

**ANALISIS EFEKTIVITAS BPA DAN BSH SEBAGAI AGEN  
BORON PADA BNCT KANKER KOLOREKTAL  
MENGUNAKAN PHITS VERSI 3.35**

**TUGAS AKHIR**

Untuk memenuhi syarat memperoleh derajat Sarjana S1

Program Studi Fisika



Diajukan oleh:

Muhammad Taqiuddin Fajrus Shobakh

21106020011

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

**PROGRAM STUDI FISIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA**

**2026**



## PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1826/Un.02/DST/PP.00.9/08/2026

Tugas Akhir dengan judul : Analisis Efektivitas BPA dan BSH sebagai Agen Boron pada BNCT Kanker Kolorektal menggunakan PHITS versi 3.35

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : MUHAMMAD TAQI UDDIN FAJRUS SHOBACH  
Nomor Induk Mahasiswa : 21106020011  
Telah diujikan pada : Rabu, 15 Juli 2026  
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

### TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang

Anis Yuniati, S.Si., M.Si., Ph.D.  
SIGNED

Valid ID: 6a7bc9ba12726



Penguji I

Dr. Nita Handayani, S.Si, M.Si  
SIGNED

Valid ID: 6a7ac99a4456e



Penguji II

Asih Melati, S.Si., M.Sc., Ph.D.  
SIGNED

Valid ID: 6a7bc91e5c587



Yogyakarta, 15 Juli 2026  
UIN Sunan Kalijaga  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.  
SIGNED

Valid ID: 6a7d30a73e94e

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Taquiuddin Fajrus Shobakah

NIM : 21106020011

Program Studi : Fisika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul "Analisis Efektivitas BPA dan BSH Sebagai Agen Boron pada BNCT Kanker Kolorektal Menggunakan PHITS versi 3.35" merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 1 Juli 2026

Penulis



Muhammad Taquiuddin Fajrus Shobakh

NIM. 21106020011

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA



## SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi

Lamp : -

Kepada  
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta  
di Yogyakarta

*Assalamu 'alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Muhammad Taquiuddin Fajrus Shobakh  
NIM : 21106020011  
Judul Skripsi : Analisis Efektivitas BPA dan BSH Sebagai Agen Boron pada BNCT Kanker Kolorektal Menggunakan PHITS versi 3.35

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Fisika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam bidang Fisika.

Dengan ini kami berharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

*Wassalamu 'alaikum wr. wb.*

Pembimbing II

Fajar Arianto, S.Si., M.Si.

NIP. 19860801 202104 1 001

Yogyakarta, 1 Juli 2026

Pembimbing I

Anis Yuniati, S.Si., M.Si., Ph.D.

NIP. 19830614 200901 02 009

# ANALISIS EFEKTIVITAS BPA DAN BSH SEBAGAI AGEN BORON PADA BNCT KANKER KOLOREKTAL MENGGUNAKAN PHITS VERSI

3.35

**Muhammad Taquiuddin Fajrus Shobakh**

**21106020011**

## INTISARI

Kanker kolorektal merupakan kasus kanker dengan angka kejadian tertinggi ke-3 di Indonesia pada tahun 2024. Metode terapi konvensional untuk pengobatan kanker memiliki keterbatasan pada keamanan organ beresiko (OAR), sehingga dikembangkan metode terapi yang lebih efektif seperti BNCT. Penelitian ini bertujuan membuat desain geometri kanker, OAR, dan BSA, serta menganalisis efektivitas dua agen pembawa boron, yaitu BPA dan BSH pada terapi BNCT untuk kanker kolorektal. Metode yang digunakan berbasis komputasi Monte Carlo menggunakan PHITS versi 3.35. Geometri organ berdasarkan phantom matematis ORNL, material organ mengikuti ICRP 145, sumber neutron 30 MeV berasal dari reaktor nuklir milik *Kyoto University Research Reactor* (KUR), serta variasi konsentrasi boron sebesar 50-150  $\mu\text{g/g}$  jaringan kanker. Hasil penelitian menunjukkan bahwa laju dosis total tumor meningkat secara linier terhadap konsentrasi boron. BPA menghasilkan laju dosis total sebesar  $2,22 \times 10^{-2}$  -  $6,21 \times 10^{-2}$  Gy/s dan BSH menghasilkan laju dosis total sebesar  $8,04 \times 10^{-3}$  -  $2,06 \times 10^{-2}$  Gy/s. Waktu iradiasi BPA berkisar 13-38 menit, sedangkan BSH berkisar 40-104 menit. Dosis ekuivalen OAR pada BPA berada di bawah batas aman pada seluruh organ, sedangkan BSH melampaui batas aman pada kandung kemih, sehingga BPA terbukti lebih efektif dan lebih aman dibandingkan BSH sebagai agen pembawa boron pada terapi BNCT kanker kolorektal.

**Kata Kunci:** BNCT, BPA, BSH, PHITS, kanker kolorektal

# ***ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF BPA AND BSH AS BORON AGENTS IN COLORECTAL CANCER BNCT USING PHITS VERSION 3.35***

**Muhammad Taqiuddin Fajrus Shobakh**

**21106020011**

## ***ABSTRACT***

*Colorectal cancer was the third most frequently diagnosed cancer in Indonesia in 2024. Conventional cancer treatment modalities have limitations in protecting organs at risk (OARs) from radiation exposure, thereby encouraging the development of more effective therapeutic approaches such as Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). This study aimed to develop the geometric models of colorectal cancer, OARs, and the Beam Shaping Assembly (BSA), as well as to evaluate the effectiveness of two boron delivery agents, boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH), in BNCT for colorectal cancer. A Monte Carlo simulation approach was employed using PHITS version 3.35. The organ geometry was based on the ORNL mathematical phantom, while the organ material compositions followed ICRP Publication 145. A 30 MeV neutron source from the Kyoto University Research Reactor (KUR) was used, and boron concentrations ranging from 50 to 150  $\mu\text{g/g}$  of tumor tissue were investigated. The simulation results showed that the total tumor dose rate increased linearly with increasing boron concentration. BPA produced total dose rates ranging from  $2.22 \times 10^{-2}$  to  $6.21 \times 10^{-2}$  Gy/s, whereas BSH produced total dose rates ranging from  $8.04 \times 10^{-3}$  to  $2.06 \times 10^{-2}$  Gy/s. The irradiation time for BPA ranged from 13 to 38 minutes, while that for BSH ranged from 40 to 104 minutes. The equivalent doses delivered to the OARs remained below the safety limits for all organs in the BPA simulations. In contrast, the equivalent dose to the urinary bladder exceeded the safety limit in the BSH simulations. These findings demonstrate that BPA is more effective and safer than BSH as a boron delivery agent for BNCT in the treatment of colorectal cancer.*

**Keywords:** BNCT, BPA, BSH, PHITS, colorectal cancer

## MOTTO

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ وَمَنْ يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ إِنَّ اللَّهَ  
بُلِغُ أَمْرِهِ قَدْ جَعَلَ اللَّهُ لِكُلِّ شَيْءٍ قَدْرًا

(QS. At-Thalaq: 2-3)

“Obat e ati iku Qur’an, dadi lek atine loro balekno nang Qur’an, woco o seng  
akeh ben penyakit e ilang”

(Bunyai Hj. Siti Rohmah Marzuki)

“Semua orang memiliki gilirannya masing-masing, bersabar dan tunggulah! Itu  
akan datang dengan sendirinya. Maksudku, giliranmu..”

(Gol D. Roger. OP 849:18.35)

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Tugas Akhir ini penulis persembahkan untuk kedua orang tua, serta keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis hingga saat ini. Terima kasih atas doa yang tak pernah terhenti, serta setiap pengorbanan dan lelah yang tak terhitung jumlahnya. Tugas akhir ini menjadi ungkapan rasa syukur penulis atas doa, kasih sayang, dan pengorbanan yang tiada batas. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat.



## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadirat Allah SWT. yang tidak pernah berhenti memberikan karunia dan hidayah sehingga dengan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul “Analisis Efektivitas BPA dan BSH Sebagai Agen Boron Pada BNCT Kanker Kolorektal Menggunakan PHITS Versi 3.35” dengan segala kemudahan-Nya. Sholawat serta salam tak lupa tercurahkan kepada nabi besar kita, Nabi Muhammad SAW. beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya di yaumul akhir. Keberhasilan dalam penyusunan tugas akhir ini tidak lepas dari segala bentuk semangat dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir.
2. Ibuk, Abi, Pakde Han, Mas Kamil, Mbak Luluk dan seluruh keluarga tercinta yang tanpa henti memberi dukungan, do'a serta kasih sayang.
3. Bapak Prof. Noorhaidi Hasan, S.Ag., M.A., M.Phil., Ph.D. selaku Rektor UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
4. Ibu Dr. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
5. Ibu Dr. Widayanti, S.Si., M.Si. selaku Kepala Program Studi Fisika. Semoga diberikan kesehatan dan kekuatan dalam menjalankan amanah.
6. Bapak Frida Agung Rakhmadi, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa memberi arahan dan masukan selama penulis menempuh pendidikan ini.
7. Ibu Anis Yuniati, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dosen Pembimbing I yang bersedia membimbing penulis dalam tugas akhir ini dengan sangat sabar dan penuh kasih sayang. Sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.

8. Bapak Fajar Arianto, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing II yang senantiasa memberikan masukan, arahan, dan nasihat dalam proses pengambilan dan pengolahan data sampai terselesaikannya tugas akhir ini.
9. Bapak dan Ibu Dosen Program Studi Fisika yang telah membagikan ilmunya dan terus memberi semangat.
10. Teman-teman Fisika Angkatan 2021, khususnya teman-teman Party Ambyar dan Andini yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka selama menempuh pendidikan. Serta saling memberikan dukungan dan kekuatan satu sama lain.
11. Serta semua pihak yang memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan tugas akhir ini yang tidak disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu diharapkan kritik dan saran dengan terbuka. Penulis berharap adanya tugas akhir ini dapat menambah inspirasi sekaligus wawasan bagi para pembaca. Aamiin. Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

Yogyakarta, 06 Juni 2026

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                    |             |
|----------------------------------------------------|-------------|
| <b>SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....</b>      | <b>i</b>    |
| <b>SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR .....</b> | <b>ii</b>   |
| <b>INTISARI .....</b>                              | <b>iii</b>  |
| <b><i>ABSTRACT</i> .....</b>                       | <b>iv</b>   |
| <b>MOTTO .....</b>                                 | <b>v</b>    |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>                   | <b>vi</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                         | <b>vii</b>  |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                             | <b>ix</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                         | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                          | <b>xiii</b> |
| <b>GLOSARIUM.....</b>                              | <b>xiv</b>  |
| <b>BAB I    PENDAHULUAN.....</b>                   | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang .....                           | 1           |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                          | 10          |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                         | 10          |
| 1.4 Batasan Penelitian .....                       | 11          |
| 1.5 Manfaat penelitian.....                        | 11          |
| <b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....</b>            | <b>13</b>   |
| 2.1 Studi Pustaka.....                             | 13          |
| 2.2 Landasan Teori .....                           | 18          |
| 2.2.1 Kanker Kolorektal.....                       | 18          |
| 2.2.2 BNCT .....                                   | 26          |
| 2.2.3 Agen Pembawa Boron.....                      | 31          |

|                                                                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.4 Interaksi Neutron Dengan Materi .....                                                                                   | 35        |
| 2.2.5 Siklotron.....                                                                                                          | 36        |
| 2.2.6 Dosimetri.....                                                                                                          | 39        |
| 2.2.7 PHITS.....                                                                                                              | 45        |
| 2.2.8 Nilai-nilai islam dalam penelitian dan terapi BNCT.....                                                                 | 47        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>                                                                                        | <b>49</b> |
| 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....                                                                                          | 49        |
| 3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....                                                                                           | 49        |
| 3.2.1 Perangkat Keras .....                                                                                                   | 49        |
| 3.2.2 Perangkat Lunak.....                                                                                                    | 49        |
| 3.2.3 Bahan .....                                                                                                             | 50        |
| 3.3 Tahapan Penelitian .....                                                                                                  | 50        |
| 3.3.1 Studi Pustaka.....                                                                                                      | 52        |
| 3.3.2 Proses Instalasi .....                                                                                                  | 53        |
| 3.3.3 Pembuatan Geometri Kanker Kolorektal Kiri dan <i>Organ At Risk</i> (OAR) serta <i>Beam Shaping Assembly</i> (BSA) ..... | 53        |
| 3.3.4 Validasi Geometri.....                                                                                                  | 54        |
| 3.3.5 Pembuatan <i>input Tally</i> .....                                                                                      | 55        |
| 3.3.6 <i>Running</i> PHITS .....                                                                                              | 55        |
| 3.3.7 <i>Output Tally</i> .....                                                                                               | 56        |
| 3.3.8 Analisis Output Simulasi.....                                                                                           | 56        |
| 3.4 Metode Analisa Data .....                                                                                                 | 57        |
| 3.4.1 Analisis Geometri Kanker Kolorektal, OAR, dan BSA.....                                                                  | 57        |
| 3.4.2 Menghitung Laju Dosis Total.....                                                                                        | 57        |
| 3.4.3 Analisis Pengaruh Konsentrasi Boron terhadap Laju Dosis Total .....                                                     | 58        |

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4.4 Analisis Efektivitas Agen Boron (BPA dan BSH).....           | 58        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                           | <b>60</b> |
| 4.1 Hasil Penelitian .....                                         | 60        |
| 4.1.1 Geometri Organ dan <i>Beam Shaping Assembly</i> (BSA) .....  | 60        |
| 4.1.2 Laju Dosis Total .....                                       | 62        |
| 4.1.3 Waktu Iradiasi .....                                         | 65        |
| 4.1.4 Efektivitas Agen Boron .....                                 | 66        |
| 4.2 Pembahasan.....                                                | 68        |
| 4.2.1 Geometri Organ dan <i>Beam Shaping Assembly</i> (BSA) .....  | 68        |
| 4.2.2 Pengaruh Konsentrasi Boron terhadap Laju Dosis Total .....   | 71        |
| 4.2.3 Waktu Iradiasi Efektif .....                                 | 72        |
| 4.2.4 Efektivitas Agen Boron .....                                 | 73        |
| 4.3 Integrasi-interkoneksi.....                                    | 76        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                            | <b>78</b> |
| 5.1 Kesimpulan .....                                               | 78        |
| 5.2 Saran.....                                                     | 79        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                                         | <b>81</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                               | <b>87</b> |
| Lampiran I. Material Penyusun Geometri <i>Phantom</i> dan BSA..... | 87        |
| Lampiran II. Laju Dosis Total .....                                | 87        |
| Lampiran III. Waktu Iradiasi dan Dosis Ekuivalen.....              | 91        |
| Lampiran IV. Kode Input PHITS .....                                | 92        |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gambar 1.1</b> Data Kanker di Indonesia (Globocan, 2022) .....                                                      | 1  |
| <b>Gambar 2.1</b> Ilustrasi kanker kolorektal (MedicineNet, 2010).....                                                 | 20 |
| <b>Gambar 2.2</b> Contoh kanker kolorektal (Alomedika) .....                                                           | 21 |
| <b>Gambar 2.3</b> Konsep volume dalam radioterapi oleh ICRU No. 50 (ICRU, 1993)<br>.....                               | 25 |
| <b>Gambar 2.4</b> Mekanisme BNCT (Hughes, Hu, 2023) .....                                                              | 28 |
| <b>Gambar 2.5</b> Skema terapi BNCT berbasis akselerator siklotron (Dziura dkk, 2023)<br>.....                         | 30 |
| <b>Gambar 2.6</b> Struktur kimia dari (A) BPA dan (B) BSH (Jyothi dan Kommineni,<br>2024) .....                        | 35 |
| <b>Gambar 2.7</b> Ilustrasi prinsip kerja siklotron (Hidayat dkk, 2019).....                                           | 38 |
| <b>Gambar 2. 8</b> <i>Organ at risk</i> pada kanker rektum .....                                                       | 44 |
| <b>Gambar 3.1</b> Tahapan penelitian.....                                                                              | 51 |
| <b>Gambar 3. 2</b> (Lanjutan) .....                                                                                    | 52 |
| <b>Gambar 4.1</b> Geometri kanker dan OAR dalam 2D (a) dan 3D (b).....                                                 | 61 |
| <b>Gambar 4.2</b> Desain BSA dalam 2D (a) dan 3D (b) .....                                                             | 62 |
| <b>Gambar 4.3</b> Grafik hubungan konsentrasi boron terhadap laju dosis total tumor<br>menggunakan BPA.....            | 63 |
| <b>Gambar 4.4</b> Grafik hubungan konsentrasi boron terhadap laju dosis total tumor<br>menggunakan BSH .....           | 64 |
| <b>Gambar 4.5</b> Dosis Ekuivalen BPA pada OAR.....                                                                    | 65 |
| <b>Gambar 4.6</b> Dosis Ekuivalen BSH pada OAR .....                                                                   | 65 |
| <b>Gambar 4.7</b> Perbandingan laju dosis total kedua agen boron.....                                                  | 67 |
| <b>Gambar 4.8</b> Perbandingan watu iradiasi efektif kedua agen boron .....                                            | 67 |
| <b>Gambar 4.9</b> Perbandingan dosis ekuivalen kedua agen boron .....                                                  | 68 |
| <b>Gambar 4.10</b> Hasil citra MRI pada pasien kanker rektum dari sisi samping (a) dan<br>depan (b) (panah merah)..... | 69 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabel 1.1</b> Data penderita kanker kolorektal di RS Bethesda Yogyakarta (Supono dkk, 2023)..... | 2  |
| <b>Tabel 2.1</b> Referensi penelitian terdahulu .....                                               | 17 |
| <b>Tabel 2.2</b> Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Sistem TNM (AJCC/UICC, edisi ke-8) .....     | 23 |
| <b>Tabel 2.3</b> Rekomendasi berkas neutron oleh IAEA(Li dk, 2021) .....                            | 30 |
| <b>Tabel 2.4</b> Perdaan BPA dan BSH (Barth dkk, 2021) .....                                        | 34 |
| <b>Tabel 2.5</b> Faktor bobot radiasi (Li dkk, 2021; Hiratsuka dkk, 2019) .....                     | 41 |
| <b>Tabel 2.6</b> Beberapa section dalam PHITS (PHITS User's Manual Ver 3.35, 2025) .....            | 47 |
| <b>Tabel 3.1</b> Spesifikasi yang digunakan dalam penelitian.....                                   | 49 |
| <b>Tabel 3.2</b> Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian .....                              | 49 |
| <b>Tabel 3.3</b> Bahan yang digunakan dalam penelitian .....                                        | 50 |
| <b>Tabel 4.1</b> Laju dosis total jaringan kanker kolorektal menggunakan BPA.....                   | 63 |
| <b>Tabel 4.2</b> Laju dosis total jaringan kanker kolorektal menggunakan BSH .....                  | 64 |
| <b>Tabel 4.3</b> Waktu iradiasi efektif BPA dan BSH pada setiap konsentrasi boron....               | 66 |
| <b>Tabel 4.4</b> Dosis ekuivalen kedua agen boron pada OAR dan batas toleransi OAR .....            | 75 |

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## GLOSARIUM

- ABNS** : *Accelerator-Based Neutron Source*; sumber neutron berbasis akselerator partikel.
- AB-BNCT** : *Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy*; BNCT yang menggunakan akselerator (bukan reaktor nuklir) sebagai sumber neutron.
- AJCC** : *American Joint Committee on Cancer*; lembaga yang mengembangkan sistem stadium kanker TNM.
- ALARA** : *As Low As Reasonably Achievable*; prinsip proteksi radiasi yang menekankan agar paparan radiasi dijaga serendah mungkin.
- BAPETEN** : Badan Pengawas Tenaga Nuklir; lembaga pemerintah Indonesia yang mengatur keselamatan dan proteksi radiasi nuklir.
- BCG** : *Bacillus Calmette-Guérin*; vaksin yang juga digunakan sebagai agen imunoterapi pada penelitian kanker.
- BNCT** : *Boron Neutron Capture Therapy*; metode terapi kanker yang memanfaatkan reaksi tangkapan neutron oleh boron-10.
- BPA** : *Boronophenylalanine*; senyawa pembawa boron yang masuk ke sel kanker melalui transporter LAT-1.
- BPOM** : Badan Pengawas Obat dan Makanan; lembaga pemerintah yang mengawasi keamanan obat dan makanan di Indonesia.
- BSA** : *Beam Shaping Assembly*; sistem pembentuk berkas neutron yang terdiri dari moderator, filter, kolimator, dan reflektor.
- BSH** : *Sodium Borocaptate*; senyawa pembawa boron yang berdistribusi secara ekstraseluler.
- CA 19-9** : *Carbohydrate Antigen 19-9*; salah satu penanda tumor (tumor marker) untuk kanker gastrointestinal.
- CBE** : *Compound Biological Effectiveness*; faktor pembobotan biologis dari senyawa boron yang digunakan dalam BNCT.
- CEA** : *Carcinoembryonic Antigen*; penanda tumor yang umum digunakan dalam diagnosis kanker kolorektal.

|              |                                                                                                                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CT</b>    | : <i>Computed Tomography</i> ; teknik pencitraan medis menggunakan sinar-X yang diproses secara komputasi.                                          |
| <b>CTV</b>   | : <i>Clinical Target Volume</i> ; volume target klinis yang mencakup GTV beserta area yang berpotensi mengandung sel kanker mikroskopik.            |
| <b>DNA</b>   | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; molekul pembawa informasi genetik pada sel.                                                                        |
| <b>EGFR</b>  | : <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; reseptor protein yang menjadi target terapi pada beberapa jenis kanker.                                 |
| <b>GTV</b>   | : <i>Gross Tumor Volume</i> ; volume tumor yang dapat diidentifikasi secara klinis maupun melalui pencitraan medis.                                 |
| <b>IAEA</b>  | : <i>International Atomic Energy Agency</i> ; badan tenaga atom internasional yang menetapkan standar keselamatan nuklir.                           |
| <b>ICRP</b>  | : <i>International Commission on Radiological Protection</i> ; komisi internasional yang menetapkan standar proteksi radiologis.                    |
| <b>ICRU</b>  | : <i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i> ; komisi internasional yang menetapkan standar satuan dan pengukuran radiasi. |
| <b>IMT</b>   | : Indeks Massa Tubuh; ukuran status gizi berdasarkan berat dan tinggi badan.                                                                        |
| <b>JAEA</b>  | : <i>Japan Atomic Energy Agency</i> ; lembaga tenaga atom Jepang yang mengembangkan perangkat lunak PHITS.                                          |
| <b>KUR</b>   | : <i>Kyoto University Research Reactor</i> ; reaktor riset milik Universitas Kyoto yang digunakan sebagai sumber neutron BNCT.                      |
| <b>LAT-1</b> | : <i>L-type Amino Acid Transporter 1</i> ; protein transporter yang membawa BPA masuk ke dalam sel kanker.                                          |
| <b>mCRC</b>  | : <i>metastatic Colorectal Cancer</i> ; kanker kolorektal yang telah bermetastasis.                                                                 |
| <b>MRI</b>   | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; teknik pencitraan medis menggunakan medan magnet dan gelombang radio.                                         |
| <b>NCCN</b>  | : <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; organisasi yang menerbitkan panduan praktik klinis kanker.                                         |

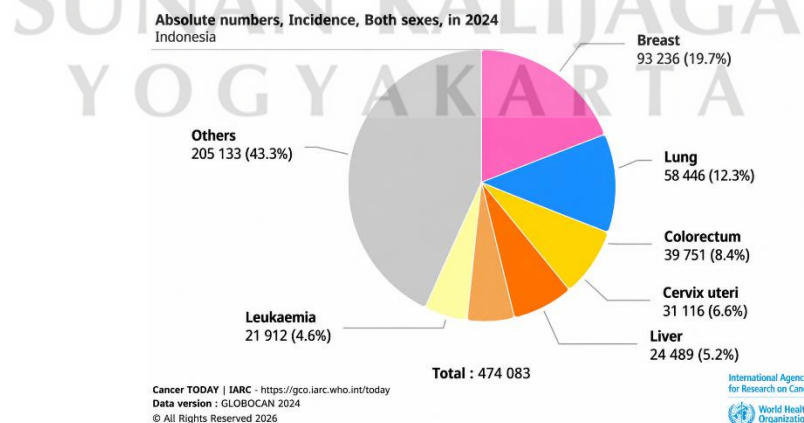
|              |                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OAR</b>   | : <i>Organ at Risk</i> ; organ sehat di sekitar volume target yang berpotensi terpapar radiasi dan memiliki batas dosis toleransi.                 |
| <b>ORNL</b>  | : <i>Oak Ridge National Laboratory</i> ; laboratorium nasional Amerika Serikat yang mengembangkan model phantom tubuh manusia standar.             |
| <b>PET</b>   | : <i>Positron Emission Tomography</i> ; teknik pencitraan medis fungsional menggunakan radioisotop pemancar positron.                              |
| <b>PHITS</b> | : <i>Particle and Heavy Ion Transport code System</i> ; perangkat lunak simulasi Monte Carlo untuk transportasi partikel dan ion berat.            |
| <b>PTV</b>   | : <i>Planning Target Volume</i> ; volume target yang diperluas dari CTV dengan margin untuk mengakomodasi ketidakpastian geometris.                |
| <b>RAS</b>   | : <i>Rat Sarcoma</i> ; gen yang statusnya (wild-type/mutan) memengaruhi respons terapi kanker kolorektal.                                          |
| <b>RTOG</b>  | : <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> ; kelompok kerja yang menetapkan pedoman klinis radioterapi.                                             |
| <b>T/N</b>   | : <i>Tumor to Normal tissue dose ratio</i> ; rasio dosis yang diterima jaringan tumor terhadap jaringan sehat, indikator selektivitas terapi.      |
| <b>TNM</b>   | : <i>Tumor, Node, Metastasis</i> ; sistem klasifikasi stadium kanker berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis. |
| <b>TPS</b>   | : <i>Treatment Planning System</i> ; sistem perencanaan terapi radiasi yang menentukan distribusi dosis secara presisi.                            |
| <b>UICC</b>  | : <i>Union for International Cancer Control</i> ; organisasi internasional pengendalian kanker yang turut mengembangkan sistem TNM.                |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi; teknik pencitraan medis menggunakan gelombang ultrasonik.                                                                        |
| <b>VRML</b>  | : <i>Virtual Reality Modeling Language</i> ; format berkas untuk visualisasi tiga dimensi yang digunakan dalam output PHITS.                       |
| <b>WHO</b>   | : <i>World Health Organization</i> ; organisasi kesehatan dunia di bawah PBB.                                                                      |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan angka kejadian dan kematian tertinggi di dunia. Menurut laporan *Global Cancer Statistics* tahun 2024, insiden kanker global terus meningkat akibat perubahan gaya hidup, faktor genetik, dan paparan lingkungan yang bersifat karsinogenik (Sung dkk, 2024). Di Indonesia sendiri, kanker menjadi ancaman serius bagi kesehatan masyarakat, dengan prevalensi yang tinggi di berbagai kelompok usia (Kemenkes RI, 2022). Salah satu jenis kanker yang menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus secara signifikan adalah kanker kolorektal. Kanker kolorektal menempati urutan ketiga sebagai jenis kanker yang paling banyak diderita secara global, dan menempati urutan kedua dalam hal angka kematian. Sedangkan di Indonesia, jumlah kasus baru kanker kolorektal sebesar 8,4% (39.751) dari total seluruh kasus baru kanker seperti yang tertera pada gambar 1.1 (Globocan, 2024).



**Gambar 1.1** Data Kanker di Indonesia (Globocan, 2024)

Salah satu provinsi dengan kenaikan kasus kanker yang signifikan adalah Daerah Istimewa Yogyakarta. Kasus kanker di RS Bethesda Yogyakarta didapatkan penderita kanker kolorektal paling banyak berjenis kelamin laki-laki (63,6%). Kanker kolorektal paling banyak terjadi pada bagian kiri (90,9%) dibandingkan kanan, kemungkinan karena pada sisi kiri memiliki morfologi yang polypoid sehingga lebih mudah dideteksi dengan kolonoskopi dibandingkan sisi kanan yang memiliki morfologi datar (Supono dkk, 2023). Tabel 1.1 menunjukkan data kanker kolorektal di RS Bethesda Yogyakarta periode tahun 2013-2021.

**Tabel 1.1** Data penderita kanker kolorektal di RS Bethesda Yogyakarta (Supono dkk, 2023)

| Variabel               | Frekuensi | Persentase (%) |       |
|------------------------|-----------|----------------|-------|
| Jenis Kelamin          |           |                |       |
| Laki-laki              | 49        | 63,6           |       |
| Perempuan              | 28        | 36,4           |       |
| Usia                   |           |                |       |
| Usia tua (>40 tahun)   | 72        | 93,5           |       |
| Usia muda (≤ 40 tahun) | 5         | 6,5            |       |
| Keluhan                |           |                |       |
| Perubahan pola BAB     | 66        | 72,53          |       |
| Darah pada tinja       | 23        | 25,27          |       |
| Penurunan BB           | 2         | 2,20           |       |
| Jenis Histopatologi    |           |                |       |
| Epitel                 | 71        | 92,2           |       |
| Mesenkimal             | 1         | 1,3            |       |
| Limforetikuler         | 1         | 1,3            |       |
| Neuroendokrin          | 3         | 3,9            |       |
| Mixed tumor            | 1         | 1,3            |       |
| Lokasi                 |           |                |       |
| Kiri                   | 70        | 90,9           |       |
| Kanan                  | 7         | 9,1            |       |
| Stadium                |           |                |       |
| Stadium 1              | 8         | 10,4           |       |
| Stadium 2              | 20        | 26             |       |
| Stadium 3              | 19        | 24,7           |       |
| Stadium 4              | 30        | 39             |       |
| Tata laksana           |           |                |       |
| Pembedahan             | Ya        | 65             | 84,42 |
|                        | Tidak     | 12             | 15,58 |
| Terapi adjuvan         | Tidak     | 30             | 38,96 |

**Tabel 1.1** (Lanjutan)

|                           |                             |    |       |
|---------------------------|-----------------------------|----|-------|
|                           | Kemoterapi                  | 43 | 55,84 |
|                           | Radioterapi                 | 1  | 1,3   |
|                           | Kemoterapi +<br>Radioterapi | 3  | 3,9   |
| <b>Kesintasan 2 tahun</b> |                             |    |       |
|                           | Ya                          | 16 | 20,8  |
|                           | Tidak                       | 61 | 79,2  |

Kanker kolorektal kiri yang meliputi kanker pada kolon desenden, kolon sigmoid, dan rektum, memiliki karakteristik klinis yang berbeda dibandingkan dengan kanker kolorektal kanan, baik dari segi patofisiologi, manifestasi klinis, hingga respon terapi (Yaeger dkk, 2018). Meskipun berbagai metode pengobatan telah dikembangkan, seperti pembedahan, kemoterapi, radioterapi, hingga terapi target, namun masing-masing metode masih memiliki keterbatasan, baik dari segi efektivitas, efek samping, maupun kualitas hidup pasien (Siegel dkk, 2020). Sebagai contoh, kemoterapi yang bersifat sistemik seringkali menyebabkan efek samping yang signifikan, sementara radioterapi konvensional memiliki keterbatasan dalam menargetkan tumor secara spesifik tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya (Delaney dkk, 2017).

Dalam upaya mengatasi keterbatasan tersebut, integrasi berbagai pendekatan interdisipliner, seperti biologi molekuler, teknologi radiasi canggih, dan teknik komputasi, menjadi penting untuk mengembangkan metode terapi yang lebih efektif dan selektif (Miyatake dkk, 2016). Salah satu metode yang sedang berkembang dan menawarkan keunggulan selektivitas tinggi adalah *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT). BNCT adalah metode pengobatan kanker yang bekerja berdasarkan prinsip dua komponen (binary), yaitu dengan menggabungkan dua

unsur (Boron dan Neutron) yang masing-masing tidak berbahaya secara mandiri, namun ketika dipadukan akan menghasilkan efek yang sangat mematikan bagi sel kanker. Prinsip dasar BNCT adalah pemberian senyawa pembawa boron-10 ( $^{10}\text{B}$ ) yang selektif terhadap sel tumor, diikuti dengan iradiasi menggunakan neutron energi rendah (thermal atau epithermal). Banyaknya boron-10 ( $^{10}\text{B}$ ) akan berpengaruh pada waktu iradiasi. Reaksi tangkapan neutron oleh inti  $^{10}\text{B}$  menghasilkan partikel alfa ( $^4\text{He}$ ) dan ion litium ( $^7\text{Li}$ ) yang memiliki lintasan sangat pendek ( $\sim 5\text{--}9\text{ }\mu\text{m}$ ), setara dengan diameter satu sel. Hal ini memungkinkan kerusakan DNA yang fatal pada sel tumor yang mengakumulasi  $^{10}\text{B}$ , tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya (Kageji dkk., 2022; Barth dkk, 2018). Dua senyawa pembawa boron yang paling umum digunakan dalam BNCT adalah *Boronophenylalanine* (BPA) dan Sodium Borocaptate (BSH). BPA merupakan analog dari asam amino fenilalanin dan masuk ke sel tumor melalui sistem transport aktif LAT-1, yang seringkali overekspresi pada sel kanker. Sebaliknya, BSH bersifat lebih pasif dan cenderung berdistribusi di ruang ekstraseluler (Yoshino dkk, 2020). Keunggulan BNCT terletak pada sifat selektivitas biologisnya, yang meminimalkan efek samping serta memungkinkan penanganan kanker kolorektal yang sulit ditangani, khususnya kasus rekurensi lokal di area pelvis yang berisiko tinggi bila ditangani dengan pembedahan ulang (Arima dkk., 2022). Dengan perkembangan sumber neutron berbasis akselerator menggantikan reaktor nuklir konvensional, BNCT kini menjadi semakin layak diimplementasikan secara klinis dalam pengobatan modern (Suzuki, 2021).

Pada awalnya, BNCT hanya dapat dilakukan di fasilitas yang memiliki reaktor nuklir karena kebutuhan akan fluks neutron termal atau epiterma yang cukup tinggi. Reaktor menyediakan spektrum neutron yang sesuai, namun keterbatasan aksesibilitas, izin keselamatan radiasi, serta ukuran dan biaya operasional yang besar menjadi kendala utama dalam implementasi klinis BNCT secara luas (Suzuki, 2021). Untuk mengatasi hal ini, dikembangkan sumber neutron berbasis akselerator (*Accelerator-Based Neutron Source/ABNS*) yang lebih kompak, dapat dipasang di rumah sakit, dan memiliki risiko radiasi yang lebih rendah. ABNS umumnya menggunakan reaksi nuklir seperti  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$  atau  ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$  yang dipicu oleh proton berenergi menengah (20–30 MeV) untuk menghasilkan neutron epiterma (Yoon dkk, 2019; Kumada dkk, 2020).

Salah satu sistem akselerator yang telah dikembangkan secara komersial adalah sistem BNCT berbasis siklotron. Akselerator siklotron berperan penting dalam pengembangan sumber neutron untuk BNCT karena kemampuannya menghasilkan berkas proton berenergi menengah secara kontinu dan stabil. Dalam sistem BNCT berbasis siklotron, proton dipercepat hingga energi tertentu dan diarahkan menuju target, seperti litium atau berilium, sehingga terjadi reaksi nuklir yang menghasilkan neutron dengan karakteristik yang sesuai untuk terapi. Penggunaan siklotron menawarkan keunggulan berupa desain yang relatif kompak, kendali energi berkas yang presisi, serta tingkat keselamatan operasional yang lebih tinggi, sehingga memungkinkan integrasi langsung ke fasilitas medis. Selain itu, kombinasi siklotron dengan sistem pembentuk berkas (*beam shaping assembly*) memungkinkan optimasi spektrum neutron agar dosis radiasi terfokus pada jaringan

target dan paparan terhadap organ sehat di sekitarnya dapat diminimalkan, menjadikan siklotron sebagai komponen kunci dalam pengembangan BNCT modern berbasis akselerator (Kumada dkk, 2020; Suzuki, 2021).

Perencanaan terapi atau *Treatment Planning System* (TPS) dalam BNCT memiliki peran krusial dalam menentukan distribusi dosis radiasi secara presisi agar target tumor (*Gross Tumor Volume* atau GTV), *Clinical Target Volume* (CTV), dan *Planning Target Volume* (PTV) mendapatkan dosis yang cukup letal, sementara jaringan normal dan organ vital di sekitarnya (*Organ at Risk/OAR*) tetap terlindungi. GTV merepresentasikan volume tumor yang dapat diidentifikasi secara nyata berdasarkan hasil pencitraan klinis seperti CT, MRI, atau PET, serta temuan klinis lainnya. CTV mencakup GTV beserta area di sekitarnya yang berpotensi mengandung penyebaran mikroskopik sel kanker, sehingga bertujuan untuk memastikan seluruh jaringan berisiko tercakup dalam terapi. Sementara itu, PTV merupakan perluasan dari CTV yang memperhitungkan ketidakpastian geometris, seperti pergerakan organ, variasi posisi pasien, dan toleransi sistem iradiasi, sehingga menjamin bahwa dosis yang direncanakan benar-benar diterima oleh CTV selama pelaksanaan terapi. Konsep GTV, CTV, dan PTV ini menjadi dasar penting dalam desain *treatment planning system* dan sangat relevan dalam simulasi BNCT berbasis Monte Carlo, karena ketepatan pendefinisian volume target berpengaruh langsung terhadap distribusi dosis dan evaluasi risiko pada *organ at risk* (ICRU, 1993; ICRU, 1999).

Sistem TPS BNCT modern mengintegrasikan pemodelan geometri 3D pasien berbasis citra CT/MRI, segmentasi tumor dan OAR, pemetaan distribusi

boron, serta simulasi penyebaran neutron dan interaksinya. Agar terapi BNCT optimal, TPS harus memenuhi kriteria bahwa rasio dosis antara tumor dan OAR (misalnya otak, usus, kandung kemih, kulit, dll.) lebih besar dari ambang klinis yang ditetapkan. Parameter penting seperti CBE (*Compound Biological Effectiveness*) juga diperhitungkan agar akurasi biologis tetap terjaga. TPS juga digunakan untuk mengevaluasi rencana iradiasi multiposisional, arah pancaran, dan waktu penyinaran. Dengan pendekatan ini, BNCT memungkinkan pengendalian tumor yang efektif meskipun berada di lokasi sensitif secara anatomi (Suzuki dkk, 2021).

Sebagai seorang muslim, upaya mencari metode pengobatan yang lebih selektif dan efektif sejalan dengan ajaran Islam yang mendorong umatnya untuk berikhtiar dan tidak berputus asa dari rahmat Allah. Dalam QS. Ash-Shu'ara [26]: 80, Allah berfirman:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي ﴿٨٠﴾

Artinya : “Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku.”. Menurut Ibn Katsir, ayat ini adalah pengakuan Nabi Ibrahim ‘alaihissalām tentang kelemahan seorang hamba. Beliau menyandarkan berbagai nikmat, termasuk kesembuhan, hanya kepada Allah. Meskipun penyakit dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik dari manusia maupun lingkungan, namun kesembuhan yang hakiki tetap berasal dari Allah. Segala bentuk terapi, obat, dan tindakan pengobatan hanyalah bersifat sebagai perantara (*asbāb*) (Ibn Katsir, 1911). Ayat ini menegaskan bahwa Allah adalah sumber kesembuhan, namun manusia tetap diperintahkan untuk

berusaha mencari jalan penyembuhan, termasuk melalui perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Penelitian mengenai efektivitas senyawa BPA dan BSH dalam terapi BNCT untuk kanker kolorektal kiri merupakan bentuk ikhtiar ilmiah dalam menghadirkan solusi terapi yang lebih tepat sasaran dan minim efek samping, demi kemaslahatan manusia.

Meskipun BNCT awalnya dikembangkan untuk menangani kanker otak seperti glioblastoma dan tumor kepala-leher yang sulit dioperasi, dalam beberapa tahun terakhir terapi ini mulai diarahkan juga untuk kanker kolorektal, khususnya pada kasus yang telah metastatik atau resisten terhadap terapi konvensional. Salah satu fokus penelitian saat ini adalah BNCT untuk kanker kolorektal sisi kiri (*left-sided colorectal cancer*) karena secara klinis, tipe ini menunjukkan ekspresi tinggi dari transporter LAT-1, yang berperan dalam internalisasi BPA sebagai agen pembawa boron (Yoshino dkk, 2020). Sejauh ini, penggunaan BNCT untuk kanker kolorektal masih berada dalam tahap pra-klinis dan studi *in silico*, dengan beberapa uji hewan dan simulasi berbasis sistem TPS dan kode Monte Carlo seperti PHITS, MCNP, atau SERA.

Tujuan dari studi ini adalah untuk membuat desain geometri phantom, *organ at risk*, dan *beam shaping assembly*, serta membandingkan efektivitas BPA dan BSH dari segi laju dosis total, waktu iradiasi efektif, dan dosis ekuivalen pada OAR. Tantangan utama dalam penerapan BNCT pada kanker kolorektal adalah pergerakan organ dalam perut, ketebalan jaringan yang bervariasi, serta kebutuhan untuk memastikan konsentrasi boron yang cukup tinggi di area tumor yang sering mengalami hipoksia. Selain itu, karena lokasi tumor kolorektal sering berada dalam

kedalaman tertentu, neutron epiterma perlu dioptimasi untuk mencapai target secara efektif tanpa meningkatkan dosis ke organ sekitar.

Berbagai penelitian sebelumnya telah mengkaji BNCT baik dari sisi agen boron maupun aspek dosimetri menggunakan simulasi Monte Carlo. Penelitian berjudul *“Boron Delivery Agents for Neutron Capture Therapy of Cancer”* oleh Barth dkk (2018) menitikberatkan pada karakteristik biologis dan farmakokinetik agen boron seperti BPA dan BSH pada berbagai jenis kanker, tanpa fokus spesifik pada kanker kolorektal maupun analisis dosimetri berbasis fantom anatomi. Studi lain, *“Application of a proven treatment planning system for accelerator-based boron neutron capture therapy”* oleh Hu dkk (2025) membahas peran sistem perencanaan terapi BNCT secara umum, namun tidak melakukan perbandingan efektivitas agen boron pada lokasi kanker tertentu. Selain itu, penelitian *“Estimation of relative biological effectiveness for boron neutron capture therapy using the PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model”* oleh Horiguchi dkk (2015) memvalidasi kemampuan PHITS dalam menghitung distribusi dosis BNCT secara akurat, tetapi belum mengkaji pengaruh perbedaan agen boron terhadap dosis tumor dan organ berisiko. Beberapa studi *in silico* di tingkat nasional juga telah membahas simulasi BNCT pada kanker kolorektal menggunakan PHITS, namun umumnya hanya memfokuskan pada optimasi arah iradiasi atau konsentrasi boron tunggal. Berbeda dengan penelitian-penelitian tersebut, penelitian ini secara khusus menganalisis dan membandingkan efektivitas BPA dan BSH sebagai agen boron pada BNCT kanker kolorektal kiri dengan memanfaatkan PHITS versi 3.35, dengan stadium kanker IV yang banyak terjadi di

Yogyakarta seperti yang tertera pada tabel 1.1, sehingga memberikan kontribusi baru dalam aspek komparatif agen boron serta implikasinya terhadap distribusi dosis target dan organ sehat di sekitarnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana desain geometri kanker kolorektal dan *Organ At Risk* (OAR) serta *Beam Shaping Assembly* (BSA)?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi boron terhadap laju dosis total yang diterima kanker kolorektal kiri dan OAR?
3. Berapa lama waktu iradiasi yang efektif untuk terapi kanker kolorektal kiri pada terapi BNCT?
4. Bagaimana perbandingan efektivitas BPA dan BSH sebagai agen pembawa boron?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Sesuai dengan rumusan masalah yang sudah diuraikan diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuat desain geometri kanker kolorektal dan *Organ At Risk* (OAR) serta *Beam Shaping Assembly* (BSA).
2. Menganalisis pengaruh konsentrasi Boron terhadap laju dosis total yang diterima kanker kolorektal dan *Organ At Risk* (OAR).

3. Menganalisis waktu iradiasi efektif pada terapi kanker kolorektal dengan menggunakan modalitas BNCT.
4. Menganalisis efektivitas BPA dan BSH sebagai agen pembawa boron.

#### 1.4 Batasan Penelitian

Penelitian ini memiliki batasan masalah di antaranya :

1. Jenis kanker yang diteliti adalah kanker kolorektum dengan stadium IV A.
2. Kanker terletak pada bagian rektum.
3. Konsentrasi Boron yang digunakan yaitu 50, 75, 100, 125, 150  $\mu\text{g/g}$  jaringan kanker.
4. Sumber neutron yang digunakan berasal dari siklotron 30 MeV.
5. Ukuran serta bentuk geometri organ manusia mengikuti *phantom Oak Ridge National Laboratory* (ORNL).
6. Komposisi material penyusun organ mengikuti ICRP 145.
7. Organ berisiko yang diteliti adalah usus besar, usus kecil, hati, lambung, pankreas, ginjal, dan kandung kemih.
8. Desain BSA mengacu pada desain Ardana dkk (2015).

#### 1.5 Manfaat penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memperkaya khazanah keilmuan di bidang fisika medis, khususnya dalam kajian simulasi interaksi radiasi neutron dengan jaringan biologis menggunakan pendekatan *Monte Carlo*. Hasil analisis dapat menjadi acuan

dalam memahami perbedaan karakteristik dosimetri dan distribusi energi antara senyawa BPA dan BSH sebagai agen pembawa boron dalam BNCT.

2. Memberikan informasi awal yang berguna bagi pengembangan protokol terapi BNCT pada kasus kanker kolorektal sisi kiri, dengan mempertimbangkan jenis agen boron yang paling efektif dan aman. Hasil simulasi dapat digunakan sebagai referensi awal dalam perancangan rencana terapi (*treatment planning system*) dan evaluasi risiko terhadap organ-organ sehat sekitarnya (*organ at risk*).
3. Menjadi pijakan awal untuk eksperimen eksperimental atau uji praklinis yang lebih lanjut. Dengan menggunakan PHITS versi 3.35, penelitian ini juga memberikan kontribusi dalam validasi dan penerapan perangkat lunak simulasi radiasi untuk aplikasi medis secara spesifik.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan serangkaian penelitian yang telah dilaksanakan serta analisis hasil yang telah diperoleh, dapat disimpulkan bahwa:

1. Desain geometri dan simulasi terapi BNCT kanker kolorektal kiri pada rektum stadium IV A telah berhasil dilakukan menggunakan PHITS versi 3.35. Geometri dibangun berdasarkan phantom pria dewasa ORNL dengan komposisi material organ sesuai ICRP 145, meliputi jaringan tumor rektum, tujuh organ berisiko (OAR), dan sistem *Beam Shaping Assembly* (BSA) berbasis siklotron 30 MeV. Validasi geometri menunjukkan tidak terdapat overlap antara sel geometri dan *relative error tally* berada di bawah 5%, sehingga simulasi dinyatakan valid secara statistik.
2. Konsentrasi boron berpengaruh secara linier terhadap laju dosis total yang diterima jaringan kanker kolorektal. Semakin tinggi konsentrasi boron, semakin besar laju dosis total yang dihasilkan pada kedua agen. Pada BPA, laju dosis total tumor meningkat dari  $2,22\text{E-}02$  Gy/s pada konsentrasi  $50\text{ }\mu\text{g/g}$  hingga  $6,21\text{E-}02$  Gy/s pada  $150\text{ }\mu\text{g/g}$ . Sedangkan BSH, laju dosis total meningkat dari  $8,03\text{E-}03$  Gy/s hingga  $2,06\text{E-}02$  Gy/s pada rentang konsentrasi yang sama.
3. Waktu iradiasi efektif berhasil ditentukan dengan dosis minimum terapi 50 Gy. Waktu iradiasi BPA berkisar antara 2254,65 detik (37,34 menit) pada

konsentrasi 50  $\mu\text{g/g}$  hingga 805,29 detik (13,25 menit) pada konsentrasi 150  $\mu\text{g/g}$ . Sedangkan Waktu iradiasi BSH berkisar antara 6220,30 detik (103,40 menit) pada konsentrasi 50  $\mu\text{g/g}$  hingga 2423,28 detik (40,23 menit) pada konsentrasi 150  $\mu\text{g/g}$ .

4. Perbandingan efektivitas BPA dan BSH sebagai agen pembawa boron telah berhasil dianalisis berdasarkan tiga parameter, yaitu laju dosis total, waktu iradiasi efektif, dan dosis ekuivalen OAR, pada kelima variasi konsentrasi boron. Ditinjau dari laju dosis total, BPA menghasilkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan BSH pada seluruh variasi konsentrasi. Hal ini berarti BPA dapat menghancurkan sel kanker lebih efektif dibanding BSH. Ditinjau dari waktu iradiasi efektif, BPA memerlukan waktu yang lebih singkat dibandingkan BSH pada setiap konsentrasi untuk mencapai dosis tumor minimum 50 Gy. Ditinjau dari dosis ekuivalen OAR, BPA berada pada batas aman dosis ekuivalen pada semua OAR, sedangkan BSH melampaui batas aman untuk organ kandung kemih. Berdasarkan ketiga parameter tersebut, BPA terbukti lebih efektif dan lebih aman dibandingkan BSH sebagai agen pembawa boron dalam BNCT kanker kolorektal kiri stadium IV A.

## 5.2 Saran

Penelitian ini masih memiliki beberapa kekurangan yang dapat disempurnakan oleh peneliti selanjutnya. Beberapa saran yang dapat dilakukan di antaranya:

1. Disarankan untuk melakukan simulasi menggunakan perangkat komputer dengan spesifikasi yang lebih baik agar proses running berjalan lebih cepat.
2. Penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan simulasi kombinasi BPA dan BSH secara bersamaan sebagai agen boron ganda (dual-agent), mengingat keduanya memiliki karakteristik distribusi intraseluler dan ekstraseluler yang saling melengkapi, sehingga berpotensi meningkatkan cakupan boron secara menyeluruh pada massa tumor.
3. Disarankan untuk melakukan validasi hasil simulasi PHITS dengan data eksperimen *in vitro* atau *in vivo* sebagai langkah pra-klinis, guna memverifikasi akurasi pemodelan distribusi dosis dan efektivitas biologis agen boron yang telah diperoleh melalui simulasi Monte Carlo.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ardana, I. M., Sardjono, Y., & Tedjasaputra, A. 2015. Optimization of beam shaping assembly design based on  $^9\text{Be}$  target for cyclotron-based BNCT. AIP Conference Proceedings, **1677(1)**, 060009. <https://doi.org/10.1063/1.4930666>
- Arima, H., Sasaki, A., Nakagawa, H., Kawabata, S., Yokoyama, K., Hosono, M., & Suzuki, T. 2022. Anti-tumor effect of boron neutron capture therapy in pelvic human colorectal cancer in a mouse model. Biomedicine & Pharmacotherapy, **154**, 113632. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113632>
- Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN). 2013. Peraturan Kepala BAPETEN No. 4 Tahun 2013 tentang Proteksi dan Keselamatan Radiasi dalam Pemanfaatan Tenaga Nuklir. BAPETEN.
- Barth, R. F., Mi, P., & Yang, W. 2018. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. Cancer Communications, **38(1)**, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7>
- Barth, R. F., Wu, G., & Yang, W. 2021. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. Radiation Oncology, **18(1)**, 43. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02234-x>
- Bilchik, A. J., Sargent, D., Bouvet, M., & Morton, D. L. 2006. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer. Seminars in Oncology, **33(4)**, 395–403. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.05.015>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, **74(3)**, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Cristy, M. 1985. Mathematical Phantoms Representing Children of Various Ages for Use in Estimates of Internal Dose (ORNL/NUREG/TM-367). Oak Ridge National Laboratory.
- Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. 2017. Radiotherapy in cancer care: Facing the global challenge. Clinical Oncology, **29(2)**, 132–133. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.10.004>
- Dziura, B., Jevtic, S., & Kowalski, M. 2023. Clinically approved BNCT system based on cyclotron: Schematic overview of beam delivery and patient positioning. Journal of Medical Physics, **48(3)**, 245–252.
- Endo, S., Hirokawa, Y., Imaseki, T., Ishikawa, M., Kodaira, S., & Sato, T. 2020. Validation of Monte Carlo simulation for dose estimation in boron neutron capture therapy using PHITS. Journal of Radiation Research, **61(4)**, 543–551. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa032>
- Fahrurrozi, Sardjono, Y., & Setiyono, H. 2021. Desain beam shaping assembly berbasis siklotron 30 MeV untuk BNCT kanker kepala dan leher. Jurnal Fisika dan Aplikasinya, **17(2)**, 78–85.

- German Cancer Society. 2019. Colorectal cancer: Risk factors and prevention. German Cancer Society. Retrieved from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs.html>
- Globocan. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today>
- Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., Fritz, A. G., Balch, C. M., Haller, D. G., & Morrow, M. (Eds.). 2006. *AJCC Cancer Staging Manual* (6th ed.). Springer.
- Gupta, A., Singh, S., & Verma, R. K. 2024. Accelerator-based boron neutron capture therapy: Clinical safety and implementation in hospital-based settings. *Radiation Medicine and Protection*, **5(1)**, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2023.12.001>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, **144(5)**, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harish, V., Bhatt, M. L. B., Thakur, J. S., Bhattacharya, K., & Datta, D. 2018. Optimization of boron concentration in BNCT for selective cancer cell destruction. *Journal of Medical Physics*, **43(2)**, 114–121. [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_91\\_17](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_91_17)
- Harish, V., Bhattacharya, K., & Datta, D. 2020. Dosimetric evaluation of organ-at-risk exposure in BNCT using computational phantom models with ICRP-recommended tissue compositions. *Radiation Protection Dosimetry*, **190(3)**, 245–253. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncaa072>
- Hidayat, A., Wibowo, T., & Sardjono, Y. 2019. Prinsip kerja siklotron dan pemanfaatannya sebagai sumber neutron pada BNCT. *GANENDRA Majalah IPTEK Nuklir*, **22(2)**, 65–74.
- Hiratsuka, J., Kono, M., Mishima, Y., Kawabata, S., & Suzuki, M. 2019. Boron neutron capture therapy for head and neck cancer: Biological effectiveness and compound factors CBE and RBE. *Cancer Communications*, **39(1)**, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-7>
- IAEA. 2001. *Cyclotron Produced Radionuclides: Operation and Maintenance of Gas and Liquid Targets* (Technical Report Series No. 465). International Atomic Energy Agency.
- International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). 1993. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy* (ICRU Report No. 50). ICRU.
- International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). 1999. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)* (ICRU Report No. 62). ICRU.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). 2007. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection* (ICRP Publication 103). *Annals of the ICRP*, **37(2–4)**, 1–332.
- Japan Atomic Energy Agency (JAEA). 2025. *PHITS User's Manual Version 3.35*. Japan Atomic Energy Agency. Retrieved from <https://phits.jaea.go.jp>

- Jyothi, V. G. S. S., & Kommineni, N. 2024. Peptide-conjugated boron neutron capture therapy for enhanced tumor targeting. *Nanotheranostics*, **8(4)**, 458–472. <https://doi.org/10.7150/ntno.95251>
- Kageji, T., Nagahiro, S., Mizobuchi, Y., Nakagawa, Y., & Nakagawa, H. 2022. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *Cancers*, **14(2)**, 451. <https://doi.org/10.3390/cancers14020451>
- Kakino, R., Kinashi, Y., Masunaga, S., Ono, K., & Suzuki, M. 2023. Clinical implementation and outcomes of accelerator-based BNCT for recurrent head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **116(2)**, 420–429. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.12.004>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2022. Profil Kesehatan Indonesia 2021. Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, C. H., Nguyen, T. T., Jeong, J. H., Han, M. C., Yeom, Y. S., Lee, J. K., ... & Bolch, W. E. 2020. Adult mesh-type reference computational phantoms (ICRP Publication 145). *Annals of the ICRP*, **49(3)**, 13–201. <https://doi.org/10.1177/0146645320915840>
- Kimura, S., Ariyoshi, Y., Yogo, A., Tsutsui, H., & Nishiuchi, M. 2022. Compact cyclotron development for hospital-based boron neutron capture therapy. *Nuclear Engineering and Technology*, **54(10)**, 3686–3692. <https://doi.org/10.1016/j.net.2022.04.017>
- Krstic, D., & Nikezic, D. 2011. Monte Carlo calculations of dose conversion coefficients using ORNL anthropomorphic mathematical phantoms. *Nuclear Technology & Radiation Protection*, **26(1)**, 40–48. <https://doi.org/10.2298/NTRP1101040K>
- Kumada, H., Matsumoto, T., & Sakurai, Y. 2020. Development of accelerator-based neutron sources for BNCT: Current status and future perspectives. *Applied Sciences*, **10(4)**, 1265. <https://doi.org/10.3390/app10041265>
- Kumada, H., Yamamoto, T., Nakai, K., & Nakagawa, Y. 2021. Treatment planning and dose optimization for clinical BNCT using a cyclotron-based epithermal neutron source. *Applied Radiation and Isotopes*, 175, 109802. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109802>
- Langel, C., Baturin, P., & Volkov, V. 2023. Neutron cross-section measurement for boron-10 and its implications for boron neutron capture therapy dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 1047, 167876. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2022.167876>
- Li, L., Su, L., Ma, Y., Ma, C., Yang, Y., Wei, Z., ... & Gao, M. 2021. Characteristics of an epithermal neutron beam for BNCT produced by a  $^9\text{Be}$  target based on 30 MeV protons. *Scientific Reports*, **11(1)**, 17426. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97054-y>
- Lotfollahzadeh, S., & Recio-Boiles, A. 2022. Colon cancer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
- Lukowiak, M., Podraza, W., Kłodowska, M., Meesat, R., & Szymański, W. 2021. Compact cyclotron as a neutron source for the boron neutron capture therapy facility design. *Nukleonika*, **66(2)**, 69–74. <https://doi.org/10.2478/nuka-2021-0010>

- MedicineNet. 2010. Colon cancer/colorectal cancer [Illustration]. MedicineNet, Inc. Retrieved from <https://www.medicinenet.com>
- Mishima, Y., Honda, C., Ichihashi, M., Obara, H., Hiratsuka, J., Fukuda, H., ... & Ono, K. 2020. Treatment of malignant melanoma and other cancers by selective thermal neutron capture therapy using melanoma-seeking 10B-compound. *Applied Radiation and Isotopes*, 161, 109148. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109148>
- Miyatake, S. I., Kawabata, S., Nishimura, T., Nonoguchi, N., Hiramatsu, R., Furuse, M., ... & Ono, K. 2016. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 56(7), 361–371. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0297>
- Miyatake, S. I., Kawabata, S., Hiramatsu, R., Kuroiwa, T., & Suzuki, M. 2024. Clinical results and future perspectives of boron neutron capture therapy for high-grade glioma. *Cancers*, 16(3), 512. <https://doi.org/10.3390/cancers16030512>
- Montminy, E. M., Karlitz, J. J., & Landreneau, S. W. 2023. Impact of colorectal cancer sidedness and location on therapy and clinical outcomes: Role of blood-based biopsy for personalized treatment. *Journal of Personalized Medicine*, 13(7), 1114. <https://doi.org/10.3390/jpm13071114>
- Nakamura, H., Tanaka, H., Suzuki, M., & Ono, K. 2023. Advances in boron neutron capture therapy: Dosimetric considerations and patient planning. *Journal of Radiation Research*, 64(5), 789–800. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad048>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer (Version 2.2023). Retrieved from <https://www.nccn.org>
- Ong, M. L. H., & Schofield, J. B. 2016. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 8(3), 179–192. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i3.179>
- Rahayuningsih, H. E., & Sardjono, Y. 2019. Simulasi Monte Carlo menggunakan PHITS untuk perhitungan dosis BNCT kanker otak. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, 20(1), 21–30. <https://doi.org/10.17146/jstni.2019.20.1.5270>
- Roshandel, G., Ghasemi-Kebria, F., & Malekzadeh, R. 2024. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Cancers*, 16(8), 1–22. <https://doi.org/10.3390/cancers16081530>
- Sardjono, Y., Tedjasaputra, A., & Saekhow, S. 2015. Perhitungan dosis serap BNCT menggunakan PHITS pada kanker hati berdasarkan model phantom matematis ORNL. *GANENDRA Majalah IPTEK Nuklir*, 18(2), 75–84.
- Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., ... & Niita, K. 2018. Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 55(6), 684–690. <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1419890>
- Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., ... & Niita, K. 2022. Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.30. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 59(8), 1038–1061. <https://doi.org/10.1080/00223131.2022.2027838>

- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70(1)**, 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Standring, S. (Ed.). 2021. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (42nd ed.). Elsevier.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74(3)**, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Supono, A., Murti, H., Budiyati, A. D., & Sari, D. 2023. Karakteristik pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta periode 2013–2021. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, **14(1)**, 45–52.
- Suzuki, M., Kato, I., Aihara, T., Hiratsuka, J., Yoshimura, K., Niimi, M., ... & Ono, K. 2018. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *Journal of Radiation Research*, **53(1)**, 96–101. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs076>
- Suzuki, M. 2021. Clinical potential of boron neutron capture therapy (BNCT) and progress in the development of boron agents. *International Journal of Clinical Oncology*, 26, 36–44. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01791-9>
- Tanaka, H., Sakurai, Y., Suzuki, M., Masunaga, S., Kinashi, Y., Kashino, G., ... & Ono, K. 2019. Design and performance of beam shaping assembly for BNCT at Kyoto University Research Reactor. *Applied Radiation and Isotopes*, 152, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.06.011>
- Valentini, V., Aristei, C., Glimelius, B., Minsky, B. D., Beets, G., Borrás, J. M., ... & Sebag-Montefiore, D. 2016. Multidisciplinary rectal cancer management: Dose constraints for organs at risk. *Radiotherapy and Oncology*, **119(3)**, 372–383. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.029>
- Wang, L., Zheng, Y., Wang, X., Liu, Z., & Chen, J. 2022. Clinical applications and advances of boron neutron capture therapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **37(4)**, 288–299. <https://doi.org/10.1089/cbr.2021.0098>
- World Health Organization (WHO). 2022. Cancer. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Yaeger, R., Chatila, W. K., Lipsyc, M. D., Hechtman, J. F., Cercek, A., Sanchez-Vega, F., ... & Solit, D. B. 2018. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell*, **33(1)**, 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.12.004>
- Yamamoto, T., Nakai, K., & Kumada, H. 2021. Treatment planning and dose distribution in boron neutron capture therapy for recurrent malignant glioma. *Applied Radiation and Isotopes*, 170, 109617. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109617>
- Yamamoto, T., Nakai, K., Kumada, H., Yamamoto, K., Matsumura, A., & Endo, S. 2022. Biological effectiveness and clinical outcomes of boron neutron capture therapy. *Cancers*, **14(11)**, 2612. <https://doi.org/10.3390/cancers14112612>

- Yanch, J. C., Zhou, X. L., Brownell, G. L., & Behrman, R. H. 2020. Absorbed dose calculations for BNCT using Monte Carlo methods and PHITS code system. *Medical Physics*, **47(6)**, 2534–2543. <https://doi.org/10.1002/mp.14101>
- Yoshino, K., Kawabata, S., & Miyatake, S. I. 2020. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme. *Current Oncology Reports*, **22(5)**, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0895-4>
- Yoon, D. K., Choi, C., Lee, S. B., & Lee, D. 2019. Advances in boron neutron capture therapy (BNCT): Current status and future perspectives. *Cancers*, **11(4)**, 558. <https://doi.org/10.3390/cancers11040558>
- Zabel, M. 2023. Carcinogenesis: Basic principles and molecular mechanisms. In *Pathology of Cancer Cells* (pp. 1–24). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813657-1.00002-7>
- Zhang, Z., Liu, T., & Barth, R. F. 2023. The current status and novel advances of boron neutron capture therapy clinical trials. *American Journal of Cancer Research*, **13(11)**, 5012–5025. <https://doi.org/10.1007/s40880-023-00820-y>
- Zinkin, L. D. 1983. A critical review of the classifications and staging of colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, **26(1)**, 37–43. <https://doi.org/10.1007/BF02552568>