

BNCT en el tratamiento de cáncer de pulmón: Análisis de factibilidad

Dr. Ing. Rubén O. Farías

Especialista en Física de la Radioterapia
Físico senior en Mevaterapia Centro Medico
Radioterapia pediátrica

Profesor Asociado
Departamento de Física y Química, FIGEN, UF

Contacto: ingrofarias@gmail.com

Cáncer de pulmón

- Alta incidencia a nivel mundial. 9,8% de incidencia en Argentina
 - 85 % de los casos en adultos mayores de 30 años.
 - Existen 2 grandes clasificaciones
 - De células no pequeñas (NSCLC)
 - De células pequeñas (SCLC)
 - Mortalidad anual de ~ 10.000 pacientes
 - Tratamientos actuales
 - Cirugía
 - Quimioterapia
 - Radioterapia
- En estadios tempranos, la sobrevida a 5 años alcanza al 70%

Cáncer de pulmón: pediátricos

- Tumores primarios: infrecuentes
 - Predominio de lesiones en mediastino y pared torácica.
- Metástasis de tumores sólidos extra-craneanos
 - Al momento del diagnóstico se detectan nódulos pulmonares
 - 15 a 20% de los rhabdiosarcomas, osteosarcomas y sarcomas de Ewing
 - 10% de los sarcoma de Wilms y hepatoblastomas.
 - 30 a 40% de los niños con osteosarcoma desarrollan neoplasias pulmonares.

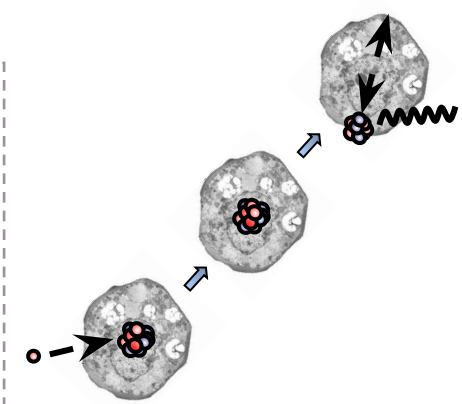
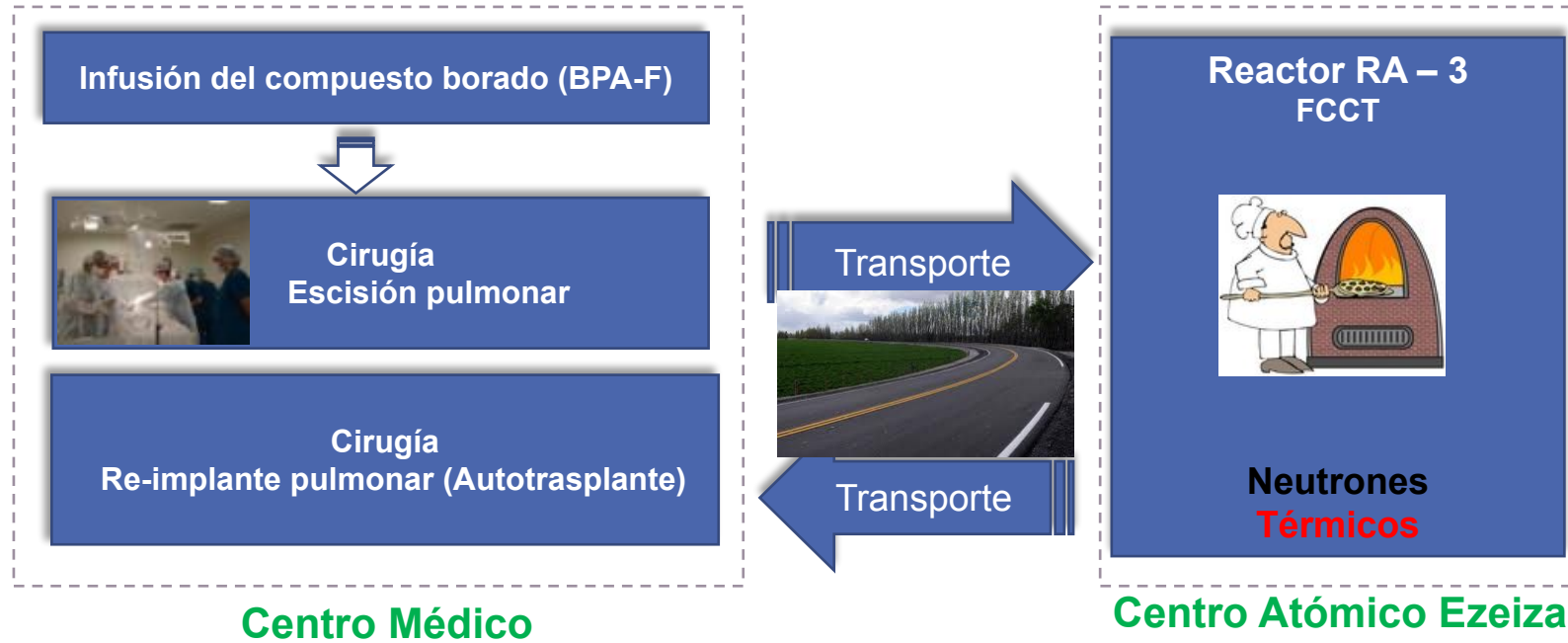
Cáncer de pulmón: pediátricos

- Escisión quirúrgica de las metástasis (metastasectomía)
 - sobrevida a 3 años del 45% de los casos
 - pudiendo prolongarse hasta 20 años si se realizan periódicamente.
- Combinación de radioterapia y quimioterapia
 - sobrevida a 5 años inferior al 60%.
 - La sobrevida alcanzada está asociada con complicaciones pulmonares
 - leves (29%)
 - severas (7%)
- **No permite escalar la dosis para alcanzar un control tumoral mayor.**

BNCT *ex – situ* en Argentina

- 2007: Se desarrolló una facilidad de tratamiento en el reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza (CAE, Buenos Aires)
 - Tratamiento de metástasis difusas de colon en hígado siguiendo la experiencia clínica de la Universidad de Pavia
 - Instituto de Oncología “Ángel Roffo”
 - Hospital Austral
 - **Tratamiento de metástasis difusas en pulmón**
 - **Surge como una propuesta del Dr. Rubén Laguens (Fundación Favaloro)**
 - **Instituto de Oncología “Ángel Roffo”**
 - **Fundación Favaloro (Dr. Alejandro Bertolotti, jefe de cirugía torácica)**

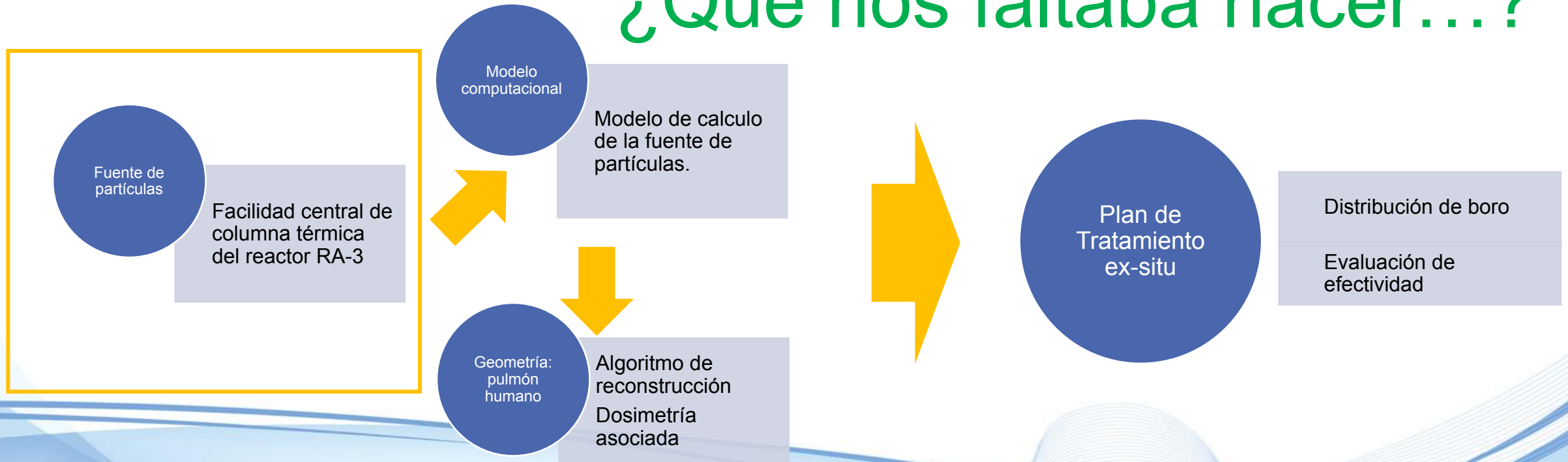
BCNT ex-situ en pulmón - Procedimiento



BNCT	<ul style="list-style-type: none"> • Targeting Biológico • Posibilidad de tratar células infiltrantes, no delimitables visualmente
Irradiación ex –situ del pulmón	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar las estructuras sanas circundantes (corazón, médula, esófago, etc.) al pulmón • Maximizar la dosis terapéutica entregada.
Autotrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Evita los problemas de compatibilidad asociados a la técnica de trasplante regular.

¿Qué había disponible...?

¿Qué nos faltaba hacer...?



Facilidad de Irradiación Reactor RA-3



- Año 2008: La Dra. Bortolussi (Pavia, Italia) generó el modelo computacional del núcleo del reactor.
- Año 2009: Realizamos un primer modelo geométrico de la facilidad central de columna térmica (FCCT)

Validar el alcance del modelo (flujo neutrónico)

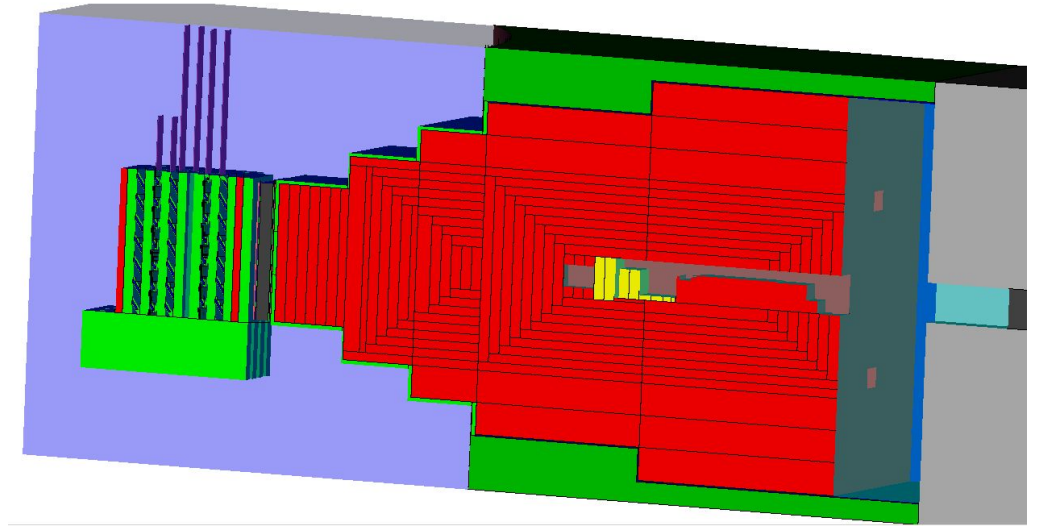
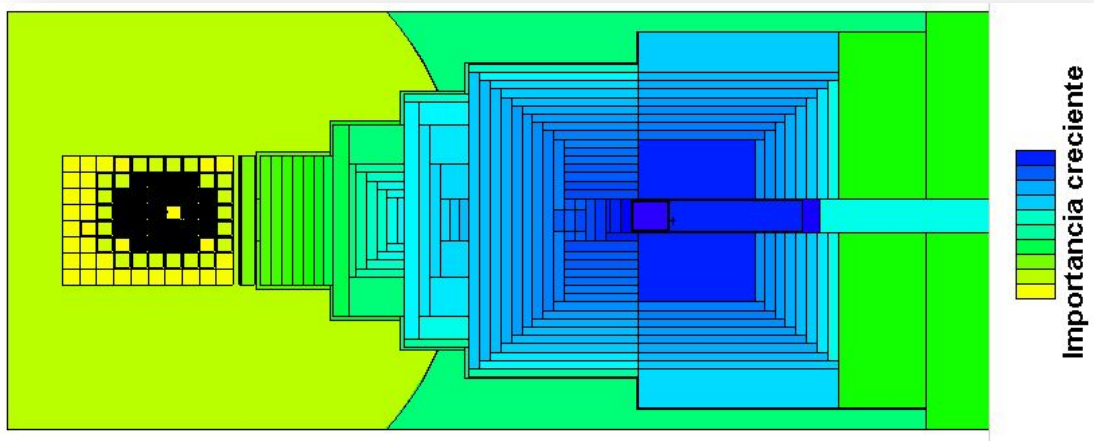


Modelar la distribución de todas las componentes de dosis en la cavidad

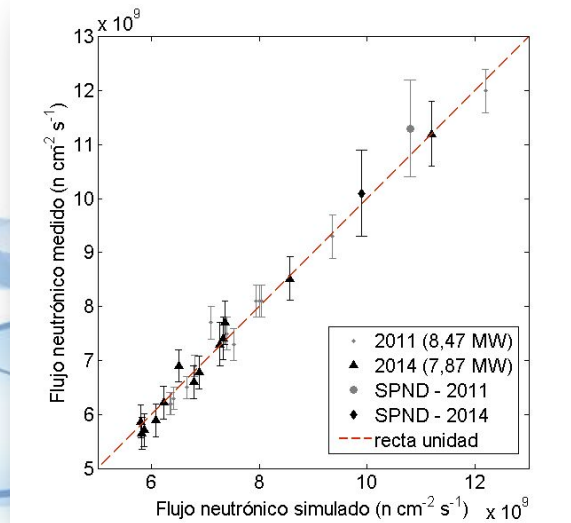
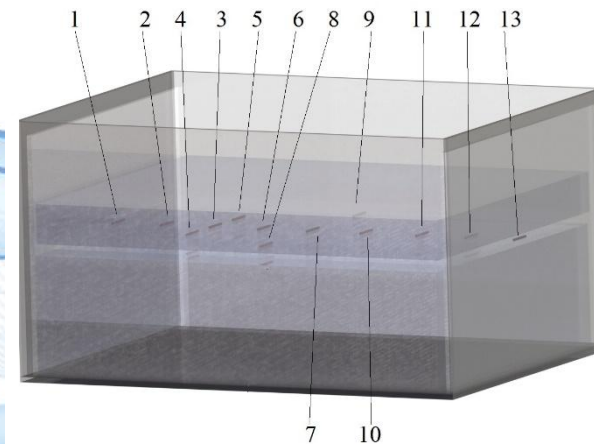
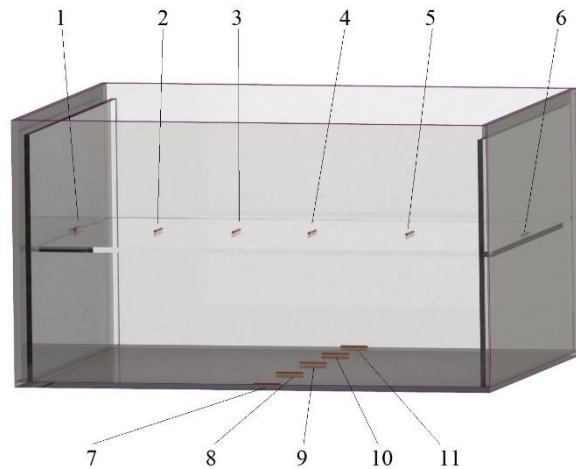
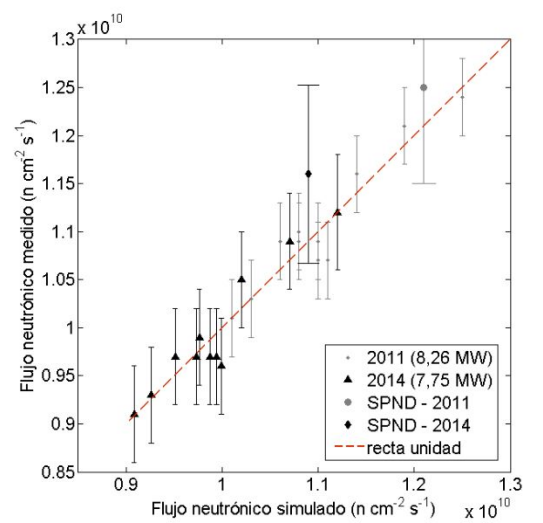


Optimizar el modelo para su aplicación clínica

Modelo MCNP de la FCCT: Flujo neutrónico



- AIRE
- HORMIGON
- ALUMINIO
- GRAFITO
- AGUA
- BARRAS DE CONTROL
- BISMUTO
- PLOMO



Modelo MCNP completo de la FCCT

Aplicación y alcance

Modelo exacto del flujo neutrónico y de la tasa de dosis fotón

Estable en el tiempo



Apto para aplicaciones

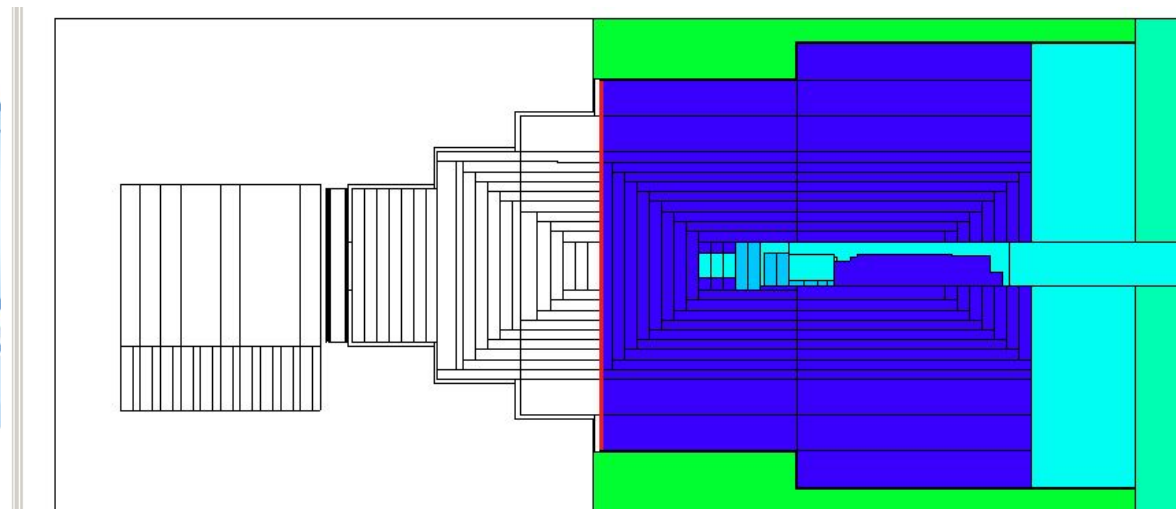
- Clínicas
- Radiobiológicas
- Experimentales



Tiempo de cálculo

- 24-48 h PC 4 procesadores
- 6 h Sistema 20 procesadores

Modelo exacto y compacto para aplicación clínica *ex - situ*



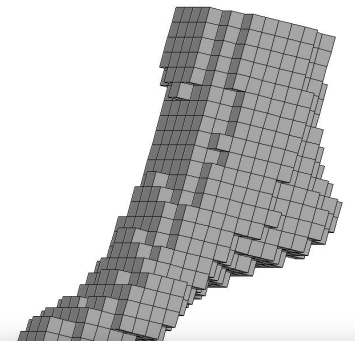
Tiempo de cálculo
20 – 40 min

¿Cuánto tiempo debe estar el órgano en el reactor?

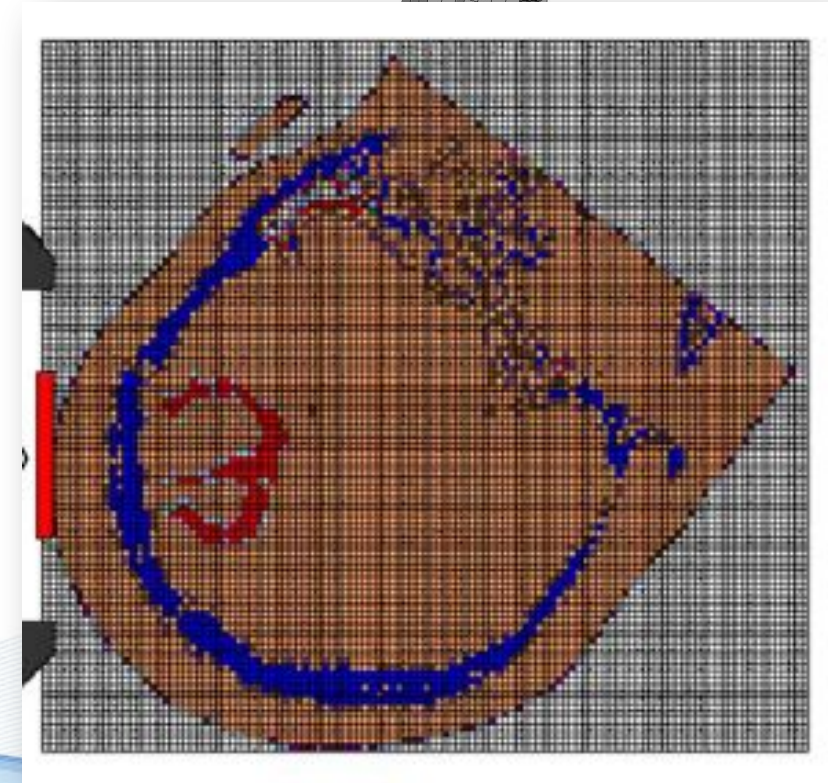
¿Cómo es conveniente posicionar el órgano en el reactor?

Planificación del Tratamiento
Dosimetría computacional

Digitalizando el pulmón



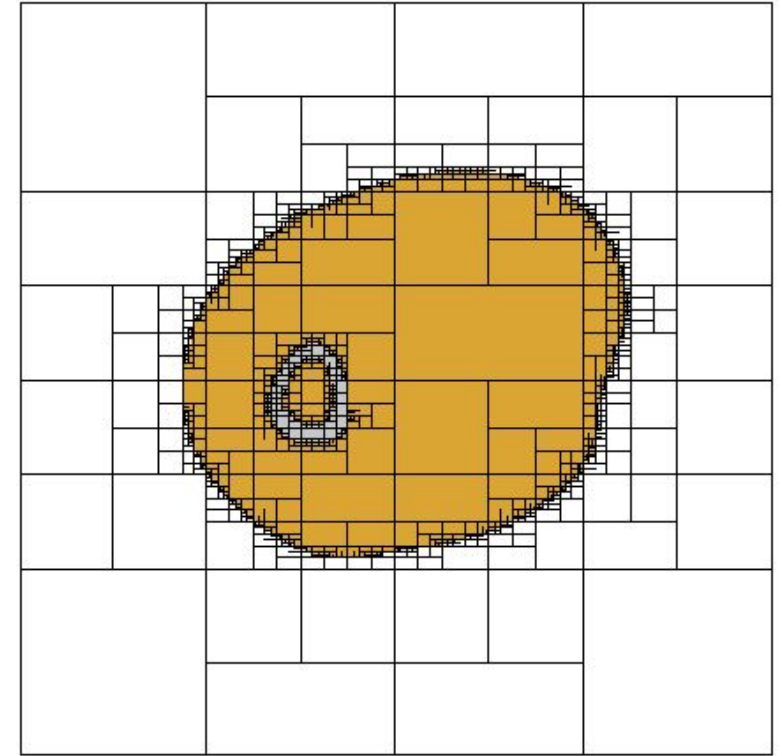
¿Cómo logro una reconstrucción exacta?



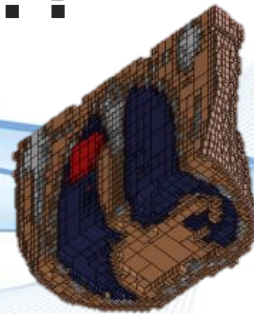
- Reconstrucción univel a univel
 - Incrementa el tiempo de cálculo
 - Alto requerimiento de PC

Generación de la geometría: MultiCell

- Reconstrucción por voxelizado no regular
 - Alcance de una geometría exacta
 - Reducción del número de estructuras totales
 - Minimización del tiempo de cálculo

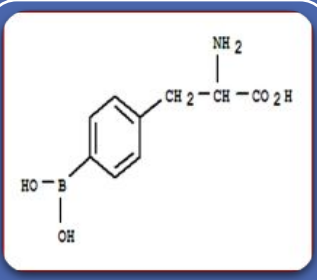


¿Ganancia asociada...?



Reconstrucción exacta con bajo costo computacional

... Evaluando un tratamiento



Conocimiento de la distribución de boro...

- en pulmón,
- en condiciones de tratamiento *ex - situ*



Dosis de prescripción...

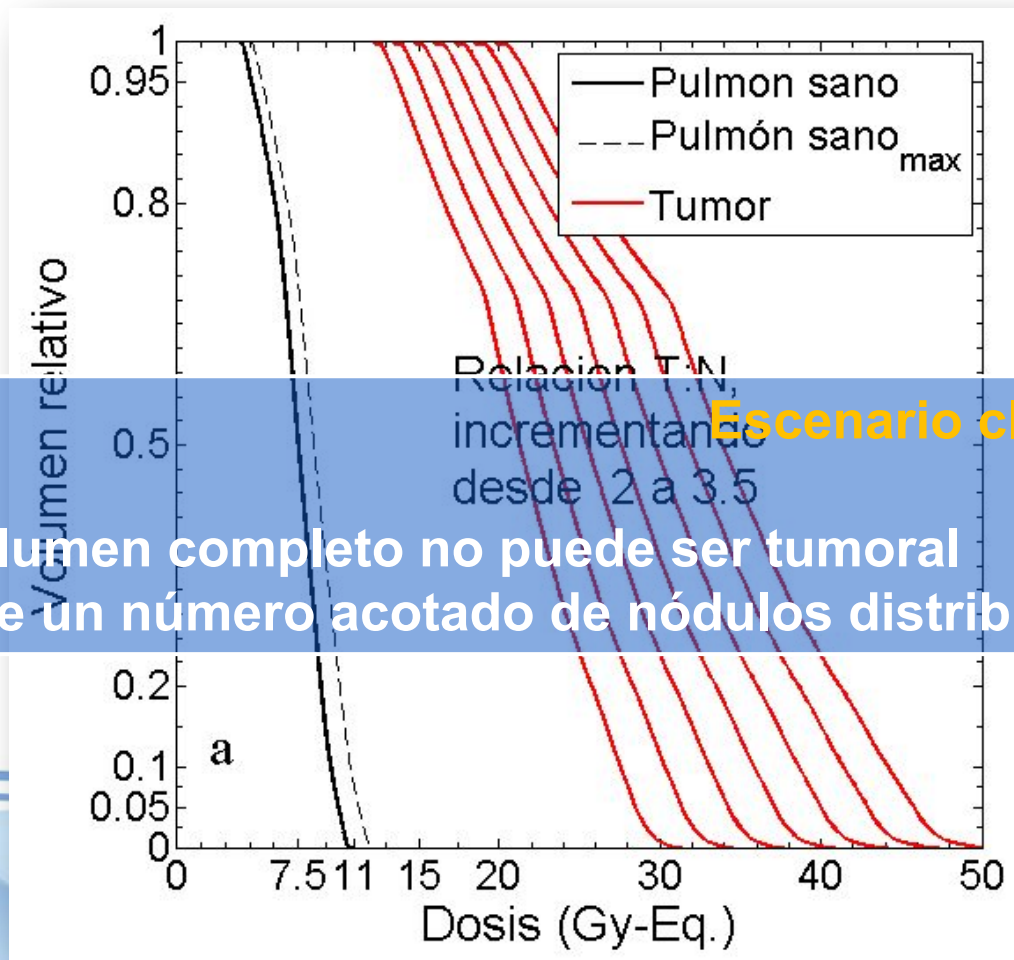
- en la irradiación del volumen pulmonar completo,
- y los efectos radiotóxicos asociados.



Necesitamos figuras de mérito...

- distribución de la dosis en el volumen de tratamiento,
- probabilidad del control tumoral esperado con el tratamiento.

Hipótesis: El volumen pulmonar es considerado 100% tumoral...



Dosis media en tejido sano 7,5 Gy-Eq

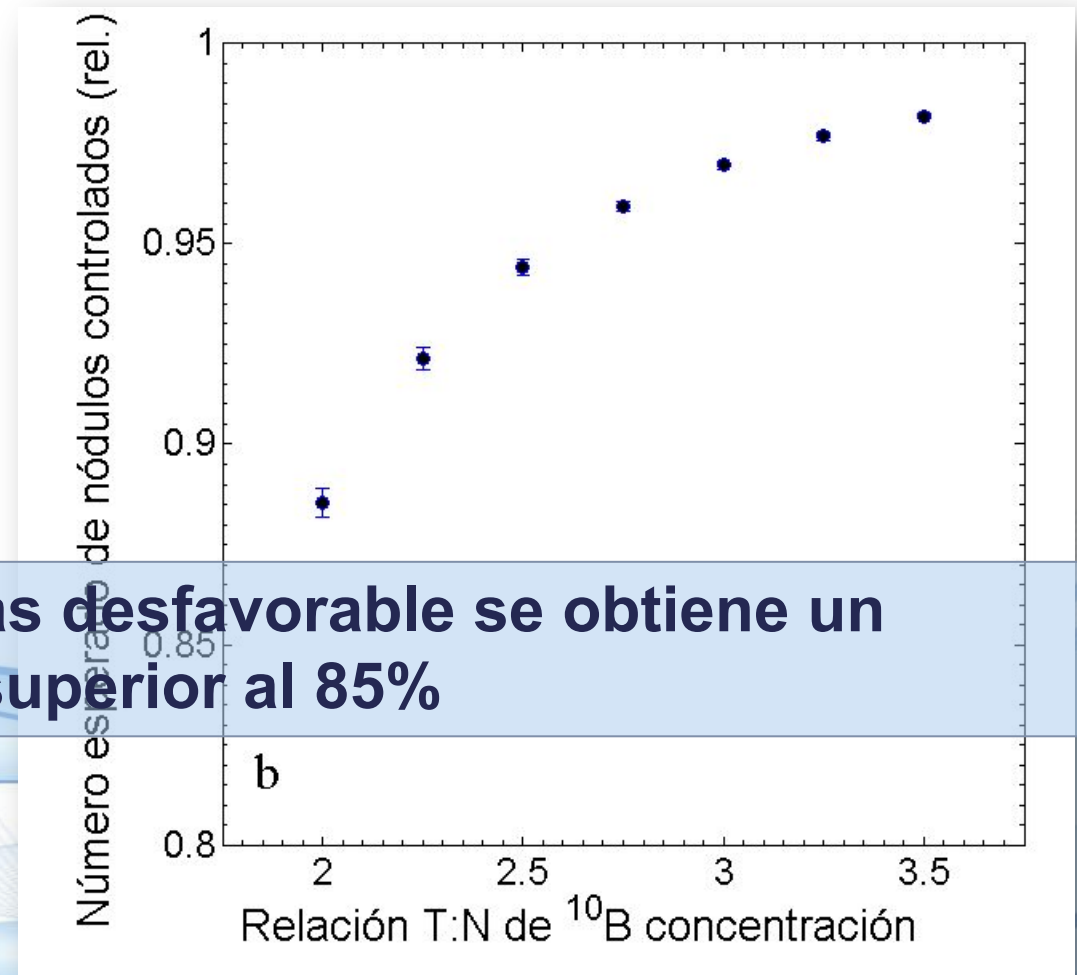
Tiempo de irradiación
397 segundos (~6.5 min)

- ✓ El volumen completo no puede ser tumoral
- ✓ Existe un número acotado de nódulos distribuidos en el volumen pulmonar sano

... Evaluamos el tratamiento mediante la TCP esperada

- ✓ Generamos 10 nódulos tumorales distribuidos aleatoriamente en el pulmón
- ✓ Repetimos el proceso N veces
- ✓ Evaluamos la TCP en cada caso

En la condición de concentración de ^{10}B más desfavorable se obtiene un número esperado de nódulos controlados superior al 85%



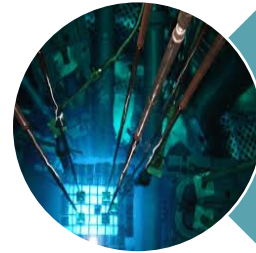
¿Es realmente necesario realizar el procedimiento ex - situ?

BNCT in – situ para el tratamiento de ca. de pulmón

Potencial tratamiento de

Metástasis pulmonares múltiples difusas

¿Qué necesitamos?



Haces de neutrones adecuados
**Reactores Epitérmicos
Aceleradores**

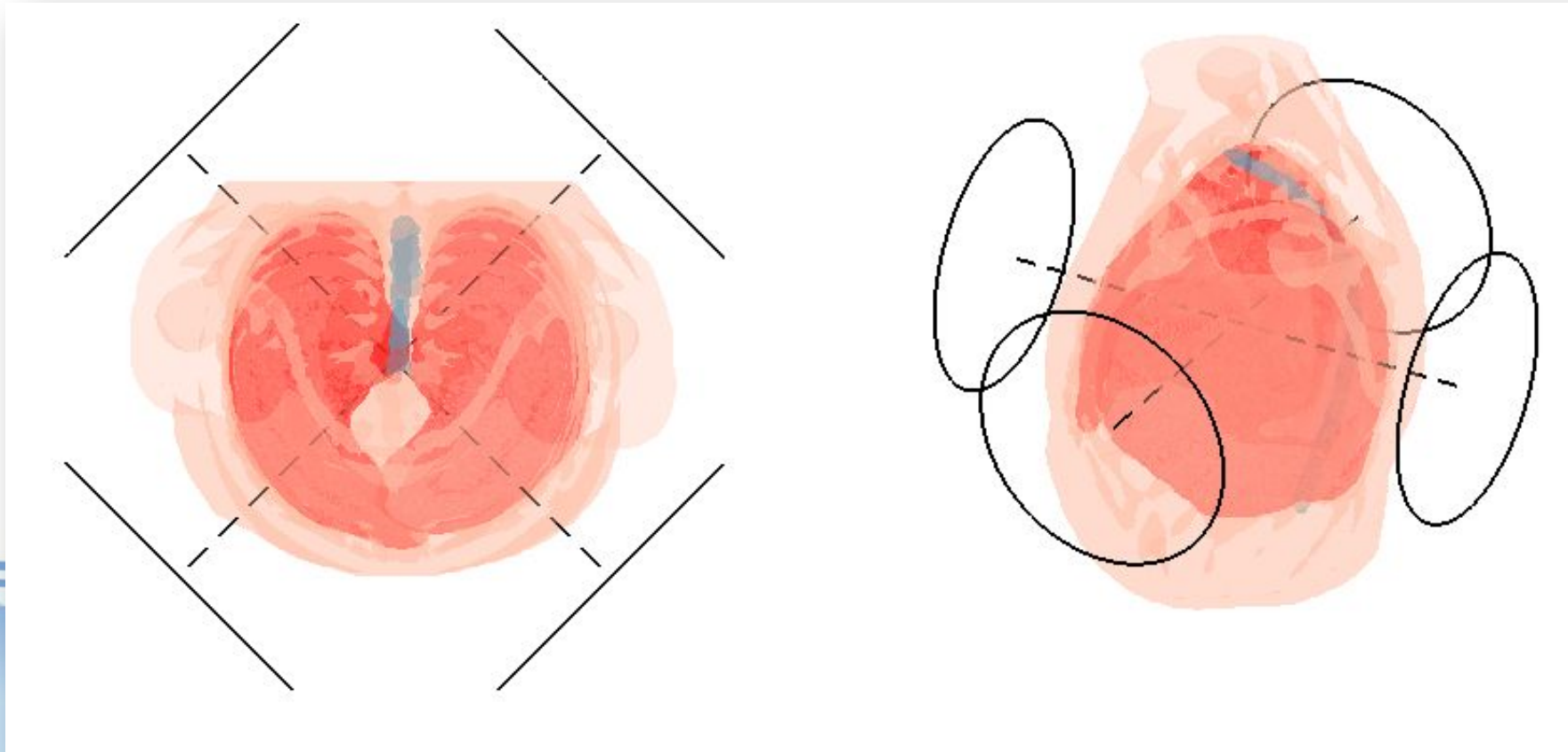


Dosis de prescripción y
tratamiento adecuado
**Valores clínicos (SABR)
Planes realizables prácticamente**



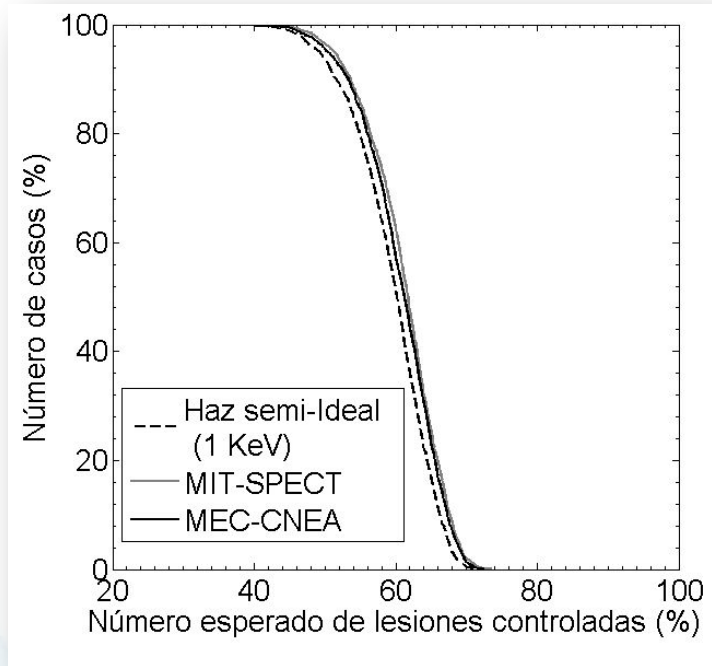
Optimización del tratamiento
personalizado a cada paciente.
**Optimización siguiendo la distribución
de ^{10}B en cada paciente.**

BNCT *in-situ*: lesiones nodulares difusas



- Haces epitérmicos
- 4 campos de tratamiento (d= 20 cm)
- Incidencias oblicuas
- Optimización del tto
 - Inicio: 6 – 7 hs post-infusión
 - Duración: ~90 minutos
 - $[^{10}\text{B}]_{\text{SANGRE}}$: 7,7 a 9,7 $\mu\text{g/g}$
 - Relación T/N: 3,2 a 2,7

BNCT *in-situ*: lesiones nodulares difusas



- el promedio de nódulos controlados alcanzado con la modalidad *ex – situ* es un 50 % mayor que el obtenido mediante un tratamiento *in – situ*.
- 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.



BNCT in – situ para el tratamiento de ca. de pulmón

Potencial tratamiento de

NSCLC – Estadío I/II

¿Qué necesitamos?



Haces de neutrones adecuados
Reactores Epitérmicos
Aceleradores



Valores de prescripción y
tratamiento adecuados
Planes realizables prácticamente



Optimización del tratamiento
personalizado a cada paciente.
Optimización siguiendo la distribución
de ^{10}B en cada paciente.

Physica Medica 30 (2014) 888–897

Contents lists available at ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: <http://www.physicamedica.com>

ELSEVIER

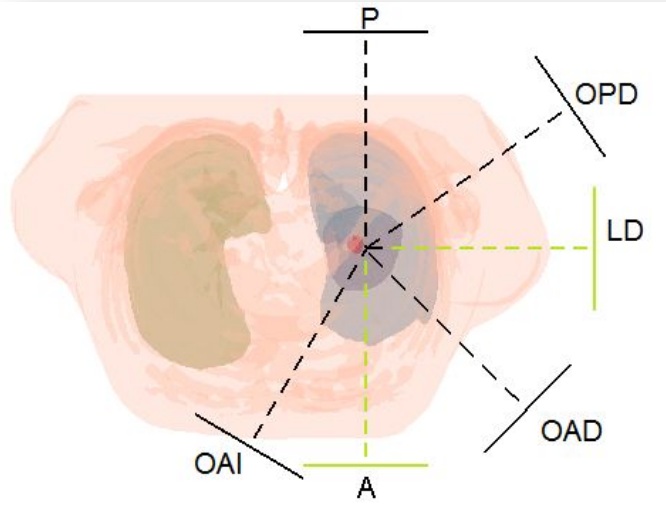
Original paper

Exploring Boron Neutron Capture Therapy for non-small cell lung cancer

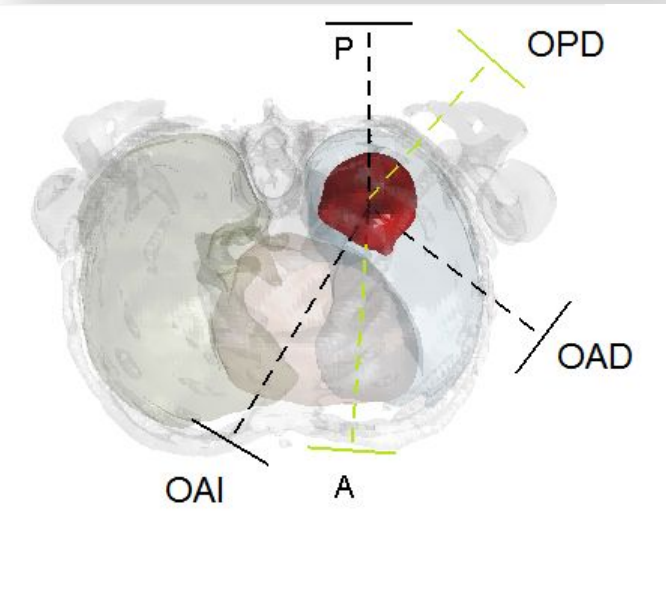
Rubén O. Fariás ^{a,b}, Silva Bortolussi ^{c,d}, Pablo R. Menéndez ^e, Sara J. González ^{a,b,*}

CrossMark

BNCT en NSCLC

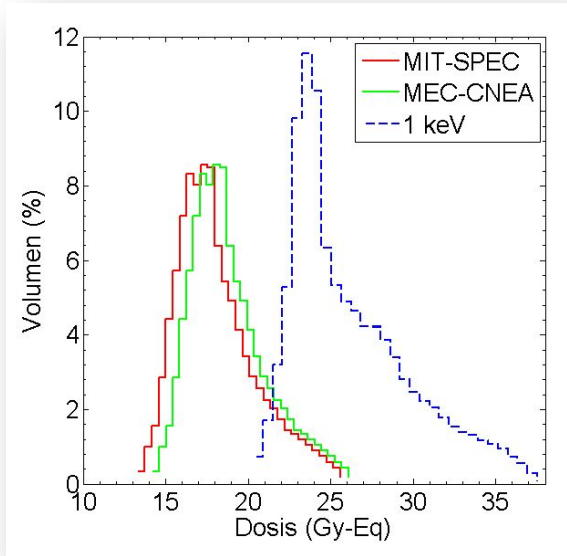


- Lesión central, proximal a los bronquios
- PTV = CTV (2,5 cm³) + 30 mm (isotrópico)
- Determinación del tratamiento en función de múltiples incidencias y perfil temporal de concentración de boro.
- Haces circulares (d=10cm) con delimitador de poliboro (4x4 cm²)

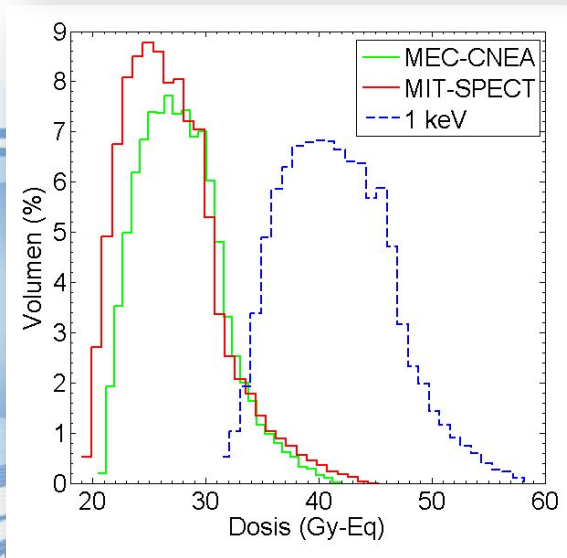


- Lesión sobre la pared costal posterior
- PTV = CTV + 20 mm (isotrópico)
- Determinación del tratamiento en función de múltiples incidencias y perfil temporal de concentración de boro
- Haces circulares (d=10cm) con delimitador de poliboro (6x6 cm²)

BNCT en NSCLC



- La personalización del tratamiento dio lugar a
 - Inicio: 5 - 7 hs post – infusión del compuesto borado
 - $[^{10}\text{B}]_{\text{PULMON}}$: 8 - 11 $\mu\text{g/g}$
 - Relación T/N: 2,5 – 3
 - Duración del tto: 70 – 100 minutos.
- Dosis mínima en tumor 15 – 20 Gy-Eq
 - $TCP > 80\%$



Por último...

Conclusiones

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.**

Muchas gracias por su atención

"Los progresos de la medicina y de la bioingeniería podrán considerarse verdaderos logros para la humanidad cuando todas las personas tengan acceso a sus beneficios y dejen de ser un privilegio para las minorías"

Dr. René G. Favaloro

Dr. Ing. Rubén O. Farias
Mail: ingrofarias@gmail.com

