

CARACTERIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIMETRÍA EXPERIMENTAL EN EL RA-3 PARA EL ESTUDIO DE LA RADIOTOLERANCIA DEL PULMÓN SANO DE OVEJA

Soto M. S^a. González S. J^{bc}. Thorp S. I^b. Pozzi E^b. Farías R^d. Gadan M^b. Miller M^b.

^aFCEyN, U.B.A (1428), Cdad. Universitaria. C.A.B.A. Argentina

^bCNEA, Av. del Libertador 8250, (1429) C.A.B.A. Argentina

^cCONICET, Avda. Rivadavia 1917, (1033) C.A.B.A. Argentina

^dUniversidad Favaloro, Solís 453, (1078) C.A.B.A. Argentina

Contacto: María Silvia SOTO (marybra91@gmail.com)

Resumen

En el espíritu de la técnica novel propuesta por la Universidad de Pavía (Italia) para irradiar un órgano aislado usando la modalidad de Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT), la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) en colaboración con la Fundación Favaloro ha iniciado un proyecto que tiene como objetivo investigar la viabilidad de la técnica para el tratamiento *ex-situ* de la enfermedad metastásica pulmonar. Este análisis comprende en una primera instancia el estudio experimental de la radiotolerancia en un modelo de pulmón animal. Con el propósito de caracterizar y optimizar la dosimetría experimental resultante en el pulmón sano de oveja sometido a una irradiación de neutrones en la facilidad del reactor RA-3 (CNEA), se han realizado una serie de experimentos para encontrar la configuración óptima del sistema contenedor-pulmón, desde el punto de vista de la uniformidad de la dosis en el órgano. Una vez establecida la configuración óptima, se midió la tasa de dosis gamma total y se calculó el tiempo de irradiación compatible con la dosis máxima tolerable correspondiente al tejido pulmonar normal resultante de estudios previos en ratas. Esta estimación se realizó utilizando valores de efectividad biológica relativa (RBE y CBE) derivados de estudios radiobiológicos con BNCT. Complementariamente a la caracterización y optimización dosimétrica experimental se han construido dos modelos computacionales del sistema contenedor-pulmón sano de oveja con el objetivo de realizar las simulaciones del tratamiento utilizando el código Monte Carlo MCNP y el sistema de planificación de tratamientos NCTPlan.

Introducción

Existen ciertos tipos de cáncer que no responden a ningún tratamiento y, en particular, tampoco a la radioterapia convencional. Debido a la eficacia limitada en controlar estas enfermedades, la terapia por captura neutrónica en boro puede considerarse como una alternativa prometedora de tratamiento aplicando la tecnología nuclear al área biomédica. Conceptualmente, la técnica incluye la administración al paciente de una droga portadora de boro-10, que se concentra preferentemente en el tumor a tratar. Luego del tiempo necesario para alcanzar la relación más favorable entre las concentraciones de boro en tejido tumoral con respecto a tejido sano, se irradia al paciente con un haz de neutrones de energías apropiadas. El boro-10 tiene una alta sección eficaz de captura de neutrones térmicos, emitiendo como resultado de esta reacción, una partícula alfa y un núcleo de litio-7. Estas partículas depositan toda su energía en una distancia muy pequeña comparable al tamaño celular (5-9 micrones),

destruyendo así las células cancerosas. En la Universidad de Pavía, Italia, en el año 2001, se aplicó la técnica BNCT para el tratamiento de metástasis hepáticas multifocales. El procedimiento consistió en la administración del compuesto borado seguida de una primera fase quirúrgica con hepatectomía, una fase radioterapéutica en la cual el órgano aislado, lavado y enfriado fue inmerso en un campo cuasi-isótropo de neutrones térmicos en la columna térmica de un reactor y, una segunda fase quirúrgica para la reimplantación del órgano en el paciente (1). Estas aplicaciones del tratamiento han sido realizadas sobre pacientes terminales y han mostrado lo promisorio del método en la destrucción local de las metástasis.

Dado que, desde el punto de vista de la uniformidad de la dosis aplicada y de la radio-protección del paciente, BNCT *ex-situ* sería una terapia ideal, en línea con esta propuesta innovadora se decidió investigar la viabilidad de su aplicación para el tratamiento *ex-situ* de metástasis múltiples en pulmón. En particular, el estudio se enfocaría a las metástasis asociadas al sarcoma de Ewing, enfermedad cuya tasa de supervivencia es extremadamente baja cuando alcanza ese estadio.

Siendo la tolerancia a la radiación del pulmón sano un factor limitante al procedimiento propuesto, el presente trabajo se llevó a cabo en el marco del estudio experimental de la radiotolerancia del pulmón sano de oveja sometido a la modalidad BNCT utilizando BPA (boro-fenilalanina) como droga portadora, en la facilidad de irradiación del reactor RA-3 (2).

Objetivos

- 1) Optimizar el posicionamiento del pulmón de oveja y arreglo experimental para lograr una dosis en el órgano preferentemente uniforme en todo el volumen.
- 2) Estimar en forma preliminar, utilizando factores biológicos obtenidos en experimentos con ratas, la dosis total equivalente en pulmón para la configuración final y compararla con los modelos computacionales.

Desarrollo del trabajo

1. Optimización del posicionamiento y dosimetría experimental:

Para determinar la configuración óptima del sistema contenedor-órgano se estudió: el posicionamiento del pulmón, el desarrollo de fantasmas equivalentes, el agregado de volúmenes de tejido equivalente, la medición del flujo de neutrones térmicos en diferentes puntos y la evaluación final de la uniformidad de flujo neutrónico.

Para estudiar el posicionamiento del órgano se utilizó un contenedor previamente diseñado y probado con éxito para irradiar hígado animal en la facilidad del reactor RA-3 (3). Debido a que el órgano real presenta ciertas desventajas, pues tiene una degradación muy rápida, y una actividad residual después de la irradiación, se buscó un volumen sustituto de tejido equivalente al pulmón desde el punto de vista del transporte de neutrones en el medio. Para ello se construyeron y validaron los fantasmas de pulmones equivalentes, usando una solución de agua desmineralizada y 2% agarosa, gelificada, teniendo en cuenta el peso, el volumen y la densidad del pulmón real. Las Figuras 1a y 1b muestran a modo de ejemplo un fantoma de gel junto con la fotografía del órgano real. Como puede observarse el fantoma reproduce satisfactoriamente la forma y las dimensiones del pulmón de oveja. Puesto que el comportamiento del flujo

neutrónico en el fantoma es equivalente al del órgano real, entonces la mayoría de los experimentos se realizaron con fantomas de pulmón de oveja.

La posición de irradiación es básicamente una cavidad dentro de bloques de grafito y en consecuencia los neutrones inciden sobre la muestra proviniendo de direcciones cuasi-isótropas pero con un perfil decreciente alejándose del núcleo (3). En base a esto y, considerando las dimensiones del pulmón de oveja, se eligió colocar al órgano en forma vertical. La parte más delgada del pulmón (ancho) se dispuso en forma transversal al flujo decreciente de neutrones, para que la diferencia de flujo entre la cara anterior (más próxima al núcleo del reactor y mayor flujo) y la más alejada, cara posterior, sea mínima.

En un principio se trabajó midiendo sólo la diferencia del flujo neutrónico entre las caras anterior y posterior de un fantoma equivalente a un pulmón de 110 g, colocando detectores autoenergizados de rodio (Rh-SPND) en la superficie exterior de la bolsa que contenía a éste inmerso en agua desmineralizada (50 cm³ aproximadamente) para simular la solución de preservación que siempre se utiliza en trasplantes de órganos (ver Figura 2). Se obtuvo como resultado una diferencia relativa del flujo neutrónico del 24% entre ambas caras. Para disminuir esta diferencia se ensayó anteponer bloques de gel de agarosa al fantoma, en línea con el concepto de “bolus” tomado de la radioterapia (ver Figura 3). Se analizaron los resultados para distintos espesores de bolus y resultó que el espesor más conveniente era el de aproximadamente 20 mm de espesor. Con esta configuración se obtuvo una diferencia porcentual del flujo de neutrones, entre ambas caras del órgano de aproximadamente 6%, sin deprimir excesivamente el flujo neutrónico en la zona de interés (ver Tabla 1).

Utilizando esta misma configuración, se realizó un mapeo de flujo en el fantoma con alambres de activación de Cu-Au (ver Figura 4). Los resultados mostraron, en los laterales de la muestra, puntos con un flujo de neutrones mayor al registrado en la cara anterior, próxima al bolus. Esto produjo un apartamiento máximo del 24%, mayor al 6% entre caras. Por este motivo se decidió modificar parcialmente esta configuración rodeando al fantoma con bolus: adelante, arriba, abajo y en los laterales, dejando libre sólo la parte posterior. Para la caracterización de esta configuración final, se adoptó además la condición más desfavorable en cuanto a la uniformidad del flujo, en el sentido de trabajar con el pulmón de mayor peso y ancho esperables (160 g y 5 cm). Se armó el fantoma incluyendo el líquido de preservación, resultando un peso total igual a 210 g.

El flujo neutrónico se midió con 14 alambres de activación de Cu-Au, en distintos puntos estratégicamente elegidos sobre la superficie del fantoma y uno en su interior (ver Figura 5). En esta configuración final del sistema contenedor-pulmón los resultados experimentales obtenidos mostraron una inhomogeneidad máxima del flujo de neutrones en el volumen del sistema órgano-solución de preservación considerado, de aproximadamente un 30%, como se muestra en el gráfico de la Figura 6 (datos de flujo de los 15 alambres). Dado que este valor fue obtenido para un volumen pulmonar correspondiente al máximo posible, debe considerarse entonces como una cota, siendo en consecuencia esperable obtener una uniformidad aun mejor.

Esta última configuración se empleó para medir la tasa gamma. Existen dos contribuciones a la tasa de dosis gamma: la proveniente del reactor o estructural y la debida a la reacción de captura de los neutrones térmicos en el hidrógeno ($^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$), elemento presente en el órgano real (o fantoma) así como en el material del bolus.

Para la medición se utilizó una cámara de ionización de paredes de grafito cuya zona sensible se cubrió con un blindaje de ^6LiF para eliminar la señal proveniente de la interacción de los neutrones con el aire de llenado que, de otro modo, se sumaría a la señal gamma de interés. La cámara se introdujo en la zona central del fantoma (ver

Figura 7) asumiendo que en esa posición la contribución por captura es máxima. Se obtuvo un valor de (17.30 ± 0.14) Gy/h. Retirando el fantoma se midió la contribución proveniente de los bolus que resultó igual a (12.81 ± 0.11) Gy/h, es decir un 74% del total.

2. Cálculo de dosis:

En este tipo de tratamientos, la reacción de captura de neutrones térmicos en boro genera una componente de dosis, denominada dosis boro, que es la de interés. Sin embargo, se producen simultáneamente otras componentes: la proveniente de la reacción $(n_{th,p})$ en ^{14}N , la componente de dosis gamma (estructural más captura en hidrógeno) y, eventualmente, la dosis de neutrones rápidos a partir del choque de estos neutrones principalmente con el hidrógeno. Estas tres últimas componentes de dosis no distinguen entre tejido normal y tumoral y por eso se las considera una dosis de fondo inespecífica (4). En particular, para el RA-3, la alta termalización permite despreciar la dosis proveniente de neutrones rápidos (2).

Para hacer una estimación preliminar de los valores extremos de dosis en tejido sano y obtener las dosis que en cada caso recibiría un tumor, se determinó el tiempo de irradiación fijando como dosis máxima en tejido sano la dosis de tolerancia obtenida para pulmón sano de rata correspondiente a 8.7 Gy (ED_{50} para neumonitis) y a 6.7 Gy (ED_{50} fibrosis) (4). Para esos tiempos y, a partir de los valores medidos de flujo mínimo y máximo y para la tasa de dosis gamma máxima, se estimaron las dosis mínima y máxima respectivamente, tanto en tejido normal como tumoral, usando la siguiente ecuación:

$$D_{\text{total}} (\text{Gy-Eq}) = D_{\gamma} + D_{B10} \cdot CBE_{BPA} + D_{nth} \cdot RBE_{nth}$$

donde:

D_{γ} es la dosis proveniente de la componente gamma.

D_{B10} es la dosis boro, calculada como el factor de kerma por partícula de boro, $8.66\text{E-}18 \text{ Gy}\cdot\text{m}^2$ (5), multiplicado por la fluencia neutrónica y por la concentración de boro (se asumió 10 ppm para tejido sano y 30 ppm para tumor). CBE_{BPA} es la eficacia biológica del compuesto (BPA), que se tomó igual a 3.8 para tejido tumoral, 1.4 para tejido sano (neumonitis) y 2.3 para tejido sano (fibrosis) (4, 6).

D_{nth} es la dosis por captura en nitrógeno, calculada como el factor de kerma ($2.5\text{E-}17 \text{ Gy}\cdot\text{m}^2$) (5) multiplicado por la fluencia neutrónica.

RBE_{nth} es la eficacia biológica relativa, considerada como 2.5 (6)

En la Tabla 2 se muestran los resultados correspondientes. Se obtuvo una inhomogeneidad de la dosis inferior al 25%. En la Tabla 3 se muestran las contribuciones de la dosis de cada componente respecto a la dosis total obtenida en tumor, lo cual nos permite decir que la dosis gamma en tumor respecto a la dosis total es menor que el 10%. Resulta entonces que el impacto del aumento de la tasa de dosis gamma por el agregado de bolus es reducido, por lo que es aceptable su utilización por su efecto en la mejora de la uniformidad.

Complementariamente a la parte experimental se desarrollaron dos modelos computacionales del sistema contenedor-pulmón sano de oveja para realizar las simulaciones del tratamiento utilizando el código MCNP. Con el fin de analizar conceptualmente la distribución resultante de la dosimetría en el pulmón se utilizó una

fuentes de neutrones simplificada que simula el campo de radiación provisto por la facilidad del reactor RA-3, previamente validada para distintas configuraciones (7).

Para representar el sistema a irradiar (contenedor más muestra), se construyó un modelo analítico y un modelo voxelizado. El modelo analítico simula el sistema describiendo la composición elemental del pulmón según lo reportado en (5), reproduciendo la geometría real con superficies analíticas adecuadas. Con este modelo se obtuvo una diferencia de flujo neutrónico cercana al 27%. La Tabla 4 presenta la dosis equivalente obtenida. Por otra parte, la construcción del modelo voxelizado se realizó a partir de un estudio tomográfico de la configuración final del sistema. En la Tabla 5 se presentan los resultados correspondientes.

Conclusiones

De los resultados alcanzados se considera que el nivel de uniformidad de dosis obtenido es adecuado como para inferir niveles de radiotolerancia en pulmón sano de oveja en base a los efectos que se observen luego de las irradiaciones con un protocolo de BNCT.

El análisis dosimétrico muestra que, en estas condiciones, es esperable suponer que será posible entregar una dosis de control al tejido tumoral sin dañar al órgano a un nivel donde quede comprometida su funcionalidad.

Los tiempos de irradiación resultaron ventajosamente cortos, como para no comprometer la preservación del órgano explantado y hacer totalmente viable la técnica.

En cuanto a la dosimetría hallada con los modelos de simulación computacional, los resultados mostraron un buen acuerdo con los datos experimentales.

Referencias

1. T. Pinelli, A. Zonta, S. Altieri, S. Barni, A. Braghieri, P. Pedroni, P. Bruschi, P. Chiari, C. Ferrari, F. Fossati, R. Nano, S. Ngnitejeu Tata, U. Prati, G. Ricevuti, L. Roveda, C. Zonta, Taormina: From the First Idea to the Application to the Human Liver. In: Monduzzi Editore, Research and Development in Neutron Capture Therapy. Proceedings of the 10th. International Congress on Neutron Capture Therapy, 1065-1072 (2002).
2. M. Miller, J. Quintana, J. Ojeda, S Langan, S. Thorp, E. Pozzi, M. Szejnberg, G. Estryk, R. Nosal, E. Saire, H. Agrazar, F. Graiño. New irradiation facility for biomedical applications at the RA-3 reactor thermal column. Applied Radiation and Isotopes 67 (2009) S226–S229
3. V. Crawley, M. Gadan, Caracterización preliminar de la facilidad de irradiación de muestras biológicas del reactor RA-3 para la implementación del tratamiento de metástasis en hígado con BNCT. Proyecto Final, 2007 (Universidad Favaloro).
4. J. L. Kiger, W. S. Kiger III, K. J. Riley, P. J. Binns H. Patel, J. W. Hopewell, O. K. Harling, P. M Busse J. A. Coderre Functional and Histological Changes in Rat Lung after Boron Neutron Capture Therapy. Radiation Research 170, 60-69. (2008).
5. ICRU Report 46, 1992.

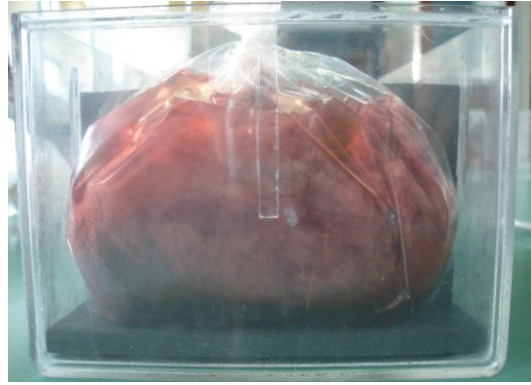
6. Minoru Suzuki, Kazuo Endo, Hiroaki Satoh, Yoshinori Sakurai, Hiroaki Kumada, Hiroyuki Kimura, Shinichiro Masunaga, Yuko Kinashi, Kenji Nagata, Akira Maruhashi, Koji Ono. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT)). *Radiotherapy and Oncology* 88, 192-195. (2008)

7. R. Farías, S.J González, S.I. Thorp, M. S. Soto, E. Pozzi, M. R. Casal, M. Miller Computational modeling for human extracorporeal irradiations using the Argentine BNCT facility of the RA-3 reactor Young Researchers BNCT meeting in Mainz. 29/9-2/10, 2009

Figuras



Figura 1: a. Fantoma de pulmón equivalente.



b. Pulmón de oveja colapsado

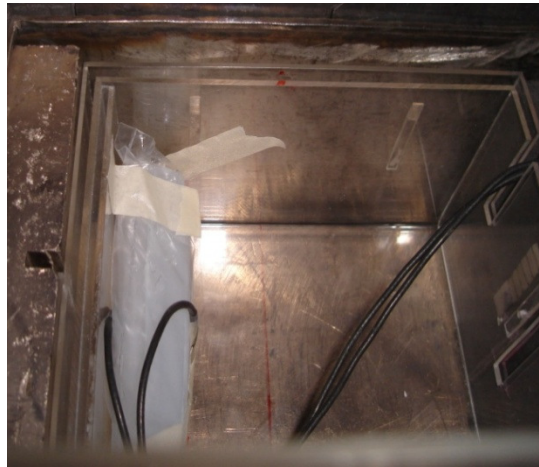


Figura 2: Detectores SPND, uno adelante y otro atrás del fantoma



Figura 3: Bolus de menor espesor delante del fantoma



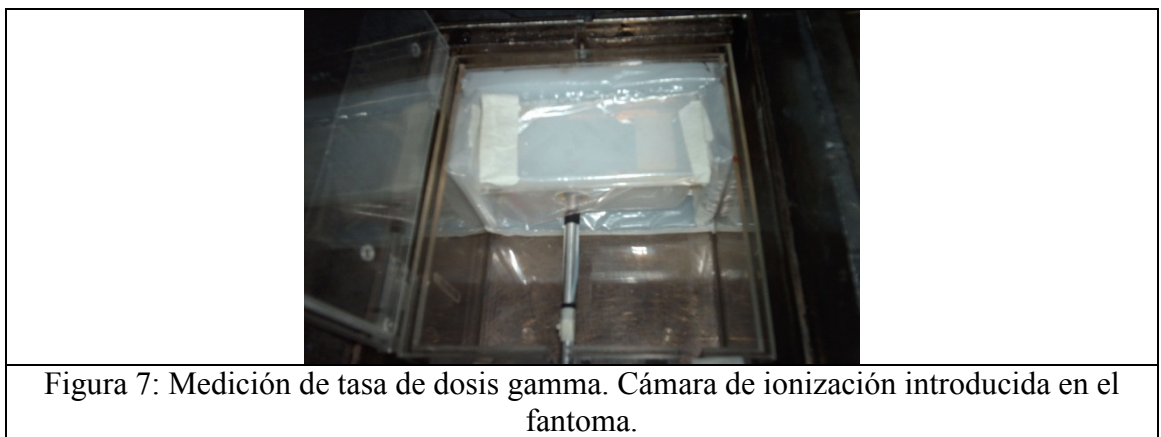
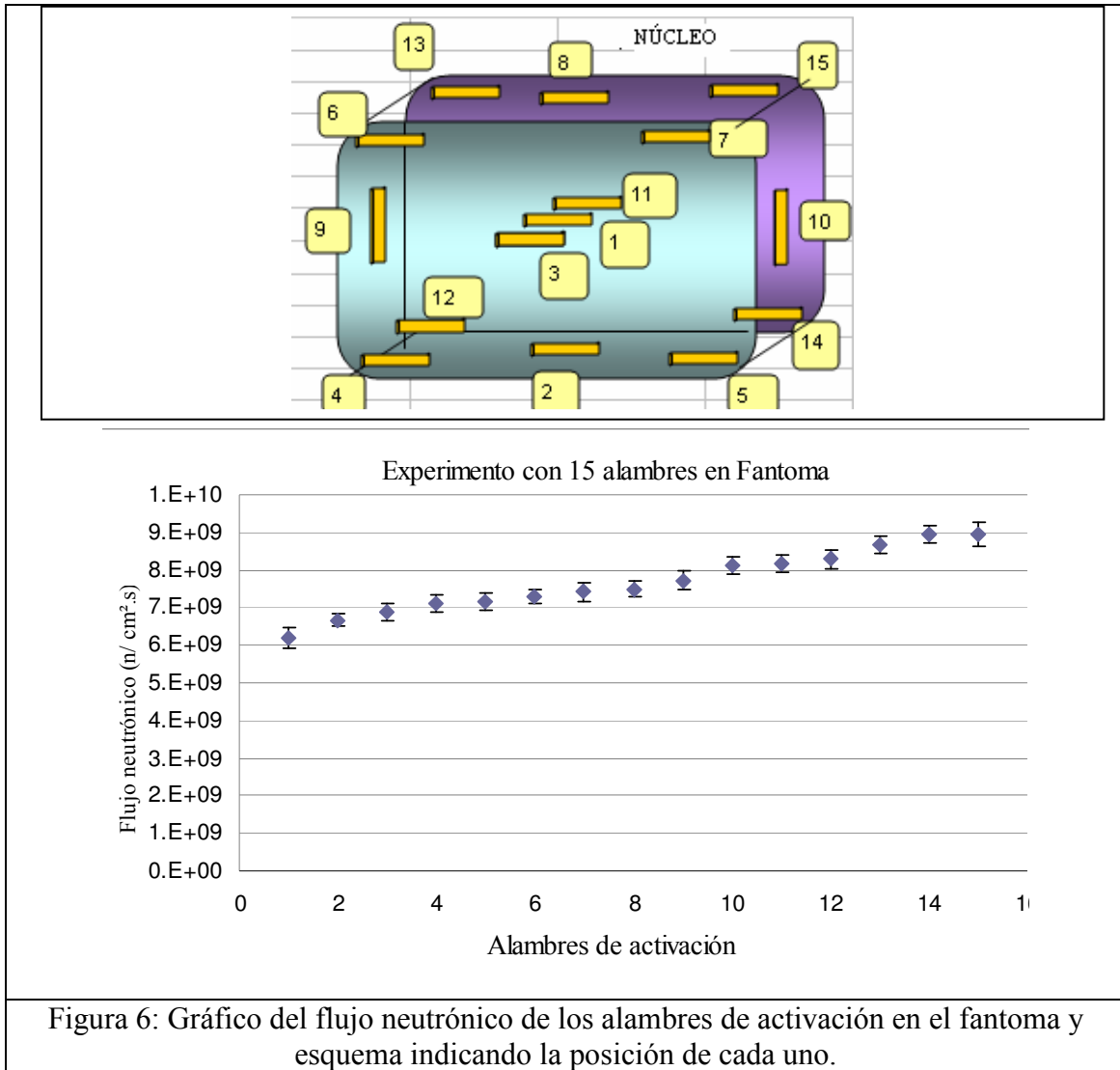
Bolus de mayor espesor delante del fantoma



Figura 4: Fantoma con 7 alambres (2 en los laterales, 1 arriba, 1 abajo y 3 en el medio)



Figura 5: Fantoma con 14 alambres de activación de Cu-Au sobre su superficie y uno en su interior.



Tablas

Tabla 1: Flujo de neutrones térmicos en las localizaciones del fantoma adelante y atrás y su diferencia porcentual

Con SPND	Flujo de neutrones (n/cm ² s) (adelante)	Flujo de neutrones (n/cm ² s) (atrás)	Diferencias entre Adelante y Atrás
Fantoma solo	(1.07±0.09)E+10	(8.19±0.65)E+09	(24±3)%
+ bolus de 19.5 mm	(7.19±0.57)E+09	(6.76±0.55)E+09	(6±1)%

Tabla 2: Dosis equivalente y tiempo de irradiación. DATOS EXPERIMENTALES

PRESCRIPCIÓN ED₅₀ neumonitis 8.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	12.31 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	9.46 Gy-Eq	23%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	55.61 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	39.36 Gy-Eq	29%
Tiempo	10.82	minutos	
PRESCRIPCIÓN ED₅₀ fibrosis 6.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	12.48 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	9.36 Gy-Eq	25%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	42.81 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	30.30 Gy-Eq	29%
Tiempo	8.33	minutos	
Flujo Máx	8.96E+09	(n/cm ² seg)	
Flujo Mín	6.18E+09	(n/cm ² seg)	31%

Tabla 3: Dosis Total en Tumor. Porcentaje de Dosis Gamma (D_γ) en la Dosis Total.

	Dosis Gamma (Gy-Eq)	Dosis Neut (Gy-Eq)	Dosis Boro (Gy-Eq)	Dosis Total (Gy-Eq)	D _γ /D _{total}
Neum. (max)	3.1	3.1	49.4	55.61	6%
Neum. (min)	3.1	2.2	34.1	39.36	8%
Fibr. (max)	2.4	2.4	38.0	42.81	6%
Fibr. (min)	2.4	1.7	26.2	30.30	8%

Tabla 4: Dosis equivalente y tiempo de irradiación. MODELO ANALÍTICO.

PRESCRIPCIÓN ED₅₀ neumonitis 8.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	12.10 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	9.70 Gy-Eq	20%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	55.75 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	41.70 Gy-Eq	24%
Tiempo	10.76	minutos	
PRESCRIPCIÓN ED₅₀ fibrosis 6.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	12.50 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	9.80 Gy-Eq	25%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	42.93 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	32.11 Gy-Eq	25%
Tiempo	8.29	minutos	
Flujo Máx	9.03 E+09	(n/cm ² seg)	
Flujo Mín	6.62 E+09	(n/cm ² seg)	27%

Tabla 5: Dosis equivalente y tiempo de irradiación. MODELO VOXELIZADO:

PRESCRIPCIÓN ED₅₀ neumonitis 8.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	11.31 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	08.67 Gy-Eq	23%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	45.24 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	31.64 Gy-Eq	30%
Tiempo	8.65	minutos	
PRESCRIPCIÓN ED₅₀ fibrosis 6.7 Gy			
Dosis Equivalente	Tejido sano Máx	11.16 Gy-Eq	Inhomogeneidad
Dosis Equivalente	Tejido sano Mín	08.52 Gy-Eq	24%
Dosis Equivalente	Tumor Máx	34.83 Gy-Eq	
Dosis Equivalente	Tumor Mín	24.36 Gy-Eq	30%
Tiempo	6.6	minutos	
Flujo Máx	8.70E+09	(n/cm ² seg)	
Flujo Mín	5.77E+09	(n/cm ² seg)	34%

**CHARACTERIZATION AND OPTIMIZATION OF THE RA-3
EXPERIMENTAL DOSIMETRY FOR NORMAL SHEEP LUNG
RADIOTOLERANCE STUDY**

Abstract

In the spirit of the novel technique proposed by the University of Pavia group (Italy) to irradiate an isolated organ using BNCT, the Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) in collaboration with the Fundación Favaloro has initiated a project that aims to investigate the feasibility of BNCT for *ex-situ* treatment of diffuse metastatic disease in the lungs. The present work was carried out in the framework of the undergoing experimental study of the radiotolerance of normal sheep lung. With the purpose of characterizing and optimizing the resulting experimental dosimetry in normal lung subjected to neutron irradiation in the BNCT facility of the RA-3 reactor (CNEA), we have performed a series of experiments to find the optimum configuration of the container-lung system deriving a dose distribution preferentially uniform throughout the organ. Once the optimal set-up was established, we measured the total gamma dose rate and estimated the irradiation time compatible with the maximum tolerable dose of normal lung resulting from previous studies in rats. This estimation was performed using RBE, CBE and tolerance dose values derived from radiobiological studies with BNCT. In parallel with the experimental characterization, we built two different computational models of the container-lung system to perform Monte Carlo simulation with MCNP and Treatment Planning System NCTPlan