Fantoma de latex del pulmón humano real.

diagnóstica. Debido a la complejidad que reviste el conocimiento de dichas características la información existente del tema es muy escasa en la bibliografía.

En los últimos 10 años, el auge de las técnicas radiantes hipofraccionadas como la SABR (Sección 5.2), o la incursión de la protonterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón, han conducido a prestar una mayor atención a un tipo específico de lesión pulmonar en adultos denominado Oligometastasis^[85,86]. Este tipo de patología incluye a las lesiones metastásicas nodulares, donde el tumor primario es NSCLC, y el número de tumores es no mayor a 5. En estos casos se encuentra que la distribución de los nódulos es uniforme en el volumen pulmonar, con volúmenes de lesiones que oscilan entre 0,2 cm³ y 19 cm³ siendo la media de 3,3 cm³ ^[87]. La densidad de los nódulos es dependiente del tipo histológico de neoplasia primaria y del grado de calcificación de la lesión. Un trabajo comparativo realizado por Suryanto *et. al.* (2004)^[88] aplicando CT sobre 41 pacientes con cáncer de pulmón reveló que la densidad de las lesiones tumorales estaba en el rango de 45 – 80 HU^{xx}. Si comparamos estos valores con los característicos de músculo (45±5 HU) o hígado (65±5 HU) podemos inferir que la densidad de las lesiones tumorales será de 1,03±0,04 g cm⁻³, un 14-18% mayor al órgano sano colapsado.

^{xx} Unidades Hounsfield, la escala de Hounsfield es una escala cuantitativa utilizada en los estudios de tomografía axial computarizada para describir los diferentes niveles de radiodensidad de los tejidos humanos.

La evaluación del potencial terapéutico de BNCT se planteó en un escenario clínico realista y conservativo teniendo en cuenta cada una de las condiciones de trabajo hasta aquí descritas.

Para generar el modelo tumoral en el órgano explantado, consideramos 10 nódulos esféricos no superpuestos creados aleatoriamente con distribución uniforme en el volumen pulmonar. Dicho modelo considera nódulos cuyo volumen se asigna mediante el muestreo aleatorio de una distribución normal truncada entre $[0,2 - 19] \text{ cm}^3$ y valor medio $3,3 \text{ cm}^3$. La densidad de los mismos se considera igual al valor promedio obtenido en el órgano colapsado igual a $0,86 \text{ g cm}^{-3}$, considerando que, dado el volumen acotado y distribución de los nódulos, la densidad de los mismos no afecta el transporte de partículas de forma significativa.

Debido a la aleatoriedad en la localización de las lesiones resulta necesario evaluar la potencialidad del tratamiento sobre la totalidad del volumen pulmonar. Por este motivo, el proceso de generación de lesiones se repitió 1000 veces de forma independiente, para asegurar la cobertura completa del volumen pulmonar durante la evaluación.

Bajo este modelo de lesiones tumorales y considerando la información obtenida del pulmón adulto sano se desarrolló el estudio de factibilidad dosimétrica que se describe a continuación.

6.5.4 Prescripción y consideraciones dosimétricas

Si consideramos el pulmón a tratar según el escenario clínico explicado en la sección previa, y recordamos la indicación primaria de elegibilidad, a saber, I) estado general del paciente bueno y II) sin enfermedad extrapulmonar detectable, debemos definir una prescripción de dosis que no comprometa la funcionalidad del órgano general.

La técnica de BNCT *ex – situ* conlleva la irradiación del volumen pulmonar completo, lo que difiere sustancialmente con las técnicas radiantes rutinarias que minimizan el volumen directamente irradiado. El criterio de prescripción más cercano a las condiciones propuestas por BNCT fue estudiado por Van Dyk *et. al.* (1981)^[89] en la década de los '80 para la irradiación total de pulmón (WLI, del inglés Whole Lung Irradiation) en pacientes tratados en una única fracción de fotones para las metástasis pulmonares de sarcoma de Ewing y Wilms.

En estos casos, donde el blanco de tratamiento era coincidente con el propuesto para BNCT, la imposibilidad de generar una conformación geométrica del campo de fotones condujo a entregar una misma dosis al tejido sano y tumoral, de valores bajos, no alcanzando una ventaja terapéutica apreciable.

Partiendo de un reprocesamiento crítico de las dosis entregadas y las condiciones generales de los pacientes, Van Dyk *et. al.* (1981) generó la curva dosis-efecto para pacientes tratados con una única fracción a partir de dos campos opuestos y paralelos (en configuración AP-PA). De estos estudios se deriva que la neumonitis radioinducida (efecto no deseado) se observa a partir de 7,5 Gy en el isocentro, con un 5% de incidencia a los 8,2 Gy. Por sobre esta dosis la curva sigmoidea de complicación crece drásticamente alcanzándose una incidencia de 50% y 95% a 9,3 Gy y 10,6 Gy, respectivamente. Este efecto de neumonitis por radiación se presenta entre uno y siete meses pos-irradiación, alcanzando el pico de incidencia entre los meses 2 y 3.

Si consideramos que dadas las características de las irradiaciones analizadas por Van Dyk *et. al.* (1981), la dosis entregada en el volumen pulmonar es probablemente uniforme, podemos sugerir que el valor de dosis reportado en el isocentro será casi coincidente con la dosis media administrada en el volumen. De esta forma, y teniendo en cuenta la distribución de dosis no uniforme de los tejidos sanos característica en BNCT, consideramos como dosis de prescripción conservativa 7,5 Gy-Eq de dosis media en el pulmón explantado.

Una segunda consideración se debe hacer sobre la dosimetría en el tratamiento de BNCT *ex – situ* ya que las distintas componentes de dosis absorbida deben ser debidamente ponderadas por los factores de eficiencia biológica relativa (RBE) y eficiencia biológica del compuesto borado (CBE) para obtener la dosis fotón equivalente o Gy-Eq (Sección 1.4). Los factores utilizados en este trabajo para el cálculo de la dosis en tejido normal surgen de un estudio realizado en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) sobre roedores, en el que se consideró el incremento en la tasa respiratoria como efecto de toxicidad aguda^[90]. Los valores de CBE reportados para este efecto fueron los considerados en este trabajo ya que las complicaciones agudas son de carácter relevante en el tipo de paciente elegible para este protocolo. En el caso de tumor, no se han documentado en la bibliografía datos de factores para cáncer de pulmón o metástasis de sarcomas. Para este tejido adoptamos, por tal motivo, los valores que han sido utilizados ampliamente en el ámbito clínico de BNCT para diversos tipos de tumores (melanoma, tumores de cabeza y

Tabla 6-1. Factores de efectividad biológica relativa y efectividad biológica del compuesto borado utilizados para el pulmón sano y tumor. Valores extraídos de Yin Li Kiger *et. al.* (2008)^[90] y Coderre *et. al.* (1997)^[11].

	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$	Neutrones rápidos	Fotones
Pulmón sano	1,4	3,2	3,2	1
Tumor	3,8	3,2	3,2	1

cuello, hígado, etc.), y que fueron establecidos por Coderre *et. al.* (1997)^[11] en un modelo de glioblastoma multiforme (GBM) en ratas 9L, considerando una fracción de supervivencia del 1%. La Tabla 6-1 resume los valores utilizados en este trabajo para pulmón adulto sano y tumor.

6.5.5 Generación del plan de tratamiento y evaluación dosimétrica

La planificación del tratamiento fue llevada a cabo según el escenario clínico y las condiciones dosimétricas previamente establecidas. Dicha planificación contempla el uso del modelo MCNP de la facilidad del reactor RA-3 para la simulación de la irradiación del pulmón, la reconstrucción del pulmón colapsado en base al estudio de imágenes CT del fantoma mediante el método MultiCell, y la evaluación dosimétrica a partir del entorno gráfico de planificación y las herramientas de optimización generadas en esta tesis.

El modelo completo MCNP de la FCCT presentado en el Capítulo 3 fue utilizado como fuente de partículas para la dosimetría tridimensional. El modelo geométrico de la configuración de irradiación se construyó en base a la tomografía realizada sobre el fantoma de pulmón humano colapsado (Sección 6.5.2), y el modelo MCNP del contenedor de acrílico propuesto para el transporte e irradiación durante el procedimiento *ex - situ*.

El contenedor de acrílico o caja de irradiación desarrollado por Gadan *et. al.* (2009)^[84] para el tratamiento por BNCT *ex – situ* de carcinoma metastásico de colon en hígado, fue diseñado considerando las dimensiones máximas de la FCCT del reactor RA-3 y la necesidad de minimizar el intercambio de calor entre el órgano y la cavidad (con temperaturas entre 37 y 40 °C) durante la irradiación. Como se puede ver en la Figura 6-8a,

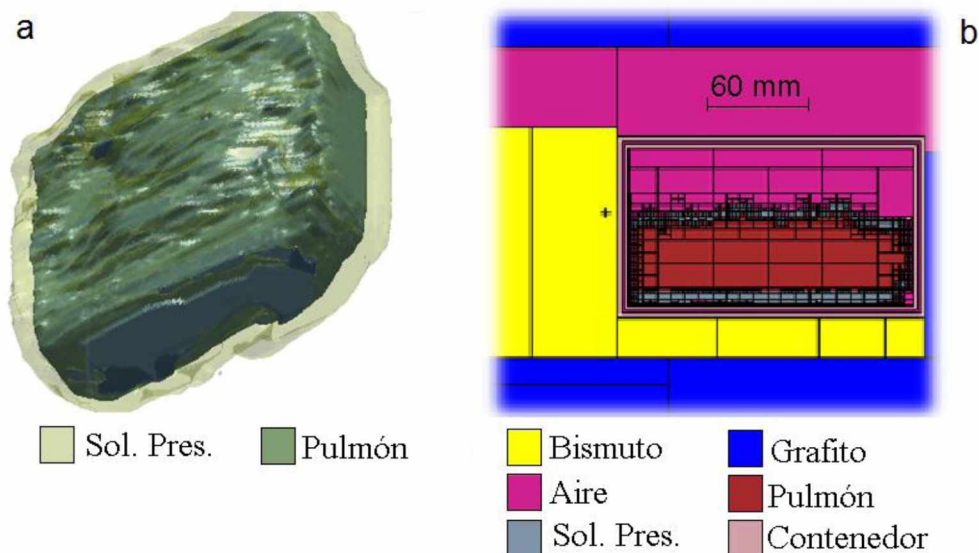


Figura 6-9 a) Representación tridimensional de la geometría adoptada por el pulmón humano colapsado con la solución de preservación, cuando es colocado dentro del contenedor de acrílico para la irradiación. b) Vista longitudinal, en plano medio, del modelo MCNP de la FCCT incluyendo la reconstrucción MultiCell del pulmón explantado junto con la solución de preservación dentro del contenedor de acrílico.

éste cuenta con una doble pared de acrílico en todas las caras lo que genera un volumen de aire estanco entre las mismas que funciona como aislante térmico pasivo.

La TAC del órgano en la posición de tratamiento fue segmentada y codificada en lenguaje MCNP por medio del código MultiCell eligiendo el tamaño mínimo de la hoja igual al univel para obtener una reconstrucción volumétrica fiel al estudio por imágenes. La representación voxelizada de la geometría se introdujo virtualmente en la cavidad de irradiación (Figura 6-9), y el volumen de interés se cubrió con una unidad de cálculo de $0,125 \text{ cm}^3$. Sobre dicha unidad se estimaron las 4 componentes de tasa de dosis absorbida a partir del cálculo de KERMA, a partir de asumir que se cumple la condición de equilibrio de partículas cargadas (CPE) en todo punto del volumen de interés. Para todos los cálculos se consideraron los efectos de la unión molecular del hidrógeno sobre el transporte de neutrones mediante el agregado del tratamiento térmico para hidrógeno en agua a 300K. Sobre la unidad de cálculo se estimó flujo de partículas mediante el *tally* F4 integrado por los factores KERMA dependientes de la energía correspondientes para neutrones y fotones. Los factores KERMA para pulmón sano se derivaron de las tablas publicadas en el reporte

ICRU 63^[31] (para H,C,N,O y P) y de las tablas de sección eficaz y Q-value (para S y Cl) del JENDL – 3.2^[32]. Los coeficientes de atenuación másica en pulmón para rayos X reportados por Hubbel y Selter fueron empleados para los fotones^[33]. Para la componente de boro utilizamos los valores para una concentración de 1 $\mu\text{g/g}$ reportados por Goorley *et. al.* (2002)^[91].

6.5.5.1 Concentración de boro en el pulmón

Los estudios pre-clínicos en el modelo ovino mostraron que a partir de 120 minutos desde comienzo de infusión, los perfiles de concentración del compuesto BPA-F en sangre, pulmón y piel decaen lenta y progresivamente.

La optimización del procedimiento quirúrgico, por otra parte, hizo posible que la escisión del pulmón se complete aproximadamente en el tiempo en que los perfiles de la concentración de boro decrecen lentamente. De esta forma, el valor de concentración de boro en tejido sano previa perfusión se elige como aquel del perfil de pulmón correspondiente al tiempo de escisión.

A partir de los ajustes de la concentración de boro en pulmón en el modelo ovino calculamos el valor correspondiente al instante de la escisión, es decir,

$$B_{\text{pulmón}}(t_e = 120 \text{ min}) = 21,4 \pm 0,4 \mu\text{g/g}.$$

Considerando que los procesos de lavado y perfusión del órgano afectan la concentración de boro en el pulmón sano según el factor de retención medio obtenido en la Sección 6.4.2, dicha concentración en condiciones *ex - situ* resulta

$$B_{\text{ex}} = 9,8 \pm 3,0 \mu\text{g/g}.$$

Ante la imposibilidad de desarrollar un modelo de tumor pulmonar en un animal grande inmunocompetente como el ovino, no contamos con valores de concentración de boro en tumor en el mismo modelo animal. Sin embargo, se han reportados datos sobre la relación de concentración de boro entre tumor y tejido sano (T:N) en un modelo de metástasis pulmonar de carcinoma de colon en animal pequeño que pueden utilizarse como una primera aproximación para la dosimetría computacional^[57,81]. Por otra parte, existen valores publicados de relaciones T:N en pacientes con mesotelioma tratados por BNCT^[19,20,92].

Tabla 6-2 Relaciones de concentración de boro entre tumor y tejido sano (T:N) para el compuesto BPA-F y diversos tumores en pulmón, obtenidas en modelos animales y en pacientes en los últimos 10 años.

<i>Referencia</i>	<i>T:N</i>	<i>Tiempo desde fin de infusión a la medición del T:N (h)</i>	<i>Tumor</i>
Trivillin <i>et. al.</i> (2014) ^[81]	1,9	3,0	Colon ca. Mets en ratas
Bortolussi <i>et. al.</i> (2011) ^[57]	>3	4,9	Colon ca. Mets en ratas
Suzuki <i>et. al.</i> (2008 ^[19] -2012 ^[20])	2,0-3,1	N/A – 1,0	Mesotelioma paciente
Suzuki <i>et. al.</i> (2007) ^[18]	1,6	0,5	Mesotelioma en ratas
Suzuki <i>et. al.</i> (2008) ^[19]	3	1,0	Mts. pulmón en paciente

La Tabla 6-2 resume las relaciones T:N de concentración de boro publicadas en la literatura. Debido a que las relaciones pueden depender según el tiempo en que se observan, se indica además el tiempo desde el fin de infusión en que se evaluó cada relación T:N.

El rango de relaciones de concentración reportadas por los distintos grupos comprende valores entre 1,6 hasta más de 3. Si consideramos que los criterios de inclusión de pacientes en BNCT usualmente establecen un $T:N > 2$, y asumimos que la relación de concentración entre el tejido tumoral y el órgano es constante y que no varía debido a la perfusión del órgano, podemos considerar valores de T:N de 2 a 3,5 adecuados para la evaluación de la dosimetría del volumen tumoral.

6.5.5.2 Plan de tratamiento y tiempo de irradiación

El objetivo del plan de tratamiento a determinar es maximizar la uniformidad de dosis en el volumen pulmonar. Así, independientemente de no conocer las posiciones de las lesiones del órgano a tratar, la dosis tumoral mínima se maximiza, entendiéndose la dosis mínima como el primer parámetro de optimización posible del tratamiento. Por otra parte, la uniformidad de dosis en el volumen pulmonar sano correspondería a una distribución conceptualmente equivalente a una irradiación antero posterior- postero anterior evaluado por Van Dyk (1981)^[89]. De esta forma, los criterios de prescripción derivados del trabajo de este autor se aplicarían de manera casi directa al estudio en cuestión.

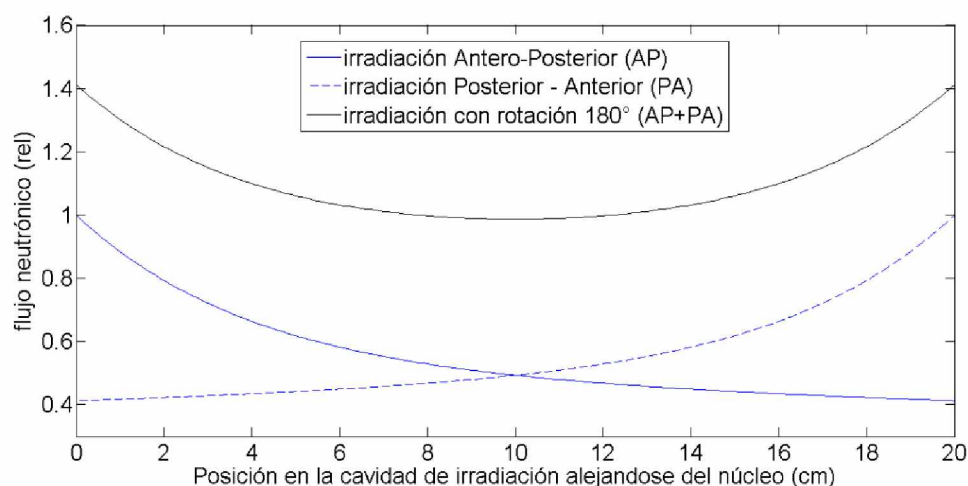


Figura 6-10 Representación del perfil longitudinal de flujo neutrónico a lo largo del pulmón en la cavidad de irradiación para una irradiación Antero-Posterior (AP) y una Postero-Anterior (PA). El resultado de sumar la contribución de ambos sentidos de irradiación (AP+PA) nos permite obtener un flujo más homogéneo en el pulmón.

Teniendo en cuenta la atenuación del flujo en la cavidad de irradiación de la FCCT a medida que nos alejamos del núcleo del reactor se propuso una irradiación que contempla la rotación en 180° del contenedor con el órgano en dirección antero-posterior al 50% del tiempo total de tratamiento. Esta configuración compensa la atenuación del flujo neutrónico en la parte interior y posterior del órgano, manteniendo la heterogeneidad de la dosis tan baja como sea posible en la mayor parte del volumen pulmonar. Un perfil ilustrativo se presenta en la Figura 6-10 como ejemplo del efecto esperado por la rotación del contenedor. Asumiendo que la concentración media de boro en el pulmón se mantiene constante durante todo el tiempo en que éste permanece explantado, y que la totalidad del volumen irradiado corresponde a pulmón sano, el tiempo de irradiación requerido para alcanzar la dosis de prescripción de 7,5 Gy-Eq es 415 ± 5 segundos.

6.5.5.3 Dosimetría resultante y análisis del potencial terapéutico del tratamiento

En la Figura 6-11a se presentan los histogramas acumulados dosis-volumen obtenidos para el órgano explantado y perfundido, considerándolo pulmón sano en su totalidad. Los histogramas se calcularon para el valor de concentración de boro esperado luego de la

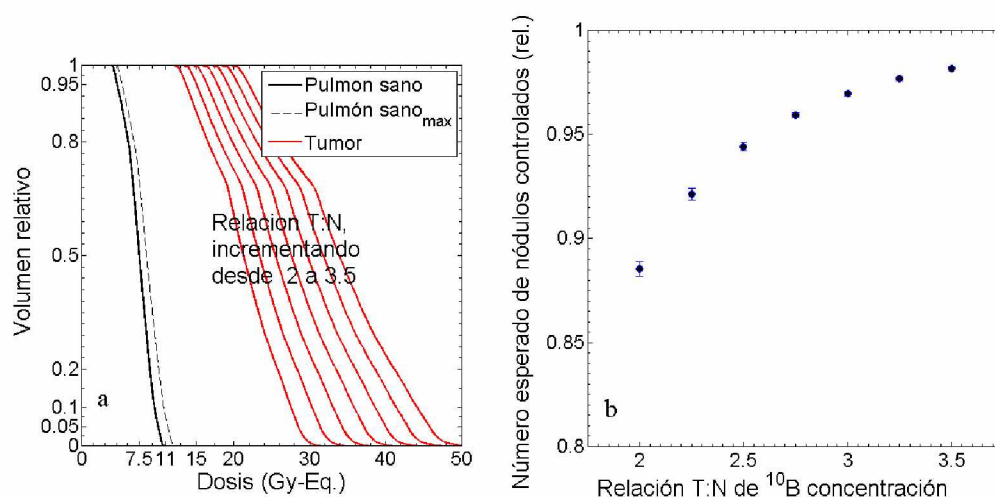


Figura 6-11 a) Histograma dosis-volumen (DVH) acumulado en pulmón humano, considerando la totalidad del volumen como pulmón sano o como tumor. Las líneas negras, sólida y de trazo, representan el DVH para pulmón sano considerando los valores de concentración de boro $B_{ex} = 9,8 \mu g/g$ (valor medio) y $B_{ex} = 12,8 \mu g/g$ (extremo intervalo). Las líneas sólidas rojas muestran el DVH considera el volumen pulmonar como tumor para T:N desde 2 a 3,5. b) Número promedio de nódulos controlados como función de la relación de concentración de boro entre tumor-normal T:N, para una prescripción de dosis fija en pulmón sano.

perfusión ($B_{ex} = 9,8 \mu g/g$) y para el extremo superior del intervalo de concentraciones ($B_{ex} = 12,8 \mu g/g$).

El histograma dosis-volumen acumulado obtenido en el pulmón sano para $B_{ex} = 9,8 \mu g/g$ resulta, de acuerdo con nuestra prescripción de dosis para evitar neumonitis radioinducida, en una dosis media de 7,5 Gy-Eq. Si consideramos, por otra parte, la concentración de boro correspondiente al extremo superior de intervalo de $12,8 \mu g/g$, la dosis media resulta igual a 8,4 Gy-Eq., un valor aún aceptable asociado a una probabilidad baja (~5%) de inducir neumonitis por radiación.

En esta misma figura (Figura 6-11a) se muestran también los histogramas dosis-volumen acumulados como función de la relación de concentración T:N, considerando el caso hipotético de que todo el volumen pulmonar es tumor. Este análisis permite ilustrar la ventaja dosimétrica como resultado de la captación selectiva de boro y la microdistribución del compuesto borado en el tumor.

A partir de los resultados obtenidos se observa que la dosis máxima entregada al pulmón sano es considerablemente menor que la dosis mínima entregada al tumor, incluso para el valor mínimo de la relación T:N aceptada según nuestro criterio de inclusión.

Si analizamos la ventaja terapéutica a partir del escenario clínicamente realista propuesto en la Sección 6.5.3, podemos calcular la probabilidad de control para cada nódulo a partir del modelo de *TCP* desarrollado en esta tesis para pulmón (Capítulo 5).

La fracción esperada de nódulos controlados se muestra en la Figura 6-11b para las diferentes relaciones de concentración T:N consideradas. La fracción media de nódulos controlados (expresado como porcentaje) es mayor que 85% para la menor relación T:N considerada en nuestro análisis. La fracción controlada de nódulos crece con el valor de T:N, alcanzando un valor de 97% para la relación de concentración de boro 3,5 (usualmente usada en los protocolos clínicos de BNCT). Estos resultados nos permiten concluir que, incluso para relaciones más desfavorables de concentración de boro tumor-sano, la probabilidad de que la mayoría de los nódulos sean controlados es alta.

6.6 Consideraciones del tratamiento – conclusiones para el tratamiento *ex – situ*

En el presente capítulo se presentaron los ensayos pre-clínicos que están siendo evaluados para estudiar la factibilidad de BNCT para el tratamiento de tumores difusos de pulmón aplicando la técnica *ex – situ*. El modelo pre-clínico implementado en un animal grande fue validado por primera vez en BNCT en términos de factibilidad quirúrgica y de la biodistribución del compuesto BPA-F.

En función del entendimiento que adquirimos en el modelo de pulmón sano de oveja sobre la cirugía de autotrasplante, y las potenciales complicaciones y limitaciones, fuimos capaces de adaptar y optimizar el procedimiento propuesto de forma de incrementar la seguridad y probabilidad de éxito asociada a la terapia.

La biodistribución del compuesto borado BPA-F en el modelo animal mostró que la cinética del compuesto en sangre y piel representa de forma adecuada los perfiles observados en pacientes humanos bajo el mismo esquema de infusión del compuesto. Esta concordancia cuantitativa y cualitativa en los perfiles de boro permite validar la elección del modelo pre-clínico en animal grande como sustituto del humano, y en consecuencia, usar los resultados obtenidos en dicho modelo para representar la cinética y captación del compuesto en los tejidos de interés en el paciente.

Los resultados de la concentración de boro medida en función del tiempo para el pulmón sano indican, con un alto nivel de confianza, que la distribución espacial macroscópica del compuesto borado es homogénea en el pulmón.

La relación de concentración de boro pulmón-sangre constante obtenida 80 minutos pos infusión ($1,3 \pm 0,1$) resulta clínicamente valiosa ya que permite establecer de forma indirecta la concentración de boro esperada en pulmón mediante la simple cuantificación de la cantidad de boro en sangre. Esta estimación indirecta en conjunto con el factor de retención de boro calculado resultan esenciales para una correcta dosimetría en el paciente.

El modelo pre-clínico propuesto nos permitió estudiar el comportamiento del pulmón explantado. La reducción de la concentración de boro en el órgano debido al protocolo necesario para mantener la viabilidad del pulmón es esperable. La distribución del factor de retención de boro luego del lavado y perfusión se obtuvo para el pulmón sano, mostrando que el valor medio obtenido de $0,46 \pm 0,14$ se encuentra en el rango de valores observado por Trivillin *et. al.* (2014)^[81] para el modelo de metástasis pulmonar de carcinoma de colon en rata.

La dosimetría computacional sobre el pulmón humano se realizó con alta precisión, en un escenario clínicamente realista, y tomando en cuenta los datos derivados del modelo pre-clínico y los actualmente disponibles en bibliografía. A partir de nuestro estudio obtuvimos un tratamiento realizable desde el punto de vista dosimétrico y operativo, con un control tumoral muy favorable mayor a 85% incluso para relaciones de concentración de boro tumor-sangre bajas.

La estrategia de tratamiento *ex – situ* que contempla la irradiación del pulmón completo con BNCT resulta en una fracción promedio de nódulos controlados superior al 85% en condiciones conservativas de análisis.

La estrategia de irradiación del pulmón completo para el tratamiento de lesiones difusas, en particular en pacientes con enfermedad de Wilms o Ewing, ha sido propuesta para fotones mostrando en publicaciones recientes Whelan *et. al.* (2002)^[5,93] y Bölling *et. al.* (2008)^[5,93] que los resultados de control son promisorios aunque limitados por la dosis entregada al volumen pulmonar sano. Es por esta razón que BNCT *ex – situ* resultaría una opción válida en estos pacientes, mostrando que es capaz de entregar una dosis

selectivamente alta al volumen tumoral en una única fracción mientras la dosis en el tejido sano se mantiene dentro de los valores seguros. BNCT podría de esta forma asegurar una potencial sobrevida general extendida para los pacientes tratados, al menos equivalente a la observada actualmente con fotones. Es importante remarcar que este tipo de casos no son elegibles para terapias loco regionales, como radioterapia o cirugía, debido principalmente a la imposibilidad de delimitar el volumen tumoral preservando la funcionalidad del órgano sano.

El escenario más frecuente en las metástasis pulmonares involucra la diseminación de la enfermedad en ambos pulmones. En estos casos, el procedimiento de irradiación *ex – situ* se realizaría en forma secuencial, con un tiempo de recuperación adecuado entre irradiaciones que permita asegurar la funcionalidad del primer pulmón tratado. Es esperable que los resultados obtenidos en nuestro trabajo se mantengan en esta situación clínica.

Todo lo expuesto hasta aquí nos permite afirmar que BNCT *ex - situ* sería un tratamiento altamente promisorio para el control de lesiones difusas en pulmón, con un beneficio neto por sobre la complejidad de la técnica, y en particular, por sobre los tratamientos actuales que no logran una extensión en la sobrevida general de los pacientes ni una mejora en la calidad de vida de los mismos.

7 Estudio de factibilidad de BNCT *in – situ* para tumores pulmonares

En el capítulo anterior se analizó el potencial terapéutico de BNCT para el tratamiento de tumores difusos de pulmón aplicando la técnica de irradiación *ex – situ*, y concluimos que dicho tratamiento presentaría un beneficio neto por sobre la complejidad de la técnica, alcanzando valores de control tumoral mayores a 85% incluso para relaciones de concentración de boro tumor-sangre bajas.

Por otra parte, dada la alta tasa de incidencia de tumores del tipo NSCLC de estadio temprano en conjunto con los resultados prometedores de los tratamientos hipofraccionados con fotones, y la creciente presencia de los aceleradores como fuentes de neutrones para BNCT, en el marco de esta tesis surge la inquietud de considerar esta terapia como una opción factible para el tratamiento de tumores pulmonares sólidos en estadio temprano y, que no cumplan con los criterios de inclusión de las terapias vigentes.

Dado que el tratamiento *ex – situ* no representaría una ventaja dosimétrica significativa para estos casos por sobre la complejidad de la técnica, en este capítulo exploramos la aplicación *in - situ* de BNCT en tumores sólidos localizados NSCLC en estadio temprano no tratables con SABR. Por completitud del presente trabajo y a modo de comparación final, se evalúa la posibilidad irradiar la totalidad del volumen pulmonar y se juzga el potencial terapéutico sin mediar el autotrasplante en el escenario clínico de metástasis pulmonar difusa presentado en la Sección 6.5.3.

7.1 Biodistribución de boro en pulmón en un modelo *in - situ*.

La irradiación *in - situ* del volumen pulmonar, ya sea en forma parcial en el caso de tumores localizados o completa para las metástasis difusas, conlleva la exposición no deseada de los órganos sanos presentes en la cavidad torácica. Dado que la dosis recibida por estos órganos en riesgo (OAR) no debe superar los límites impuestos, resulta necesario contar con los datos de la concentración de boro tanto en los tejidos sanos como en el tumor. A diferencia de lo que ocurre en el escenario *ex – situ*, la concentración de boro de los tejidos u órganos en la situación *in – situ* varía a lo largo de la irradiación, agregando un parámetro adicional al momento de evaluar el mejor plan de tratamiento.

La cinética del compuesto borado en pulmón sano puede determinarse a partir de mediciones de concentración de boro en muestras de pulmón pacientes y su ajuste correspondiente en base a un modelo de compartimentos. Sin embargo, como se explicó en la Sección 5.1.2, este procedimiento de extracción de muestras es invasivo y sería impracticable realizarlo en seres humanos. Por este motivo, la concentración de boro sobre los tejidos de interés clínico se determina a partir de los estudios de cinética en modelos radiobiológicos o pre-clínicos de pequeños y grandes animales.

En la Sección 6.4 de esta tesis presentamos los perfiles de concentración de boro en pulmón sano, junto con los de sangre y piel, para el modelo de animal grande. Como se mencionó en dicho capítulo, al día de la fecha no se cuenta con un modelo de tumor específico en la oveja que pueda ser usado como fuente de información respecto de la captación del compuesto sin tener que inmuno-suprimir al animal. Por este motivo, la determinación de los perfiles de concentración del compuesto borado sobre los diferentes modelos de interés para BNCT suele realizarse en animales pequeños, generalmente ratas BDIX.

Debido al interés creciente en los últimos años de aplicar BNCT a tumores metastásicos en pulmón, investigadores de la Universidad de Pavia realizaron un estudio fármaco-cinético utilizando un modelo animal en ratas con metástasis pulmonares de carcinoma de colon. En estos estudios los animales fueron inyectados con el compuesto BPA-F, a una dosis de 300 mg/kg de peso, y sacrificados a diferentes intervalos de tiempo pos inyección. Posteriormente se tomaron muestras de pulmón sano y tumor que fueron luego analizadas para la determinar su concentración de boro por medio de espectrometría alfa^[94] y autoradiografía neutrónica^[57].

Con el objetivo de que estos datos sean útiles en el contexto clínico de humanos, los valores absolutos medidos de concentración de boro en tumor y pulmón sano en el modelo de rata fueron ajustados por un factor de normalización igual 1,5. De esta forma, el pulmón sano queda con una concentración prácticamente igual a la de la sangre (siguiendo lo explicado en la Sección 5.1.2), considerando que esta última debe ser de $\sim 20 \mu\text{g/g}$ a los 60 minutos luego del fin de la infusión.

La Figura 7-1 a muestra los resultados experimentales obtenidos en el modelo animal en ratas con metástasis pulmonares de carcinoma de colon modificados por el factor de normalización, junto con los ajustes correspondientes a partir del modelo de dos

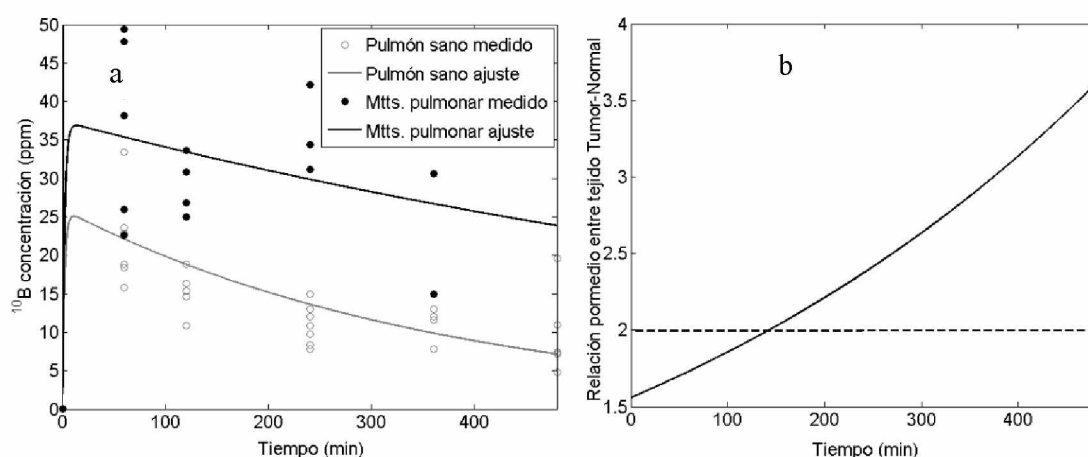


Figura 7-1 a) Perfiles de concentración de boro medidos en el modelo de ratas con metástasis pulmonares de carcinoma de colon (modificados por el factor de normalización 1,5), junto con los ajustes correspondientes para pulmón sano y metástasis (Mtts) pulmonares usando el modelo abierto de dos compartimentos. b) Relación de concentración de boro entre el tejido tumoral y sano promediada en un intervalo de 1,5 h en función del tiempo pos infusión de BPA-F. La línea de trazo horizontal representa la mínima relación según el criterio de elegibilidad.

compartimentos^[73]. El perfil obtenido en pulmón sano es consistente, cualitativa y cuantitativamente, con los perfiles observados en el modelo ovino.

Por otra parte, la relación de concentración promediada en 1,5 h entre tumor y pulmón sano (T:N) toma valores entre 1,6 y 3,5 (Figura 7-1 b), comparables con el rango reportado en la Tabla 6-2. Si en el escenario *in-situ* mantenemos la restricción sobre la mínima relación T:N aceptada según los criterios de elegibilidad usados en BNCT, y adoptada para el estudio *ex-situ*, ésta se alcanzaría a partir de ~130 minutos pos infusión del compuesto.

Para planificar un tratamiento de pulmón *in-situ* con BNCT es necesario conocer la concentración boro en todos tejidos sanos involucrados en la irradiación más allá del pulmón, como ser, corazón, médula espinal, tejido blando, piel y hueso. En la clínica de BNCT, la concentración de todos estos tejidos, con excepción de la piel, es considerada igual a la concentración de la sangre. Dado que la concentración de pulmón sano es prácticamente igual a la de la sangre, en nuestro estudio se utilizó el perfil de pulmón presentado en la Figura 7-1a para estimar la concentración del resto de los órganos de interés. En cuanto a la piel, teniendo en cuenta que dicho tejido concentra 1,5 veces el valor en sangre^[16], se adoptó una relación de concentración de boro piel - pulmón sano de 1,5.

Se debe notar que, si bien estas hipótesis de trabajo resultan en una concentración de boro “exacta” solamente para pulmón, la cantidad de boro que se asume para el resto de los órganos sanos es, en todos los casos, conservativa (es decir, el valor asumido es una cota superior al esperado). Recordar que los estudios en el modelo ovino muestran que la concentración de boro obtenida en pulmón es levemente mayor a la de la sangre (con una relación de $1,3 \pm 0,1$).

En el caso particular de los tumores sólidos en pulmón de células no pequeñas, actualmente no se cuenta con información de perfiles de concentración de boro basados en modelos pre-clínicos como para el caso de metástasis pulmonares de carcinoma de colon. Sin embargo, las relaciones de concentración reportadas por Suzuki *et. al.* (2012)^[20] en pacientes tratados con BNCT indicarían que la cinética de captación de boro en el cáncer de pulmón (mesoteliomas, metástasis de ca. de pulmón) no es diferente a aquella observada para las metástasis de cáncer de colon. Por este motivo, el perfil de concentración presentado en la Figura 7-1a para las metástasis de cáncer de colon en pulmón se utilizó en este trabajo para representar la cinética del boro en los tumores de NSCLC.

7.2 Órganos de riesgo asociados, prescripción y consideraciones dosimétricas

A diferencia del tratamiento *ex – situ* en donde el único órgano de riesgo es el pulmón sano, la irradiación *in – situ* debe considerar los órganos del volumen torácico circundantes al volumen pulmonar que reciben radiación. Así, la dosis entregada a estos órganos de riesgo se debe mantener tan baja como sea posible siempre por debajo de los límites recomendados.

El tipo de tratamiento con más similitudes a BNCT en tórax, en cuanto a la entrega de una dosis alta en una única fracción, es la Radioterapia Ablativa Estereostática (SABR, del inglés Stereotactic Ablative Body Radiotherapy)^{yy}. Siguiendo las recomendaciones expresadas por la Asociación Americana de Física Médica en el documento técnico TG

^{yy} Esta técnica, en lugar de administrar pequeñas dosis de radiación por día durante varias semanas, entrega altas dosis de radiación espacialmente muy confinada en pocas fracciones (usualmente entre 1 y 5 fracciones). Para poder dirigir la radiación con precisión, el paciente se coloca en un armazón especialmente diseñado que reduce el movimiento de la región.

101^[95] para la aplicación de SABR en cáncer de pulmón, consideradas en el proceso de planificación del tratamiento fueron:

1. Corazón: $D_{\text{máx}} < 22 \text{ Gy}$
2. Médula espinal: $D_{\text{máx}} < 14 \text{ Gy}$
3. Piel: $V_{23\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3$ o $D_{\text{máx}} < 26 \text{ Gy}$
4. Tráquea y bronquios proximales: $D_{\text{máx}} < 20,2 \text{ Gy}$
5. Costillas: $D_{\text{máx}} < 30 \text{ Gy}$

Para definir la dosis limitante en el pulmón sano debe considerarse el tipo de tumor a tratar, es decir, si es localizado o difuso. Si se trata un tumor sólido localizado el volumen irradiado de pulmón será parcial y la dosis limitante diferirá de aquella considerada para el caso de irradiación completa del volumen pulmonar, como el caso *ex - situ*. A continuación se describen las prescripciones consideradas en este trabajo para ambos escenarios.

7.2.1 Irradiación de un volumen parcial de pulmón sano

Los tumores localizados se encuentran delimitados en una porción del volumen pulmonar, y el plan de tratamiento involucra la irradiación de un volumen parcial del pulmón. Para estos casos, el pulmón sano se define como la suma del volumen pulmonar izquierdo y derecho libres de enfermedad.

Siguiendo las recomendaciones del documento técnico TG 101^[95] y la experiencia clínica de Timmerman *et al.* (2010)^[3], los límites dosimétricos adoptados en nuestro trabajo para volumen pulmonar sano son:

1. Más de 1500 cm^3 con una dosis menor a 7 Gy para asegurar la funcionalidad básica del órgano, o más de 1000 cm^3 con una dosis menor a 7,4 Gy para tener una probabilidad de neumonitis del 20%.
2. $V_{20\text{Gy}} < 10\%$

En el escenario de tumores localizados se consideró un Planning Target Volume (PTV) igual al Clinical Target Volume (CTV) más un margen de seguridad máximo de 30 mm en todas las direcciones, según la localización y movilidad del CTV.

El margen de seguridad en la delimitación del volumen de planificación es dependiente de la localización tumoral y el tipo de tratamiento radiante. En el caso particular de SABR se

definen márgenes reducidos que se asocian, en el caso del pulmón, a dispositivos de disparo selectivo del haz de fotones sincronizados con la frecuencia respiratoria del paciente. En el caso de BNCT, los márgenes que utilizamos son coincidentes con los utilizados en 3DC-RT donde la irradiación es continua. Esta elección fue hecha bajo la consideración que en BNCT la aplicación de un disparo selectivo asociado a la respiración del paciente no es posible y, por lo tanto, nuestro PTV debe cubrir completamente el volumen a tratar durante todo el ciclo respiratorio.

Por otra parte debemos considerar que, a diferencia de las terapias radiantes con fotones, en BNCT existe una conformación biológica de la dosis debida a la captación preferencial del compuesto borado en el volumen a tratar. Esto significa que la deposición de dosis ocurre selectivamente en el tumor independientemente de su desplazamiento durante el ciclo respiratorio, siempre que se asegure en el volumen a tratar un flujo de neutrones térmicos suficiente en todo su volumen.

7.2.2 Irradiación total del volumen pulmonar

El tratamiento de las lesiones nodulares difusas conlleva la necesidad de irradiar el volumen pulmonar completo. Esta condición es equivalente al tratamiento *ex – situ* propuesto en esta tesis, con la salvedad que la uniformidad de dosis en el volumen pulmonar sano se debe obtener a partir de la configuración de múltiples haces externos.

En base a lo descrito en la Sección 6.5.4 para el caso de irradiación completa de pulmón, consideramos una dosis media de 7,5 Gy como la dosis de prescripción.

7.3 Haces de neutrones para la irradiación torácica

La irradiación de la cavidad torácica, particularmente en el volumen pulmonar, requiere de haces de neutrones con un espectro epitérmico, capaces de entregar una fluencia suficiente de neutrones térmicos en el volumen a tratar (generalmente no superficial) y al mismo tiempo mantener la dosis no deseada tan baja como sea posible.

Los haces de neutrones epitérmicos diseñados para el tratamiento de tumores profundos en BNCT tienen energías centradas alrededor de los 10 keV^[1]. Sin embargo, a medida que la energía de los neutrones aumenta, la dosis entregada en los tejidos más superficiales, como ser la piel o la médula espinal, también aumenta. De esta forma, estos órganos podrían

limitar el tiempo de tratamiento en el caso de los tumores torácicos y, consecuentemente, la dosis entregada al tumor.

En el marco del presente trabajo y con el objetivo de explorar las ventajas y limitaciones asociadas al tratamiento de tumores de pulmón por BNCT, se evaluaron diferentes fuentes de neutrones ideales sobre modelos reales de tórax humano con tumores localizados.

La energía de los haces ideales estudiados se describió a partir de una distribución Gaussiana con energías medias de 100 eV, 500 eV, 1 keV, 3 keV y 6 keV, y desvíos estándar de 0,02 keV para las energías medias de hasta 1 keV, y 0,2 keV para las restantes.

En la Sección 7.4.1 se presenta de manera detallada el análisis realizado sobre un caso real, donde a partir de la evaluación del potencial terapéutico y la dosis entregada en los órganos sanos, se puede definir un rango de energías medias para los haces de neutrones entre [500 eV – 3 keV] con resultados dosimétricamente prometedores. Por otra parte, dentro de este rango de energías, el haz con energía media de 1 keV presentó los mejores resultados dosimétricos.

Considerando este rango de energías, obtenidas a partir de los haces ideales, adecuadas para el tratamiento *in - situ* de pulmón seleccionamos de la literatura dos espectros neutrónicos de haces reales o proyectados para BNCT. Estos haces reales poseen un espectro energético que los convierte en potenciales candidatos como fuentes de neutrones para el tratamiento *in – situ* de BNCT en pulmón, Figura 7-2. El primer haz realista, llamado MIT-SPECT, está basado en el espectro energético publicado del haz epitérmico del reactor MIT-II desarrollado para BNCT^[96]. El espectro del haz se caracteriza por tener un 95% de los neutrones en el rango de energías [0,10 keV], y de este porcentaje un 20% se encuentra entre 500 eV y 3 keV, considerado el intervalo óptimo. El segundo haz realista utilizado, llamado CNEA-MEC, está basado en un espectro energético publicado por Capoulat *et. al.* (2014)^[97]. En este caso, el 90% de los neutrones está entre 0.2 eV y 20 keV, y cerca del 30% de estos entre [500 eV – 3 keV].

En todos los casos evaluados, y para todos los haces evaluados, se normalizó el máximo flujo térmico en agua a $5 \times 10^9 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. De esta forma la comparación entre los diferentes haces, y los resultados obtenidos con cada uno de ellos, se independizó de la intensidad del haz.

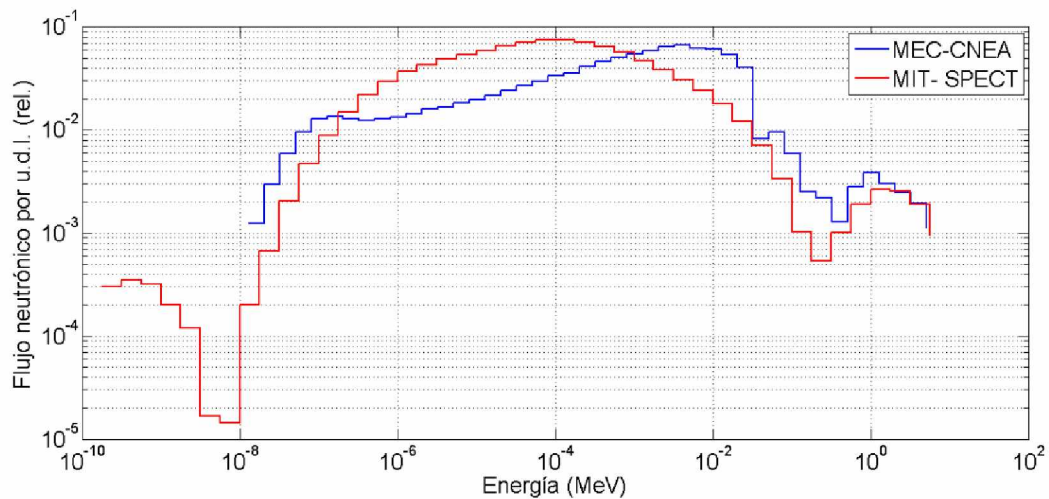


Figura 7-2 Flujo neutrónico relativo por unidad de letargia (u.d.l.) como función de la energía para los haces MIT-SPECT y CNEA-MEC basados en un reactor epitérmico y la fuente de neutrones basada en aceleradores.

Por último, la contaminación de fotones presente en los haces no fue explícitamente calculada durante el transporte de partículas. Para considerar su contribución a la dosis total se aplicó un incremento del 50% a la dosis fotón inducida en el paciente. Este criterio se fundamenta en la relación máxima observada entre la dosis fotón estructural e inducida en la facilidad de BNCT del haz B1 del reactor RA-6 en fantoma cilíndrico de agua^[16].

7.4 BNCT para tumores de pulmón sólidos de células no pequeñas.

La aplicación del tratamiento radiante altamente conformado siguiendo un hipofraccionamiento agresivo, denominado SABR, como opción terapéutica para tumores NSCLC en estadios tempranos (estadio I y II) se encuentra en tendencia creciente con un control tumoral cercano al 80%^[3,62,64].

Sin embargo tiene como uno de sus criterios de exclusión la localización del volumen tumoral, siendo no aptos para esta modalidad aquellos tumores que se encuentren localizados contra la pared torácica o los bronquios proximales. La principal razón es la imposibilidad de alcanzar una conformación geométrica del campo de tratamiento que alcance la dosis terapéutica mientras la dosis en la región circundante se mantiene en los límites aceptables.

Por otra parte, desde el año 2006, la aplicación de BNCT para el tratamiento de diferentes tumores de la cavidad torácica, particularmente mesotelioma, ha sido evaluada clínicamente en Japón con resultados prometedores^[19,20,77].

En este contexto, y dada lo el incremento del costo riesgo-beneficio que implica la modalidad *ex – situ* en este tipo de casos, evaluamos la factibilidad de aplicación de BNCT *in - situ* en tumores localizados del tipo NSCLC. Con este objetivo seleccionamos dos casos reales de pacientes con NSCLC en estadios temprano, con una localización no apta para SABR y que fueron tratados originalmente con un fraccionamiento estándar mediante radioterapia 3D conformada (3DC-RT).

Basándonos en la experiencia con SABR realizamos una prescripción de dosis para un tratamiento de fracción única. La dosis prescrita al PTV se decidió mediante 2 criterios, el primer criterio consiste en entregar una dosis mínima de 30 Gy-Eq o más, siempre que fuera posible sin exceder los límites de los OARs. Cuando el primer criterio no puede ser alcanzado, el segundo parámetro de prescripción consiste en maximizar la dosis mínima al PTV con el fin de alcanzar la máxima probabilidad de control tumoral (*TCP*) teórica posible.

Para la planificación de un tratamiento realizable por BNCT en este tipo de tumores es necesario, en primer lugar, determinar las características del haz de neutrones más propicio a utilizar, por esto nuestro estudio comenzó analizando los haces ideales presentados en la Sección 7.3 y, en base a los resultados obtenidos, se analizaron dos haces epitérmicos reales contruidos (o en construcción) para BNCT. Por último, a partir del plan de tratamiento más adecuado, generamos la evaluación dosimétrica tridimensional en cada caso.

7.4.1 Paciente #1: Volumen localizado sobre la pared torácica

El primer caso es un paciente con un volumen tumoral NSCLC (T2N0M0) sobre la pared torácica posterior.

Para realizar el plan de tratamiento el radioterapeuta debe definir en primer lugar los distintos volúmenes de interés. Considerando la selectividad biológica del ¹⁰B y la localización del CTV, se seleccionó un PTV con un margen de seguridad de 20 mm en todas las direcciones.

Definidas los volúmenes de interés se realiza el plan de tratamiento estudiando diferentes incidencias posibles de haces. Evaluamos diferentes configuraciones de tratamiento

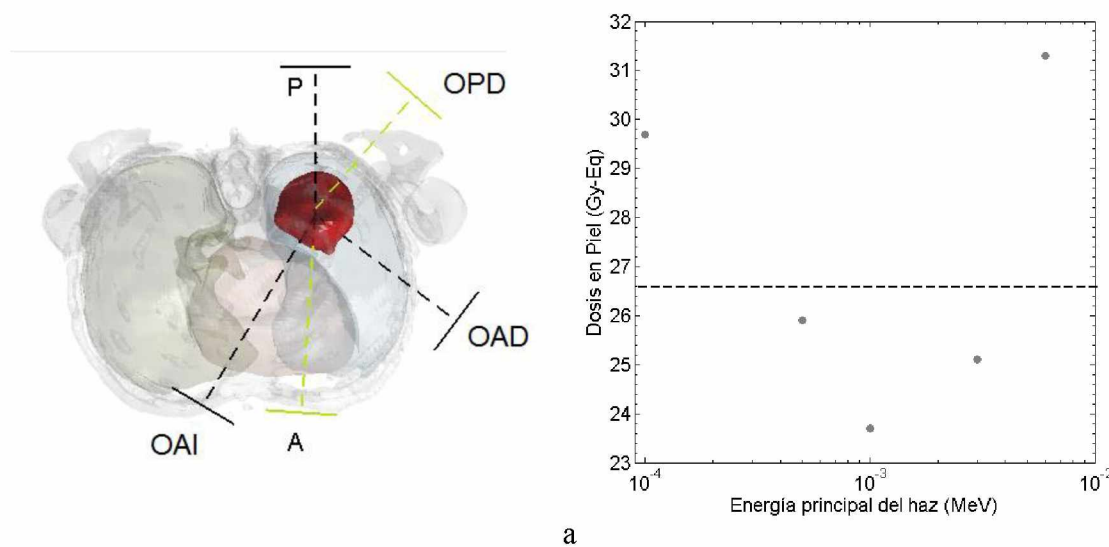


Figura 7-3 a) Incidencia de todos los campos de tratamiento analizados en el caso 1. La mejor configuración de tratamiento obtenida se representa en línea de trazo negra. b) Dosis máxima entregada a la piel en función de la energía del haz ideal para el caso 1, optimizando el tratamiento para alcanzar una dosis mínima de 30 Gy-Eq en el PTV. La línea de trazos horizontal representa la dosis máxima tolerable por la piel.

comenzando con 5 incidencias coplanares distribuidas alrededor del isocentro de tratamiento, como se muestra en la Figura 7-3a. Todos los haces se diseñaron con un puerto circular de 10 cm de diámetro que fue delimitado geométricamente a partir de un conformador cuadrado 3 cm de espesor diseñado de polietileno borado con una apertura de $6 \times 6 \text{ cm}^2$.

Para todos los haces, ideales y realistas, evaluados los mejores resultados se obtuvieron cuando utilizamos 3 incidencias (posterior, oblicuo anterior izquierdo y oblicuo anterior derecho). Para cada configuración explorada ajustamos los pesos relativos de las incidencias para obtener el mejor resultado posible.

Además de la incidencia de los haces de neutrones, el plan de tratamiento en BNCT es dependiente de la concentración de boro presente en los distintos órganos de interés durante la irradiación. En la Sección 7.1 se presentaron los perfiles de concentración del compuesto borado para pulmón sano y tumor que se aplican al plan de tratamiento. Estos perfiles forman un parámetro de optimización del tratamiento que se tiene en cuenta al momento de definir el mejor plan de tratamiento posible mediante la aplicación de la optimización por concentración de boro explicada en la Sección 5.1.

Para la evaluación de los haces ideales aplicamos el criterio de optimización en función de los perfiles de concentración del compuesto borado sobre la dosis de prescripción, 30 Gy-Eq dosis mínima, en el PTV buscando maximizar la relación entre este valor y la dosis entregada en 1500 cm³ de pulmón sano (dosis limitante más conservativa).

El plan de tratamiento con los haces ideales alcanza la dosis prescrita en el PTV en un tiempo total de 88 a 96 minutos, comparable con los tiempos actuales de BNCT en la clínica, dependiendo de la energía media del haz utilizado.

El tiempo de inicio de tratamiento, según el criterio de optimización, se dio 7 horas pos-infusión del compuesto borado, siendo la concentración de boro promedio en tejido sano de 7,8 µg/g y en tumor de 24 µg/g. Estos valores son correspondientes con la relación típica tumor-tejido sano de 3 para el ¹⁰B reportadas en la Tabla 6-2. La dosis entregada en los órganos sanos, excepto para la piel, se encontró en todos los casos 10 % – 50 % por debajo de los límites dosimétricos seguros correspondientes. Particularmente, el volumen pulmonar sano que recibió menos de 7 Gy-Eq fue mayor a 2100 cm³ en todos los casos, resultado que resulta dosimétricamente promisorio para obtener un efecto radiotóxico bajo, o nulo, luego del tratamiento según los límites de dosis adoptados en 7.2.1.

Si analizamos la piel (Figura 7-3b), primer tejido sano en el camino del haz, existe una sobredosis para los tratamientos con haces de 100 eV y 6 keV, mientras que la dosis máxima se encuentra por debajo del límite seguro (26 Gy-Eq) entre [500 eV – 3 keV] con un mínimo para el haz de 1 keV. Por otra parte, si evaluamos la homogeneidad de dosis en el PTV se obtiene un incremento dependiente directamente de la energía del haz.

Si comparamos el potencial terapéutico mediante el *TCP* para los haces de 500 eV, 1 keV y 3 keV, que cumplen con las restricciones de dosis en todos los tejidos sanos, obtenemos valores cercanos al 96% en todos los casos. Por otra parte, la dosis media y máxima en el PTV van desde 35 Gy-Eq a 40 Gy-Eq y desde 58 Gy-Eq a 62 Gy-Eq, respectivamente, a medida que la energía del haz se incrementa (Figura 7-4a).

Estos resultados nos permiten considerar que un haz “ideal” para el tipo de tratamiento analizado sería esencialmente epitérmico, con una energía primaria en el rango de 500 eV y 3 keV.

Los haces epitérmicos reales tienen un espectro energético más ancho con una contribución de neutrones en el rango no deseable de energías, por ende la aplicación de estos haces

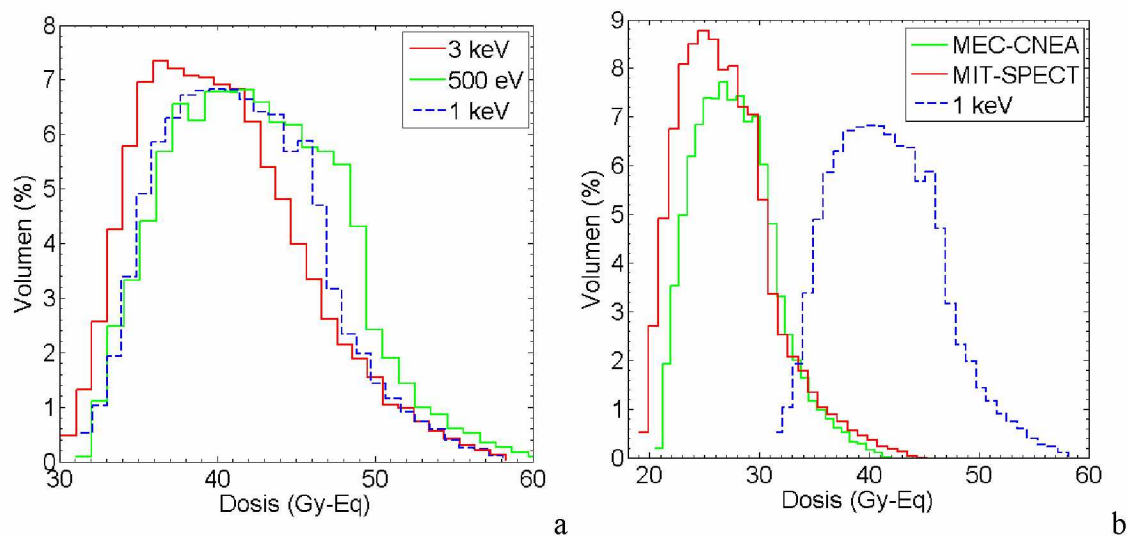


Figura 7-4 a) Histograma dosis-volumen diferencial para el PTV del caso 1, cuando utilizamos haces ideales de 500 eV, 1 keV y 3 keV. Se prescribe una dosis mínima de 30 Gy-Eq al PTV. b) Histograma dosis-volumen diferencial para el PTV del caso 1 cuando utilizamos los haces reales MIT-SPECT y MEC-CNEA. Se presenta la distribución de dosis con el mejor haz ideal de 1 keV.

tenderá a afectar la planificación del tratamiento y el resultado obtenido con los haces ideales. Para cuantificar este efecto, evaluamos diferentes planes de tratamiento utilizando los haces MIT-SPECT y MEC-CNEA, los cuales se describieron en la sección 7.3.

Manteniendo la incidencia de los haces y la conformación geométrica de los mismos, se aplicó el algoritmo de optimización, a partir de los perfiles de concentración del compuesto borado, con el mismo criterio que para los haces ideales. Maximizar la relación entre la dosis mínima prescrita al PTV (30 Gy-Eq) y el volumen pulmonar sano genera una dosis en la piel superior al límite seguro establecido, 26 Gy, en un volumen no superior a 50 cm³ (6% del volumen total) que podemos atribuir a la contribución de la componente rápida presente en el espectro energético del haz.

Al ser la dosis en la piel superior a los límites seguros se aplicó el segundo criterio de prescripción, maximizar la dosis mínima en el PTV sin exceder los límites seguros de dosis en los órganos de riesgo. Nuevamente se aplicó el algoritmo de optimización, maximizando para este caso la relación entre la dosis mínima en el PTV y la máxima dosis posible en la piel ($V_{23\text{Gy}} < 10\text{cm}^3$), por ser este el principal tejido limitante. Ambos haces reales cumplen con todos los límites dosimétricos en los órganos en riesgo, cuando la piel es el principal órgano limitante, con valores de dosis muy por debajo de la dosis limitante en cada caso.

La dosis mínima en el PTV, aplicando el segundo criterio de prescripción, es $\sim 20\text{Gy-Eq}$, iniciando el tratamiento 5 hs pos-infusión del compuesto borado. El tiempo total de irradiación obtenido tiene una duración 30% menor con respecto a los haces ideales. La relación de concentración de boro entre el tumor y el tejido sano durante la irradiación es 2,5. Esta relación se encuentra dentro del rango observado en BNCT.

La Figura 7-4b muestra la distribución diferencial de dosis en el PTV, donde se compara la distribución obtenida con los haces reales respecto al haz de 1 keV, que demostró ser el más adecuado considerando la homogeneidad de dosis y la *TCP* en el PTV en conjunto con las dosis entregadas al volumen pulmonar sano y la piel. Los valores obtenidos de *TCP* para los haces reales son realmente altos, siendo 77% y 81% para los haces MIT-SPEC y CNEA-MEC respectivamente, aun cuando la dosis mínima entregada al PTV se encuentra por debajo de los valores usualmente prescritos en SABR.

7.4.2 Paciente #2: Volumen centralizado contra los bronquios proximales

El segundo caso clínico considerado para el análisis es un paciente con NSCLC (T1N0M0). El paciente presenta un CTV pequeño ($\sim 2,5\text{ cm}^3$) en la región superior media del pulmón derecho (ver Figura 7-5a). Dada la localización próxima del CTV a los bronquios proximales este paciente no es elegible para SABR, por lo que resultaría un potencial caso de BNCT.

Durante la delimitación de los volúmenes de interés el radioterapeuta delimitó el PTV, según el criterio médico, con un margen de 30 mm en todas las direcciones. Esta delimitación, que incrementa el CTV en ~ 35 veces, contiene por completo el volumen que puede ocupar el CTV durante el ciclo respiratorio del paciente

Para la determinación del mejor plan de tratamiento para este caso, evaluamos 6 haces de tratamiento coplanares en torno al isocentro, considerado en el centro del PTV, como se muestra en la Figura 7-5a. El puerto de los haces se definió de forma circular con un diámetro de 10 cm y se conformó, para este caso, a partir del cuadrado de poliéster borado de 3 cm de espesor con una apertura de $4 \times 4\text{ cm}^2$.

Para todos los haces ideales la mejor configuración de haces resultó ser: posterior (P), oblicuo anterior izquierdo (OAI) y oblicuo anterior derecho (OAD). Sin embargo, en el

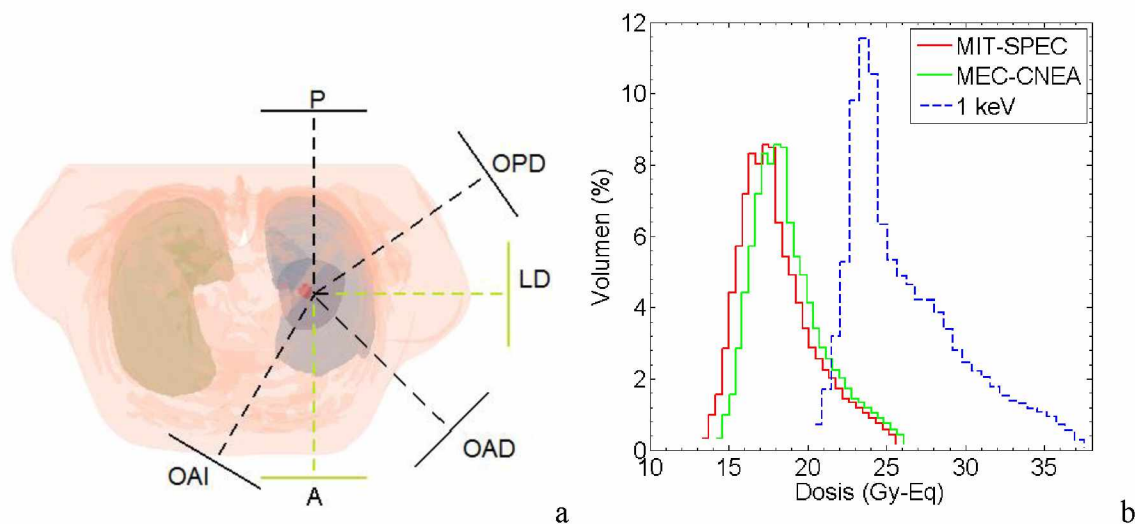


Figura 7-5 a) Reconstrucción 3D del paciente 2. Todas las configuraciones de campo de tratamiento estudiadas alrededor del isocentro, centrado en el PTV. En línea de trazo negro se resaltan las incidencias de corresponden a la mejor configuración obtenida. b) Histograma dosis-volumen diferencial para el PTV cuando utilizamos haz reales (MIT-SPECT y MEC-CNEA) en el paciente 2. Comparación con el mejor resultado obtenido usando haces ideales, de 1 keV.

caso de los haces reales fue necesario considerar una cuarta incidencia oblicua posterior derecha (OPD).

Para los haces ideales se prescribe la mínima dosis en el PTV según el primer criterio adoptado (30 Gy-Eq) y se calculan, según los perfiles de concentración de boro, los tiempos de inicio y duración del tratamiento mediante la optimización entre la relación de dosis en el PTV y el volumen pulmonar sano.

Aunque el primer criterio de prescripción no es alcanzable sin entregar en la piel una dosis máxima ~ 4 Gy-Eq por encima del límite seguro, el haz de energía media 1 keV es con el que se obtienen las dosis más bajas en los volúmenes sanos.

Aplicamos el segundo criterio de prescripción, y se maximiza la dosis mínima en el PTV y la relación entre esta dosis y la dosis máxima en piel, siempre sin exceder los límites seguros de dosis. La dosis mínima alcanzada en el PTV con este criterio es 20 Gy-Eq, y el valor de asociado de *TCP* se mantiene, elevado, en 80%.

La concentración de boro en pulmón sano de $\sim 11 \mu\text{g/g}$ y una relación tumor-normal de $\sim 2,5$ veces. Ambos valores se encuentran, nuevamente, dentro del rango terapéuticamente adecuado, con un inicio de tratamiento 5 horas después de la infusión del compuesto borado

y una duración de 90 minutos. El pulmón sano recibe una dosis por debajo del límite más conservativo establecido.

Analizando los haces reales, como es de esperar, no es posible alcanzar el primer criterio de prescripción, 30 Gy-Eq en el PTV, sin exceder los límites seguros de dosis en la piel.

Aplicando el segundo criterio de prescripción, se obtuvo el mejor plan de tratamiento, para ambos haces, con la configuración de 4 incidencias coplanares previamente descripta (Figura 7-5a). Maximizando la relación entre la dosis mínima en el PTV y la dosis máxima en la piel se alcanza una dosis mínima en el PTV de ~13 Gy-Eq.

Los tiempos de irradiación son de 70 minutos, un 20% menores a los obtenidos con los haces ideales, con el inicio del tratamiento similar a los obtenidos para los haces previos.

La Figura 7-5b compara la distribución diferencial de dosis en el PTV para los diferentes haces analizados, observándose una dosis media y máxima inferior para los haces reales respecto al haz ideal de 1 keV. La relación entre la concentración de boro tumor-normal es 2,3 veces, y la *TCP* alcanzada es superior al 60%.

Respecto a la dosimetría en los órganos sanos, la distribución de dosis en la piel satisface los límites dosimétricos con un valor máximo de 26 Gy-Eq, mientras que el volumen pulmonar que recibe menos de 7 Gy-Eq se encuentra dentro de los límites dosimétricos seguros.

En este paciente evaluamos la reducción del número de incidencias a menos de 3 (o 4, de acuerdo con el haz utilizado) obteniendo un incremento en la dosis máxima alcanzada en la piel por encima de 30 Gy-Eq. Además, si uno de estas incidencias es posterior, la dosis entregada a la medula espinal resulta peligrosamente cercana al límite dosimétrico. Por otra parte, si incrementamos el número de incidencias a 5, o incluso 6, la dosis en la piel excede nuevamente el límite dosimétrico y la ventaja terapéutica en el pulmón sano disminuye.

7.4.3 Evaluación del índice de conformismo (CI) para NSCLC localizado

El índice de conformismo (CI_X) se define como la relación entre el volumen total que contiene la curva isodósica de $X\%$ y el volumen del PTV que recibe la misma dosis. En cambio, el índice de conformismo pulmonar (LCI_X , Lung Conformity Index) restringe el volumen total al volumen pulmonar, de principal interés para el tratamiento de NSCLC.

Estos índices permiten evaluar el grado de conformación y precisión en la dosis entregada al volumen tumoral respecto al tejido sano circundante, para cada tratamiento.

Calculamos los CIs y LCIs para las isodosis del 80%, 60% y 40% en cada caso. Luego los comparamos con los valores reportados por Ong *et. al.* (2010)^[98] para pacientes de NSCLC tratados por SABR.

Como esperábamos, cuando contabilizamos las isodosis en todo el paciente, los CIs que resultan para BNCT tienden a estar por encima de los valores reportados para SABR. Esto está asociado a la dosis de fondo, no específica, en el tejido blando y óseo no dependiente de la concentración de boro. Sin embargo, la dosis recibida por estos tejidos sigue estando por debajo de los límites dosimétricos seguros.

Por otra parte, cuando evaluamos los LCIs todos los valores obtenidos en BNCT se encuentran en el rango o incluso por debajo de los valores estadísticos reportados por Ong *et. al.* (2010)^[98]. Esto muestra claramente el alto gradiente de dosis obtenido a partir de la selectividad biológica del compuesto borado.

7.5 Conclusiones generales: BNCT como opción terapéutica para el cáncer de pulmón localizado

En primer lugar podemos resaltar la posibilidad de modificar el tiempo de inicio y duración del tratamiento de acuerdo con la información temporal de la concentración de boro en sangre (o tejido sano) y tumor, según se explicó en la Sección 5.1, para optimizar el resultado dosimétrico en forma personalizada para cada tratamiento. Llevado a la práctica clínica se puede considerar una extensión del protocolo aplicado en Japón, donde se utiliza el PET-CT con el compuesto borado marcado con ^{18}F para la determinación de la concentración existente en el tejido de interés. Este concepto se podría, en teoría, aplicar para lograr los perfiles de concentración del compuesto borado en los tejidos de interés en forma no invasiva para el paciente.

En los casos estudiados el tiempo transcurrido entre la infusión del compuesto borado y el inicio de la irradiación resultó mayor que el tiempo habitualmente adoptado en los ensayos clínicos. Por otra parte, la duración de los tratamientos fue consistente con los tiempos clásicamente reportados y la relación de concentración entre el tejido tumoral y sano fue entre 2,3 y 3,2 veces. Esto último se encuentra en el rango de valores considerados aptos y

satisfacen el criterio de elegibilidad comúnmente adoptado en BNCT. Históricamente, una relación fija de 3,5 veces se adopta para los estudios de factibilidad dosimétrica. Por este motivo, el análisis presentado en esta tesis resulta conservativo en lo respectivo a la relación de concentración de boro con resultados aún superiores si se aplica la relación de concentración tumor-sano de 3,5 veces.

Si nos centramos en los haces de neutrones, un resultado importante que se desprende de nuestro análisis indica que un haz el rango de energías entre 500 eV y 3 keV permite obtener una distribución de dosis con una probabilidad de control tumoral asociada favorable cuando se planifica un tratamiento con múltiples incidencias. Esto se aparta de la tradicionalmente sugerido en diversas publicaciones científicas que resaltan la necesidad de haces neutrónicos con energías, del orden de 10 keV, para el tratamiento de lesiones profundas por BNCT.

Nuestro análisis mostró que los haces con energías por fuera del rango [500 eV – 3 keV] no logran entregar un dosis potencialmente terapéutica al volumen tumoral sin exceder los límites seguros de dosis en los órganos sanos circundantes. Particularmente, la ulceración en la piel y la fractura costal son los primeros efectos radioinducidos alcanzados y por ende los que limitan el tiempo de tratamiento y reducen la dosis entregada al tumor.

Cuando analizamos dos haces reales, no diseñados específicamente para el tratamiento de lesiones en tórax, estos demuestran ser capaces de entregar una dosis potencialmente terapéutica. El mejor tratamiento desde el punto de vista dosimétrico se logró con el haz MEC-CNEA, el cual contiene un amplio número de neutrones en el rango de energía determinado como óptimo para este tipo de tratamiento. Nuestros resultados sugieren que es posible el tratamiento de lesiones torácicas que por su localización cuentan con opciones acotadas, sino nulas, de posibilidades terapéuticas. Estos resultados se mostrarían más prometedores aún si se contara con un haz de tratamiento específicamente diseñado para este objetivo.

Cuando analizamos los resultados obtenidos en términos de la probabilidad de control tumoral observamos valores alrededor del ~80% o superiores con un haz semi-ideal de 1 keV, incluso cuando la dosis mínima entregada al volumen tumoral no alcanza los 30 Gy-Eq prescritos en las experiencias clínicas por SABR. Los haces reales, aunque no diseñados específicamente con este fin, mostraron ser capaces de entregar un tratamiento con valores de *TCP* prometedores. Además, los resultados obtenidos se condicen con Suzuki *et al.* (2012)^[20] al mostrar que los tumores de tórax superficiales son buenos

candidatos a BNCT, como observamos en el primer caso analizado. El segundo caso de estudio, considerado un tumor profundo de tórax, muestra que aún con haces no específicos es posible entregar una dosis adecuada al tumor y alcanzar valores de *TCP* prometedores. Por último, los planes de tratamiento diseñados confirman la idea que la irradiación con múltiples incidencias mejora la homogeneidad en la dosis entregada al volumen tumoral ubicado en la cavidad torácica. Sin embargo, se debe prestar especial atención al lavado en la concentración de boro como función del tiempo y el hecho que el paciente debe ser re-posicionado entre incidencias, lo que conlleva un tiempo asociado y requiere la optimización del plan de tratamiento para posibilitar su realización. Al realizar una planificación con múltiples incidencias se debe evitar la superposición entre los campos de tratamiento a la entrada del haz, en particular en BNCT la dispersión lateral del haz en los primeros centímetros y la presencia de OARs superficiales capaces de limitar el tiempo de tratamiento hacen de esto un factor importante a considerar al seleccionar la separación angular entre campos. En esta tesis una separación entre las incidencias de 40°, o más, probó ser efectiva para los planes generados, en los que se utilizaron entre 3 y 4 incidencias, con un campo de 10 cm de diámetro. Por otra parte, mantener las incidencias en un arco único permite reducir el tiempo de posicionamiento intra-tratamiento, reducir las incertezas asociadas y optimizar el tratamiento entregado.

En conclusión, BNCT se presenta como una opción terapéutica no solamente para los casos de metástasis difusa, donde la técnica *ex – situ* es la modalidad más prometedora, sino que también en aquellos casos de NSCLC localizados donde la realización de los tratamientos radiantes clínicamente aceptados resulte sub-optimo, ya sea por un menor control de la enfermedad o la imposibilidad de realización, siendo una posibilidad real de entregar un mejor tratamiento al paciente.

7.6 BNCT *in – situ* para el tratamiento de lesiones nodulares difusas

El tratamiento *ex – situ* por BNCT como modalidad terapéutica de metástasis nodulares difusas suele generar dudas debido a la complejidad quirúrgica asociada, esto nos llevó a realizar una comparación dosimétrica con respecto a la modalidad de irradiación *in – situ* y analizar las ventajas y limitaciones de cada una.

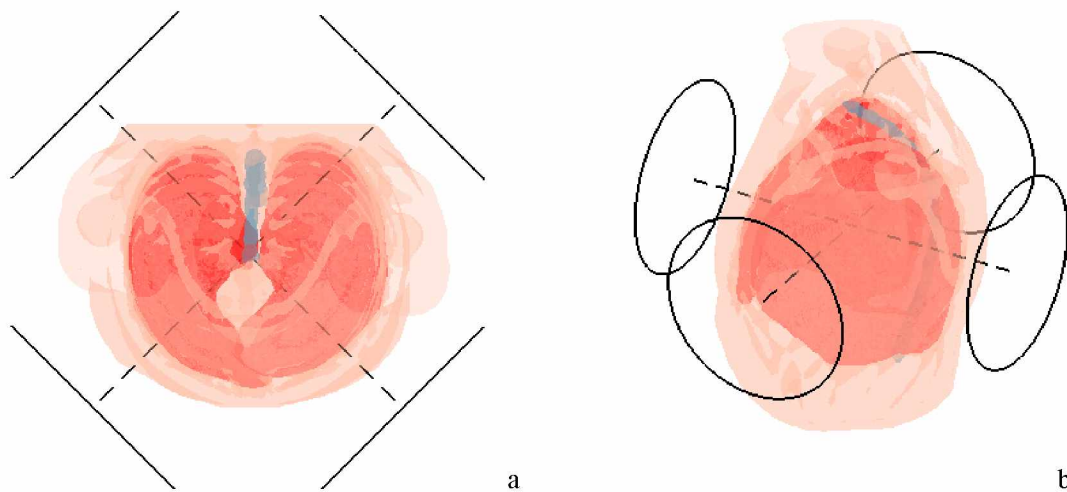


Figura 7-6 a) Vista superior del paciente con una configuración de 4 campos de incidencia oblicua, centrados en el isocentro. b) Vista 3D del paciente mostrando la perspectiva de la configuración de campos utilizada. El volumen pulmonar se marca en rojo.

7.6.1 Plan de tratamiento y evaluación dosimétrica

Si consideramos el escenario clínico propuesto en la Sección 6.5.3, donde el volumen pulmonar presenta un número acotado de lesiones nodulares sin una localización espacial conocida, el plan de tratamiento debe cubrir con el campo radiante la totalidad del volumen pulmonar. Para esto generamos una configuración de tratamiento de 4 campos oblicuos, con puerto circular de 20 cm de diámetro. Definimos el isocentro de tratamiento en un el punto a mitad de distancia entre los pulmones, en todas las direcciones, minimizando la distancia entre los campos y el paciente, como se puede ver en la Figura 7-6.

Esta configuración de los campos de tratamiento permite cubrir completamente el volumen pulmonar sin incidir directamente sobre la médula espinal ni el corazón. Por otra parte, evita la superposición de los campos en la región superficial del paciente, lo que conlleva a una disminución en la dosis entregada en la piel. En cuanto a su factibilidad de realización, la alineación de los campos de tratamiento formando un único arco en la dirección caudal permite un reposicionamiento eficiente del paciente, minimizando el tiempo requerido y la posibilidad de inconvenientes y/o equivocaciones en el tratamiento.

En base a la configuración de haces seleccionada se aplicó la optimización del tratamiento a partir de los perfiles de concentración de boro (Capítulo 5), maximizando la relación entre

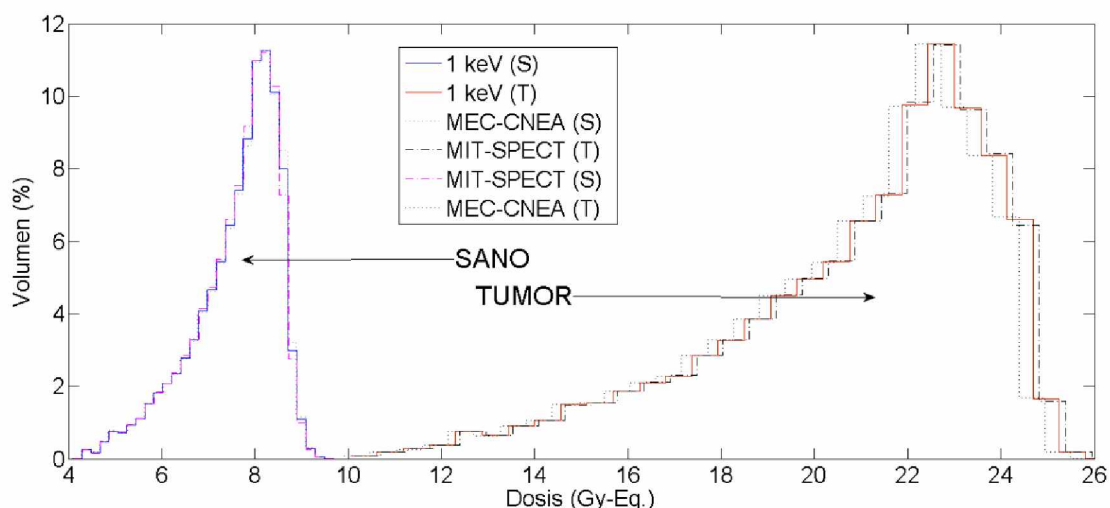


Figura 7-7 Histograma dosis-volumen diferencial obtenido para la irradiación total de pulmón con la configuración de 4 campos, usando un haz ideal de 1 KeV y los haces realistas (MIT-SPECT MEC-CNEA). Consideramos la totalidad del pulmón como sano (S) o, como tumor (T). La selectividad biológica lograda con BNCT se observa en las dosis resultantes, las dosis para pulmón sano se encuentran en la parte izquierda de la figura mientras que las dosis tumorales están a la derecha.

la dosis mínima en el volumen tumoral y la dosis limitante en pulmón sano, definida como 7.5 Gy-Eq dosis media (Sección 6.5.4).

Para la optimización del tratamiento se define el volumen tumoral como la totalidad del volumen pulmonar. Esta definición no es clínicamente posible pero, dado el desconocimiento sobre la localización de los nódulos tumorales, resulta la aproximación más conservativa posible para lograr maximizar la dosis mínima en la condición más desfavorable.

Para los haces, ideales y reales, empleados y la distribución del compuesto borado en el pulmón dieron lugar a un tratamiento que en todos los casos alcanzó sus valores óptimos cuando se inicia 6 - 7 horas luego de finalizada la infusión del compuesto borado, con una duración del tratamiento de entre 92 y 98 minutos. La concentración de boro promedio durante el tratamiento fue de 7,7 a 9,7 $\mu\text{g/g}$ con una relación tumor-sangre de 3,2 a 2,7.

Las dosis entregadas a los órganos en riesgo están en todos los casos, excluyendo el pulmón sano, muy por debajo del límite. La distribución de dosis en el haz ideal de 1 keV y los haces reales se muestra en la Figura 7-7, donde podemos observar que no hay una diferencia significativa en la dosis entregada por cada uno.

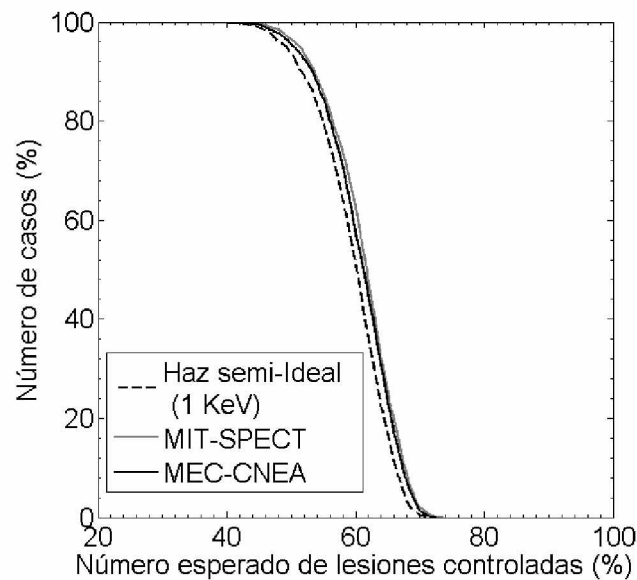


Figura 7-8 Distribución de probabilidad acumulada para el número esperado de lesiones controladas (%), obtenido para 10 nódulos tumorales distribuidas aleatoriamente en el volumen pulmonar con un haz ideal de 1 KeV, y los haces realistas MIT-SPECT y MEC-CNEA.

Si mantenemos la definición del volumen tumoral adoptada para la optimización del tratamiento, las dosis mínima, media y máxima entregadas son ~ 8 Gy-Eq, ~ 20 Gy-Eq y 26 Gy-Eq, respectivamente. La selectividad biológica de BNCT queda en evidencia, ya que al exponer el mismo volumen al campo neutrónico se obtienen dosis absorbidas diferentes de acuerdo a la concentración de boro en cada caso.

Considerando el escenario clínicamente realista propuesto, donde generamos 10 tumores nodulares esféricos sobre el volumen sano, siguiendo el mismo procedimiento que en el tratamiento *ex – situ*, podemos evaluar la eficiencia terapéutica a partir de la *TCP* en cada repetición. Se evaluaron los haces reales y el haz ideal de 1 keV con la distribución de dosis obtenida con la concentración de boro y la relación T/N presente en el tiempo de tratamiento optimizado. Analizando la distribución de probabilidad acumulada, Figura 7-8, se observa que en el 93% de los casos se espera un número de lesiones controladas del 50% o más. El número promedio de lesiones controladas es $6,04 \pm 0,08$ sobre 10 lesiones posibles.

7.6.2 BNCT *ex – situ* o *in – situ* para el tratamiento de tumores nodulares difusos.

Cuando realizamos una comparación meramente dosimétrica, considerando la misma relación de concentración de boro entre el tejido tumoral y el sano con un valor de 3, podemos observar que el promedio de nódulos controlados alcanzado con la modalidad *ex – situ* es un 50 % mayor que el obtenido mediante un tratamiento *in – situ*. Por otra parte, la modalidad *ex – situ*, si bien resulta quirúrgicamente invasiva y requiere que el paciente posea un estado general apto, no entrega dosis a los órganos sanos circundantes presentes en la cavidad torácica. Este hecho se vuelve relevante cuando consideramos que los pacientes elegibles para este tipo de procedimiento tienen altas probabilidades de haber cursado previamente uno o varios tratamientos radiantes, donde los órganos en la cavidad torácica seguramente han recibido una dosis que se volvería limitante para nuestro tratamiento.

Por último, aunque la simple mención de una cirugía de trasplante pulmonar pueda resultar de inmensa complejidad para el público en general, resulta un procedimiento rutinario para los cirujanos especializados que lo consideran totalmente factible de realización. En particular, las experiencias de autotrasplante que hemos realizado en el modelo pre-clínico han demostrado la factibilidad quirúrgica sin mayores complicaciones.

8 Conclusiones y discusiones

El trabajo realizado en esta tesis recorre todas las etapas y aspectos necesarios para el estudio de factibilidad dosimétrica de una nueva localización de tratamiento mediante una técnica novel de irradiación, como es el BNCT *ex – situ* para el tratamiento de cáncer de pulmón. En el marco del presente trabajo se determinó, construyó y validó el primer modelo computacional **completo** de la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3 (CAE). Complementariamente se generó y se validó un nuevo algoritmo de reconstrucción geométrica para la planificación de anatomías complejas por el método Monte Carlo que, combinado con unidades de cálculo grandes (de 5 a 10 mm de lado) y métodos de corrección apropiados, permite obtener una estimación dosimétrica adecuada para la clínica de BNCT en tiempos muy cortos. La aplicación de BNCT *ex – situ* al tratamiento de cáncer de pulmón metastásico difuso en humanos se analizó a la luz de los estudios de factibilidad pre-clínicos realizados en el modelo de pulmón sano de oveja. Los resultados obtenidos del potencial terapéutico del tratamiento aplicando BNCT *ex – situ*, por demás alentadores, fueron comparados con la estrategia de irradiación *in – situ* de pulmón. Como subproducto de esta tesis, se estudió la factibilidad de aplicación de BNCT en tumores de pulmón localizados a partir de casos reales, con parámetros realistas en todos los aspectos posibles.

La generación del modelo computacional de la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3 resultó una pieza esencial no sólo para el estudio de factibilidad dosimétrica del protocolo BNCT *ex – situ*, sino para todas las experiencias de irradiación que se llevan a cabo en esta facilidad y que soportan la investigación básica y aplicada en BNCT. El modelo de partida realizado en colaboración con la Dra. Silva Bortolussi (INFN, Pavia, Italia), cuya finalización fue el comienzo de este trabajo, fue ajustado a partir de una revisión y verificación exhaustiva de las diferentes partes constructivas de la facilidad. Sobre la descripción geométrica actualizada de la facilidad se verificó la estabilidad del modelo computacional ante cambios de configuración en el núcleo del reactor, y la correcta representación del flujo neutrónico en el volumen de interés. Una segunda etapa consistió en la evaluación experimental de la tasa de dosis fotón en la facilidad, a partir de la implementación de nuevos tipos de detectores y configuraciones de medición nunca antes

evaluados en la facilidad, y la correcta representación de dicha tasa de dosis mediante el modelo computacional.

La optimización del modelo computacional completo, para lograr un tiempo de cálculo dentro de los parámetros aceptables para la planificación de tratamientos, requirió el estudio de las técnicas de reducción de varianza disponibles y su implementación. Finalmente, habiendo demostrado la independencia entre el núcleo del reactor y la distribución neutrónica y fotónica en la posición de irradiación a partir del modelo computacional optimizado, se generó la descripción simplificada del modelo completo a través de la escritura de una fuente de partículas en superficie capaz de alcanzar un tiempo de cálculo del orden de la decena de minutos.

La necesidad de representar geometrías complejas de tamaño reducido en el código MCNP, como ser un pulmón humano colapsado o la anatomía de un animal pequeño, derivó en el desarrollo de un nuevo algoritmo de reconstrucción geométrica, capaz de alcanzar el máximo nivel de precisión - el de la imagen médica- independientemente del volumen de interés, y de minimizar el costo computacional respecto de los métodos existentes en BNCT.

El método propuesto MultiCell permitió expandir las capacidades de planificación de tratamiento existentes en el grupo de Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos, a nuevas localizaciones, más extensas, detalladas y complejas. El costo computacional asociado al método, considerando las estructuras requeridas para la reconstrucción y tiempo de cálculo, se redujo en dos órdenes de magnitud con respecto a los métodos regulares de igual precisión disponibles hasta el momento. Además de optimizar el trabajo de nuestro grupo, este desarrollo significó poder contribuir con otros grupos del proyecto BNCT que requieren para su investigación cálculos de dosimetría detallados. Más aún, el método fue aplicado por colaboradores en aplicaciones de medicina nuclear y por grupos extranjeros para ensayos pre-clínicos en pequeños roedores en BNCT (ver *Otros trabajos publicados*, p. VII).

El algoritmo de reconstrucción MultiCell se conjugó con el estudio detallado sobre la relación costo-beneficio entre el volumen de la unidad de cálculo utilizada para estimar las variables dosimétricas y el tiempo requerido para obtener una incerteza estadística aceptable. Dicho estudio implicó entender las características particulares de la dosimetría en BNCT y establecer criterios de aceptación para la estimación de las magnitudes de

interés. La determinación de la elección adecuada para la relación costo-beneficio condujo al desarrollo e implementación de métodos de corrección que permitieran mejorar la estimación de dosis punto a punto en el volumen de interés.

Para el caso particular de las diferencias observadas en la interfase aire-geometría, adaptamos el método de corrección por baricentro propuesto por González *et. al.* (2005)^[39] a la reconstrucción MultiCell, mostrando que la concepción teórica del mismo justifica su aplicación como estrategia de mejora de la dosimetría en la región mencionada. Las limitaciones observadas en su implementación, como consecuencia de las funciones de interpolación 3D para grillas no regulares en Matlab, promueven la creación de un algoritmo *ad hoc* para el problema específico en cuestión.

En la búsqueda por mejorar el resultado de la dosimetría punto a punto sobre todo el volumen de interés a partir del uso combinado de unidades de cálculo “grandes”^{zz} y funciones de interpolación, propusimos el método de corrección denominado Conservación del Valor Medio (CVM). A partir de los diferentes análisis realizados concluimos que, unidades de cálculo de 1 cm³ combinadas con interpolación cúbica y con la corrección por CVM permitirían obtener una dosimetría punto a punto adecuada, según los criterios de aceptación que definimos en esta tesis para BNCT, en un tiempo sensiblemente menor que el que implicaría la reducción del tamaño de dicha unidad.

Finalmente, nuestro análisis nos permite indicar que el uso de unidades de cálculo de 0,125 cm³ combinado con la interpolación cúbica se justificaría en aquellos casos donde el haz de partículas posea una componente no despreciable de neutrones epitérmicos y rápidos, o bien para aquellos protocolos de irradiación que involucren geometrías muy pequeñas.

Todas las herramientas mencionadas hasta aquí fueron concebidas para poder realizar el estudio de factibilidad de la aplicación de BNCT *ex – situ* al cáncer metastásico difuso de pulmón de forma precisa y exhaustiva. Sin embargo, la inquietud que surgió en el contexto de esta tesis por explorar la aplicación *in - situ* de BNCT en tumores sólidos localizados NSCLC en estadio temprano no tratables con SABR, nos llevó a introducir otras herramientas y conceptos novedosos para la optimización y evaluación de los planes de tratamiento en BNCT.

^{zz} Unidades de cálculo con un volumen de ~1 cm³, mil veces superior al volumen del univel.

La posibilidad de determinar el momento óptimo de inicio y duración de un tratamiento a partir de la información de la concentración de boro en tejido normal y tumoral del paciente y de la disposición de los haces de tratamiento, permite realizar un tratamiento personalizado para cada paciente. Por otra parte, contar con un modelo de probabilidad de control tumoral específico, capaz de considerar no sólo la distribución espacial de la dosis en el volumen tumoral sino el esquema de administración del tratamiento en una única fracción, permite juzgar el potencial terapéutico de un tratamiento en condiciones reales.

El modelo de *TCP* desarrollado para la evaluación de los tratamientos de pulmón en esta tesis no se restringe a BNCT, sino que también es aplicable a radioterapia ablativa estereostática, una tendencia en el tratamiento de tumores de pulmón de estadio temprano.

Para alcanzar uno de los objetivos principales de esta tesis, a saber, la determinación de la factibilidad de BNCT *ex –situ* en pulmón, desarrollamos un protocolo pre-clínico en un modelo animal ovino. Dentro de este protocolo colaboramos en la puesta a punto de la técnica quirúrgica de autotrasplante requerida para el procedimiento *ex –situ*, y realizamos estudios de biodistribución que nos permitieron evaluar la cinética del compuesto borado BPA-F a lo largo del tiempo en diferentes órganos y la concentración esperada de boro en el pulmón explantado. Los estudios de cinética aportaron información sobre el comportamiento de la concentración del compuesto borado en pulmón, sangre, músculo y piel de un mismo individuo. En función de los resultados observados, concluimos que el modelo pre-clínico en animal grande sería un sustituto adecuado para inferir la cinética y captación del compuesto en humanos. Además, el hecho de que la relación de concentración de boro pulmón–sangre ($1,3 \pm 0,1$) se mantenga prácticamente constante a partir de los 80 minutos del fin de infusión resulta clínicamente valioso ya que permite establecer de forma indirecta la concentración de boro esperada en pulmón mediante la simple cuantificación de la cantidad de boro en sangre.

El modelo pre-clínico propuesto nos permitió estudiar el comportamiento del pulmón explantado. Los estudios de captación de boro durante el periodo de explante pulmonar fueron cuantificados a partir de un factor de retención de boro. Si bien la reducción de la concentración de boro en el órgano debido a la infusión de la solución de lavado y las técnicas de preservación era esperable, los resultados obtenidos sugieren que el procedimiento propuesto es repetible con un factor de retención esperado de $0,46 \pm 0,14$.

Toda esta información generada por primera vez en el marco del presente trabajo, fue aplicada para estimar una dosimetría realista de un tratamiento clínico, a partir de un pulmón humano y considerando la facilidad central de columna térmica del reactor RA-3. El caso tipo propuesto para la modalidad *ex – situ* de metástasis pulmonares múltiples sin invasión extrapulmonar, no es tratable actualmente por medio de las técnicas loco regionales – radioterapia de fotones y/o cirugía – debido a la necesidad de la irradiación total de pulmón. La estrategia de irradiación *ex – situ* resulta factible de realización. El tiempo total requerido para llevar a cabo este protocolo no supera las cinco horas, teniendo en cuenta el tiempo quirúrgico asociado al explante pulmonar (80 ± 30 minutos), transporte a la FCCT e irradiación del órgano (~ 120 minutos) y reimplante en el paciente (~ 60 minutos). Por otra parte, la estrategia resulta en una fracción esperada de nódulos controlados superior al 85% para una relación de concentración de boro tumor-pulmón normal de 2, alcanzando valores de hasta 97% para la relación de 3,5 usada en los ensayos clínicos de BNCT. De esta forma, concluimos que dicho tratamiento presentaría un beneficio neto por sobre la complejidad de la técnica.

La irradiación del volumen pulmonar total, para el caso de metástasis múltiples de la enfermedad de Wilms y/o Ewing, se ha llevado a cabo en la clínica con resultados promisorios^[5,93]. Nuestro estudio nos permite afirmar que la aplicación clínica de BNCT *ex – situ*, como tratamiento concomitante, resultaría en una toxicidad comparable del tejido sano con una sobrevida asociada al menos tan buena como la actualmente alcanzada. Debemos notar que para una toxicidad pulmonar aceptable según los estándares actuales, BNCT es capaz de entregar una dosis considerablemente mayor en una única fracción, selectivamente en el volumen tumoral.

La evaluación de los tratamientos de pulmón *in - situ* se realizó sobre estudios tomográficos de pacientes reales, analizando las características energéticas deseables en el haz de neutrones a utilizar. Este procedimiento resulta novedoso considerando que la tendencia en BNCT consiste en cuantificar figuras de mérito puramente físicas sobre diversos fantasmas regulares. La necesidad de estudiar las características deseables en el haz de neutrones por medio de geometrías realistas fue recientemente puesta de manifiesto por Herrera (2014)^[99] para la aplicación de BNCT en Glioblastoma Multiforme. En el caso de los tumores localizados de pulmón, nuestro análisis demuestra que, a diferencia de lo sugerido en

algunas publicaciones, el incremento en la energía del haz de neutrones no necesariamente resulta en un mejor tratamiento de las lesiones torácicas profundas.

De este estudio pudimos determinar que la aplicación de BNCT a tumores de pulmón localizados es factible, a partir de haces con una energía primaria en el rango de [0,5 - 3] keV. Haces con estas características existen actualmente contruidos o en proyección, abriendo la posibilidad de ser utilizados para el tratamiento clínico de esta localización. Especialmente en localizaciones complejas y no recomendadas para la aplicación de SABR, la selectividad biológica de BNCT hace que sea posible obtener probabilidades de control tumoral comparables con los tratamientos estándares ($TCP > 0,8$) mientras que las dosis entregadas a los órganos en riesgo circundante se mantienen dentro de los valores clínicamente aceptables.

Finalmente, la evaluación del potencial terapéutico del tratamiento de cáncer metastásico difuso de pulmón aplicando BNCT *in – situ* nos llevó a confirmar que el valor esperado de nódulos controlados es sensiblemente menor que el obtenido mediante un tratamiento *ex – situ*.

Colectivamente, los resultados y análisis que presentamos en este trabajo nos permiten sugerir que las aplicaciones de BNCT *in – situ* y *ex – situ* serían realizables y altamente promisorias, con capacidad de contribuir al tratamiento de tumores pulmonares localizados o difusos no tratables mediante las técnicas convencionales comúnmente utilizadas, incrementando así no sólo la sobrevida general esperada sino también, e igualmente importante, la calidad de vida del paciente.

9 Bibliografía

1. Herrera MS, González SJ, Minsky DM, Kreiner AJ. Evaluation of performance of an accelerator-based BNCT facility for the treatment of different tumor targets. *Phys Med* 2013;29(5):436–46.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la República Argentina [Internet]; Available from: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
3. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama* 2010;303(11):1070–6.
4. Ucar G. ME, Ibáñez B. O, Ferrari R. C, Pollono F. D. Tumores pulmonares en pediatría. *Rev Chil Enfermedades Respir* 2012;28:199–211.
5. Bölling DT, Schuck A, Paulussen M, Dirksen U, Ranft A, Könemann S, et al. Whole Lung Irradiation in Patients with Exclusively Pulmonary Metastases of Ewing Tumors. *Strahlenther Onkol* 2008;184(4):193–7.
6. Knoll GF. Radiation Detection and Measurement. John Wiley & Sons; 2010.
7. Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol* 1936;36(1):1–13.
8. Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 1994;28(5):1061–6.
9. Nakagawa Y, Hatanaka† H. Boron neutron capture therapy: Clinical brain tumor studies. *J Neurooncol* 1997;33(1-2):105–15.
10. Fukuda H, Hiratsuka J, Kobayashi T, Sakurai Y, Yoshino K, Karashima H, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. *Australas Phys Eng Sci Med* 2003;26(3):97–103.
11. Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M, Bergland R, Capala J, Joel DD, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results. *J Neurooncol* 1997;33(1-2):141–52.
12. Yamamoto T, Nakai K, Matsumura A. Boron neutron capture therapy for glioblastoma. *Cancer Lett* 2008;262(2):143–52.
13. Zonta A, Prati U, Roveda L, Ferrari C, Zonta S, Clerici A, et al. Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. *J Phys Conf Ser* 2006;41(1):484.

14. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, et al. Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Locally Recurred Head-and-Neck Cancer: Final Analysis of a Phase I/II Trial. *Int J Radiat Oncol* 2012;82(1):e67–75.
15. Savolainen S, Kortensniemi M, Timonen M, Reijonen V, Kuusela L, Uusi-Simola J, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences. *Phys Med* 2013;29(3):233–48.
16. González SJ, Bonomi MR, Santa Cruz GA, Blaumann HR, Larrieu OAC, Menéndez P, et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):1101–5.
17. Menéndez PR, Roth BMC, Pereira MD, Casal MR, González SJ, Feld DB, et al. BNCT for skin melanoma in extremities: Updated Argentine clinical results. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7–8, Supplement):S50–3.
18. Suzuki M, Sakurai Y, Hagiwara S, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, et al. First Attempt of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(5):376–81.
19. Suzuki M, Endo K, Satoh H, Sakurai Y, Kumada H, Kimura H, et al. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radiother Oncol* 2008;88(2):192–5.
20. Suzuki M, Suzuki O, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Kinashi Y, et al. Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy (BNCT). *Int Cancer Conf J* 2012;1(4):235–8.
21. Wang LW, Wang SJ, Chu PY, Ho CY, Jiang SH, Liu YWH, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. *Appl Radiat Isot* 2011;69(12):1803–6.
22. Bisceglie E, Colangelo P, Colonna N, Santorelli P, Variale V. On the optimal energy of epithermal neutron beams for BNCT. *Phys Med Biol* 2000;45(1):49.
23. Podgorsak EB. *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer Science & Business Media; 2010.
24. X-5 Monte Carlo Team. MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Los Alamos National Laboratory; 2003.
25. Niita K, Sato T, Iwase H, Nose H, Nakashima H, Sihver L. PHITS—a particle and heavy ion transport code system. *Radiat Meas* 2006;41(9–10):1080–90.
26. Nigg DW, Wemple CA, Wessol DE, Wheeler FJ, Albright C, Cohen M, et al. SERA - An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT. 1999.
27. González SJ. NCTPlan, the new PC version of MacNCTPlan : improvements and verification of a BNCT treatment planning system. *Proc 10th Int Congr Neutron Capture Ther Cancer Ess Ger* 2002 [Internet] 2002 [cited 2014 Dec 24]; Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10019909280/>

28. Kumada H, Yamamoto K, Yamamoto T, Nakai K, Nakagawa Y, Kageji T, et al. Improvement of dose calculation accuracy for BNCT dosimetry by the multi-voxel method in JCDS. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):1045–50.
29. Li HS, Liu Y-WH, Lee CY, Lin TY, Hsu FY. Verification of the accuracy of BNCT treatment planning system THORplan. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7–8, Supplement):S122–5.
30. International Commission on Radiological Units and Measurements. Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. ICRU Rep 1992;46.
31. International Commission on Radiological Units and Measurements. Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection. ICRU Rep 2000;63.
32. Nakagawa T, Shibata K, Chiba S, Fukahori T, Nakajima Y, Kikuchi Y, et al. Japanese Evaluated Nuclear Data Library Version 3 Revision-2: JENDL-3.2. *J Nucl Sci Technol* 1995;32(12):1259–71.
33. US Department of Commerce N. NIST: X-Ray Mass Attenuation Coefficients [Internet]. 2014 [cited 2014 Jun 2];Available from: <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>
34. Kiger WS, J.R. Albritton, A.G. Hochberg, J.T. Goorley. Performance enhancements of MCNP4B, MCNP5, and MCNPX for Monte Carlo Radiotherapy Planning Calculations in Lattice Geometries.
35. Nigg DW, Wheeler FJ, Wessol DE, Capala J, Chadha M. Computational dosimetry and treatment planning for Boron Neutron Capture Therapy. *J Neurooncol* 1997;33(1-2):93–103.
36. Zamenhof R, Redmond II E, Solares G, Katz D, Riley K, Kiger S, et al. Monte Carlo-based treatment planning for boron neutron capture therapy using custom designed models automatically generated from CT data. *Int J Radiat Oncol* 1996;35(2):383–97.
37. Provenzano L, Farías RO, Longhino JM, Boggio EF, Herrera MS, Moijsecsiuck N, et al. A prospective study to assess the performance of the improved Boron Neutron Capture Therapy Facility in Argentina. *Appl Radiat Isot* 2014;88:171–6.
38. Gossio S, Carando DG, González SJ. A computational dosimetry tool for the study of tumor doses and skin toxicities in BNCT. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7–8, Supplement):S145–8.
39. González SJ, Carando DG, Cruz GAS, Zamenhof RG. Voxel model in BNCT treatment planning: performance analysis and improvements. *Phys Med Biol* 2005;50(3):441.
40. Kumada H, Yamamoto K, Matsumura A, Yamamoto T, Nakagawa Y. Development of JCDS, a computational dosimetry system at JAEA for boron neutron capture therapy. *J Phys Conf Ser* 2007;74(1):021010.

41. Lin T-Y, Liu Y-WH. Development and verification of THORplan—A BNCT treatment planning system for THOR. *Appl Radiat Isot* 2011;69(12):1878–81.
42. Kumada H, Saito K, Nakamura T, Sakae T, Sakurai H, Matsumura A, et al. Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model. *Appl Radiat Isot* 2011;69(12):1866–9.
43. Miller M, Quintana J, Ojeda J, Langan S, Thorp S, Pozzi E, et al. New irradiation facility for biomedical applications at the RA-3 reactor thermal column. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7–8, Supplement):S226–9.
44. Miller ME, Mariani LE, Gonçalves-Carralves MLS, Skumanic M, Thorp SI. Implantable self-powered detector for on-line determination of neutron flux in patients during NCT treatment. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):1033–7.
45. Bortolussi S, Pinto JM, Thorp SI, Farias RO, Soto MS, Szejnberg M, et al. Simulation of the neutron flux in the irradiation facility at RA-3 reactor. *Appl Radiat Isot* 2011;69(12):1924–7.
46. Marrale M, Longo A, Spanò M, Bartolotta A, D'Oca MC, Brai M. Sensitivity of Alanine Dosimeters with Gadolinium Exposed to 6 MV Photons at Clinical Doses. *Radiat Res* 2011;176(6):821–6.
47. Pauwels E, Cooman HD, Waroquier M, Hole EO, Sagstuen E. On the identity of the radiation-induced stable alanine radical. *Phys Chem Chem Phys* 2010;12(31):8733–6.
48. H P. Effect of alanine energy response and phantom material on depth dose measurements in ocular proton beams. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(6):579–86.
49. Schmitz T, Bassler N, Blaickner M, Ziegner M, Hsiao MC, Liu YH, et al. The alanine detector in BNCT dosimetry: Dose response in thermal and epithermal neutron fields. *Med Phys* 2015;42(1):400–11.
50. Ferrari M. Characterization fo the gamma dose componente in the BNCT irradiation facility and dosimetry for in vitro experiments at the TRIGA reactor in Pavia. 2013;
51. Finkel RA, Bentley JL. Quad trees a data structure for retrieval on composite keys. *Acta Inform* 1974;4(1):1–9.
52. Segars WP, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J, Tsui BMW. 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Med Phys* 2010;37(9):4902–15.
53. Tricubic interpolation [Internet]. Wikipedia Free Encycl.2014 [cited 2014 Nov 19].
54. Bilinear interpolation [Internet]. Wikipedia Free Encycl.2014 [cited 2014 Nov 19].
55. Scattered data interpolation - MATLAB [Internet]. [cited 2015 Jun 13];Available from: <http://www.mathworks.com/help/matlab/ref/scatteredinterpolant-class.html>

56. Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger 3rd WS, Riley KJ, Binns PJ, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2012;7(146):1–21.
57. Bortolussi S, Bakeine JG, Ballarini F, Bruschi P, Gadan MA, Protti N, et al. Boron uptake measurements in a rat model for Boron Neutron Capture Therapy of lung tumours. *Appl Radiat Isot* 2011;69(2):394–8.
58. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1999;24(1):31–7.
59. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
60. González SJ, Cruz GAS. The Photon-Isoeffective Dose in Boron Neutron Capture Therapy. *Radiat Res* 2012;178(6):609–21.
61. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2008;70(3):847–52.
62. Fritz P, Kraus H-J, Muhlneckel W, Hammer U, Dolken W, Engel-Riedel W, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat Oncol* 2006;1(30):717X – 1.
63. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3290–6.
64. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010;68(1):72–7.
65. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, Ohashi T, Oku Y, Takeda T, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer at a Dose of 50 Gy Total in Five Fractions to the Periphery of the Planning Target Volume Calculated Using a Superposition Algorithm. *Int J Radiat Oncol* 2009;73(2):442–8.
66. Pinelli T, Zonta A, Altieri S, Barni S, Braghieri A, Pedroni P, et al. TAOOrMINA: from the first idea to the application to the human liver. *Res Dev Neutron Capture Ther* Se 8-13 2002 Ess Ger Moduzzi Ed 2002;1065–72.
67. McMillen IC. The sheep-an ideal model for biomedical research? *ANZCCART News* 2001;14(2):1–4.
68. Meeusen EN, Snibson KJ, Hirst SJ, Bischof RJ. Sheep as a model species for the study and treatment of human asthma and other respiratory diseases. *Drug Discov Today Dis Models* 2009;6(4):101–6.

69. The Roslin Institute (University of Edinburgh) - Dr David Collie [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 11]; Available from: <http://www.roslin.ed.ac.uk/david-collie/gene-therapy-for-cystic-fibrosis/>
70. Moreno Sierra, J., Jiménez Penick, F.J., Redondo González, E., Bocardo Fajardo, G., Silmi Moyano, A., Resel Estevez, L. Conservación de órganos. Clínica Urológica de la Complutense. Servicio de Publicaciones UCM, Madrid; 1999.
71. Yoshino K, Suzuki A, Mori Y, Kakihana H, Honda C, Y M, et al. Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft A1* 1988;165(2-3):127–9.
72. Molinari AJ. Captura neutrónica en boro (BNCT) para el tratamiento del cáncer bucal: desarrollo de nuevas modalidades de BNCT, evaluación de su radiobiología, eficacia terapéutica y potencial radiotoxicidad en un modelo de hámster, 2013, PhD Thesis.
73. Kiger WS, Palmer MR, Riley KJ, Zamenhof RG, Busse PM. A Pharmacokinetic Model for the Concentration of 10B in Blood after Boronophenylalanine-Fructose Administration in Humans. *Radiat Res* 2001;155(4):611–8.
74. Chuang CF-Y. Experimental evaluation and mathematical modeling of the pharmacokinetics of boronophenylalanine-fructose (BPA-f) in murine tumor models PhD. Thesis, 1999; Available from: <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/85315>
75. William Steadman Kiger, III. Developments in Micro- and Macro-Dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy. 2000; PhD. Thesis.
76. Farías RO, Bortolussi S, Menéndez PR, González SJ. Exploring Boron Neutron Capture Therapy for non-small cell lung cancer. *Phys Med* 2014 Dec;30(8):888-97
77. Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Maruhashi A, et al. Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. *Int J Radiat Oncol* 2006;66(5):1584–9.
78. Busse PM, Harling OK, Palmer MR, Kiger WS, Kaplan J, Kaplan I, et al. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease. *J Neurooncol* 2003;62(1-2):111–21.
79. Liberman SJ, Dagrosa A, Jiménez Rebagliati RA, Bonomi MR, Roth BM, Turjanski L, et al. Biodistribution studies of boronophenylalanine–fructose in melanoma and brain tumor patients in Argentina. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):1095–100.
80. Kulvik ME, Vähätalo JK, Benczik J, Snellman M, Laakso J, Hermans R, et al. Boron biodistribution in Beagles after intravenous infusion of 4-dihydroxyborylphenylalanine–fructose complex. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):975–9.
81. Trivillin VA, Garabalino MA, Colombo LL, González SJ, Farías RO, Monti Hughes A, et al. Biodistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or

- decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases. *Appl Radiat Isot* 2014;88:94–8.
82. Putz R, Pabst R, Putz R. Atlas de anatomía humana. Ed. Médica Panamericana; 2006.
83. Humana F, Alberto B, Houssay, Horacio E, Cingolani y col. El Ateneo. 7ma edición. 2.000. Págs.: 883-892.(3) Tratado de Fisiología Médica. Arthur C Guyton John E Hall Interam-McGraw-Hill 2:708–19.
84. Gadan M, Crawley V, Thorp S, Miller M. Preliminary liver dose estimation in the new facility for biomedical applications at the RA-3 reactor. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7–8, Supplement):S206–9.
85. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
86. Navarria P, De Rose F, Ascolese AM. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Rep Pract Oncol Radiother* [Internet] 2015 [cited 2015 Mar 11];Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136714001849>
87. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75(1):77–81.
88. Suryanto A, Herlambang K, Rachmatullah P. Comparison of tumor density by CT scan based on histologic type in lung cancer patients. *Acta Medica Indones* 2004;37(4):195–8.
89. Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD, Fryer CJH. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: A re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int J Radiat Oncol* 1981;7(4):461–7.
90. Kiger JL, Kiger WS, Riley KJ, Binns PJ, Patel H, Hopewell JW, et al. Functional and Histological Changes in Rat Lung after Boron Neutron Capture Therapy. *Radiat Res* 2008;170(1):60–9.
91. Goorley JT, Kiger WS, Zamenhof RG. Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models. *Med Phys* 2002;29(2):145–56.
92. Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, Kondo N, et al. Dose estimation for internal organs during boron neutron capture therapy for body-trunk tumors. *Appl Radiat Isot* 2014; 88:43–5.
93. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, Baldelli AM, Cassoni AM. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002;13(1): 23–30.
94. Bortolussi S, Altieri S, Protti N, Stella S, Ballarini F, Bruschi P, et al. 10B measurement by alpha spectrometry and 10B imaging by neutron autoradiography as

a contribution to the understanding of BNCT radiobiology in oral cancer and liver metastases animal models. Buenos Aires, Argentina: 2010. 25–34.

95. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8):4078–101.
96. Kiger WS, Sakamoto S, Harling OK. Neutronic design of a fission converter-based epithermal neutron beam for neutron capture therapy. *Nucl Sci Eng* 1999; 131(1):1–22.
97. Capoulat ME, Minsky DM, Kreiner AJ. Computational assessment of deep-seated tumor treatment capability of the $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$ reaction for accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy (AB-BNCT). *Phys Med* 2014; 30(2):133–46.
98. Ong CL, Palma D, Verbakel WFAR, Slotman BJ, Senan S. Treatment of large stage I–II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): Planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 2010; 97(3):431–6.
99. Maria Silvia Herrera. Simulación computacional de la producción de flujos neutrónicos y planificación de tratamiento para la Terapia por Captura Neutrónica en Boro con aceleradores. 2014;

