BNCT EN ARGENTINA

Dr. Gustavo A. Santa Cruz

Gerencia de Investigación y Desarrollo en Aplicaciones Nucleares a la Salud

Gerencia de Área de Medicina Nuclear y Radioterapia

Departamento Coordinación BNCT

Gerencia de Área Aplicaciones de la Tecnología Nuclear

santacr@cnea.gov.ar

I&D:

- Microdosimetría y Biofísica de las Radiaciones

-Termografía Infrarroja Dinámica

- Radioterapia con Partículas

- BNCT

RADIOTERAPIA

Es la especialidad médica que emplea RADIACIONES IONIZANTES para el tratamiento de patología neoplásica.

Su aporte principal es el CONTROL LOCAL Y REGIONAL de focos tumorales, pudiendo ser combinada con otras modalidades terapéuticas (Cirugía y Quimioterapia).

Entre el 45 y 55% de los pacientes oncológicos requieren de la utilización de radioterapia en algún momento de su evolución.

EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO ES MAXIMIZAR EL EFECTO (MUERTE CELULAR) EN TUMOR, MINIMIZANDO EL DAÑO EN LOS TEJIDOS NORMALES Y ESTRUCTURAS CRÍTICAS.

(a) partícula alfa (300keV/um),
(b) Protón (80 keV/um),
(c) electrón de decaimiento beta o de interacciones de fotones o rayos X,
(d) traza simulada del fin de la trayectoria de un electrón

MODALIDADES DE RADIOTERAPIA

HACES EXTERNOS

EMISORES INTERNOS

Radiofármacos

Semillas radiactivas (braquiterapia)

BNCT

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

TERAPIA POR

CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

NEUTRONES TÉRMICOS (Energías bajas)

BNCT: UNA MODALIDAD DE RADIOTERAPIA INTERNA DONDE EL EMISOR ES “ACTIVADO” CON HACES EXTERNOS

Carcinoma de células basales con células infiltradas

Captación selectiva del compuesto de boro

Irradiación con un haz externo de neutrones

Eliminación de las células de tumor, con baja toxicidad en las células normales

Compuestos de boro aprobados para la clínica

- **Borocaptato de sodio (^{10}BSH)**

- **Lp Boro-fenilalanina (^{10}BPA)**

Compuesto utilizado en Argentina

BNCT: I&D desde la escala macroscópica hasta el dominio microscópico

Reactores, aceleradores, instrumentación

Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos

Donde está el boro...

Donde están los neutrones...

Autorradiografía y microdistribución

Microdosimetría

Daño en el ADN

Modelos radiobiológicos

1 10^{-1} 10^{-2} 10^{-3} 10^{-4} 10^{-5} 10^{-6} 10^{-7} m

metro **centímetro** **milímetro** **micrómetro**

¿CÓMO ENTENDER EL EFECTO DE BNCT?

El efecto puede sólo ser comprendido invirtiendo el camino desde lo micro a lo macro…

Daño primario en el ADN
de cada población celular

Expresión del daño

Combinación de daños,
estructuras funcionales,
respuestas autónomas,
colectivas, etc.

Efectos agudos, tardíos,
respuesta tumoral

DOSIS

Acá es donde se formulan las preguntas…

Componentes de dosis

Parámetros radiobiológicos

LET

?

Microdistribución

EFECTO

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN ARGENTINA

I&D EN ARGENTINA: 12 (+1) ÁREAS TEMÁTICAS

- Aceleradores
- Aplicaciones Clínicas
- Dosimetría Computacional & Planificación de Tratamientos
- Física Médica
- Imagenología del Boro
- Instrumentación Nuclear
- Química del Boro
- Nanotecnología de compuestos borados
- Radiobiología del Cáncer Oral, Metástasis Hepáticas y Pulmonares y Artritis Reumatoidea
- Radiobiología del Melanoma y del Cáncer de Tiroides
- Reactor RA-3 (Centro Atómico Ezeiza, Buenos Aires)
- Reactor RA-6 (Centro Atómico Bariloche, Bariloche)
- Reactor RA-10 (Centro Atómico Ezeiza, Buenos Aires)

GRANDES ÁREAS

INVESTIGACIÓN APLICADA

- Se centra en la concepción y realización de modelos, experiencias, síntesis de compuestos transportadores y nano-vehículos, y análisis de datos biológicos y biofísicos que permiten comprender la ventaja terapéutica de BNCT.
- El objetivo principal es proveer una base científica rigurosa para la proyección de los experimentos hacia modelos más complejos dando lugar a ensayos pre-clínicos, etapas necesarias para la eventual aplicación en pacientes humanos.

  - Modelos celulares de tumor (cultivos, micro-tumores).
  - Modelos en pequeños animales (ratones, hámsteres y ratas).
  - Modelos físicos de la acción de la radiación (probabilidad de control tumoral y de complicación de tejido normal, microdosimetría, dosimetría macroscópica, computacional).
  - Determinaciones cuantitativas de boro en matrices biológicas (espectroscopía por emisión óptica y autorradiografía).
  - Diseño, concepción y ensayos de nano-vehículos trasportadores de boro.
  - Cálculo neutrónico en tejidos biológicos.
  - Modelos computacionales biológicos de alto detalle.
  - Estudio del transporte de calor en tejidos biológicos.
  - Etc.

GRANDES ÁREAS

DESARROLLO TECNOLÓGICO

- Diseño, modelado y caracterización de campos de radiación de neutrones de bajas energías con reactores y aceleradores.
- Detectores, instrumentación y dispositivos para la medición de características físicas del campo de radiación.
- Desarrollos para la medición analítica de concentraciones de boro a escalas macro y microscópica.
- Utilización de técnicas de imagenología no invasiva de tejidos y órganos como la Termografía Infrarroja Dinámica.
- Tecnología para la dosimetría y el control de calidad de los haces, monitoreo de pacientes, técnicas para la administración remota de anestesia, etc.

GRANDES ÁREAS

- PROTOCOLOS PRE-CLÍNICOS

- La realización de ensayos pre-clínicos en modelos complejos (animales grandes, órganos, etc.) son requisito indispensable para la presentación de nuevas modalidades terapéuticas ante las instituciones regulatorias y hospitales.
  - En el proyecto BNCT de CNEA, se están realizando dos protocolos: 1) Estudio de la radiotolerancia de pulmón normal en ovejas mediado por cirugía de explante-reimplante y 2) tratamientos de cáncer de cabeza y cuello en perros sin opción terapéutica.

- APLICACIONES CLÍNICAS

- La CNEA tiene una aprobación expedida por la ANMAT, por los Comités de Ética y de Docencia e Investigación del Roffo y licencia de operación por la ARN para el tratamiento del melanoma cutáneo en extremidades, protocolo clínico que se lleva a cabo en la facilidad de tratamientos del reactor RA-6, Centro Atómico Bariloche.
  - Hasta la fecha se han tratado 8 pacientes en 11 irradiaciones de melanoma con resultados comparables a las mejores técnicas de radioterapia disponibles y con toxicidad aceptable.

Reactor RA-6 Bariloche
Reactor RA-3 Buenos Aires
Aplicaciones Clínicas
Química y Nanovehículos borados
Imagenología del boro
Radiobiología del cáncer oral, metástasis hepáticas y pulmonares, artritis reumatoidea
Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos
Física Médica
Radiobiología del melanoma y del cáncer de tiroides
Instrumentación
Aceleradores
Ensayos clínicos de melanoma
Estudios radiobiológicos
Mediciones de boro en tejidos y sangre
Imagenología del boro
Blindajes
Modelos vocalizados
Síntesis de nuevos compuestos de boro
Prompt-gamma
Preparación del ADN
Protocolos de terapia de BNCT
DNA damage and repair
Estudios de biodistribución
Modulación de la respuesta
Mediante estudios histológicos,
Transportadores de boro
Posicionamiento de tratamientos
Estudios de toxicidad
Modulación de la respuesta en reactores
Modelado farmacocinético
Determinación de factores RBE y CBE
Nuevas fuentes de neutrones

Colaboraciones Nacionales pasadas y presentes

Colaboraciones Internacionales

Instituto Roffo

Hospital Austral

Hospital Curie

Universidad Favaloro

Reactor RA-6 Bariloche

Reactor RA-3 Buenos Aires

Imagenología del Boro

Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos

Radiobiología del Melanoma y del Cáncer de Tiroides

Aceleradores

Instrumentación Nuclear

Física Médica

Radiobiología del Cancer,Oral, MX Pulmonares y Hepáticas y Artritis Reumatoidea

Química del Boro

Aplicaciones Clínicas y pre-clínicas

Universidad de San Martín

Universidad Maimónides

INVAP

COMO TODO LO ANTERIOR SERÁ AMPLIAMENTE CUBIERTO EN LAS CHARLAS DE ESTE WORKSHOP....

ENSAYOS CLÍNICOS DE BNCT EN ARGENTINA

ANMAT: Año 2003. Ensayo Clínico "Terapia por captura neutrónica en boro en el tratamiento de melanoma: protocolo de estudio fase II". Disposición 3976, 25 de julio (Expediente Nº 1-47-3781/02-0).

ARN: Año 2015 Licencia N° 21190/0/1/ 06-20
N° de Resolución del Directorio: 382/2015 A.R. N. Vencimiento: 15/06/2020.

BNCT CLÍNICO EN EL REACTOR RA-6, CENTRO ATÓMICO BARILOCHE

Reactor de Investigación RA-6

- Pileta abierta, tipo MTR
- Hasta el 2008: 500 kW, U235 al 90%
- Desde el 2012: 1 MW (3 MW por diseño), U235 al 20%

Antigua columna térmica

Sala de Tratamiento de BNCT

LOGICA DE SCRAM
PILOTO AUTOMATICO
REDUCCION DE POTENCIA

Ing. J. Longhino

Reactor RA-6, Sala Clínica de BNCT
Centro Atómico Bariloche

3 m ancho.

Cono protuberante de 15 cm.

Nueva camilla electromecánica.

Nuevo sistema de láseres de posicionamiento y marcación.

Sistema de visualización interno.

CRONOLOGÍA 2003-2016

- Octubre de 2003 Obtención de la Licencia de Operación de la ARN
- 2003-2007 Tratamientos Clínicos (1era Etapa) => 10 IRRADIACIONES EN 7 PACIENTES
- 2007- 2011 Proyecto UBERA-6: Cambio de Núcleo y Aumento de Potencia. Upgrade de todas las facilidades del Reactor. Ampliación de la Sala e incorporación del cono del Haz.
- Enero 2009 Puesta en Marcha del Reactor RA-6 con uranio de bajo enriquecimiento.
- 2010-2015 Etapas de Construcción, caracterización y ajuste del Haz Clínico, Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos, Logística en Bariloche, Internación del paciente, Médico y Enfermera Local, Controles de Calidad, Protección Radiológica, etc.
- 2013-2014 Elaboración de Informes Técnicos.
- Septiembre de 2014 Firma Acuerdo Específico con el Roffo por BNCT.
- 2013 -2014 Elaboración y Presentación de Documentación ante la ARN.
- Agosto 2015 Obtención de la Renovación de la Licencia de Operación de la ARN.
- Octubre de 2015 Reinicio de los Tratamientos Clínicos (2da Etapa).

Caso clínico
Octubre de 2015

Paciente y Diagnóstico

Paciente de 72 años con diagnóstico de melanoma nodular estadío IIIB, T4bN2cM0.

<u>Antecedentes:</u> Hipertensión arterial, osteoporosis, artritis reumatoidea, erisipela miembro inferior izquierdo, glaucoma.
<u>Medicación actual:</u> Amlodipina, perindopril, espironolactona/ furosemida, meprednisona (10 mg/día), alendronato.

Marzo/15: Nota una lesión pigmentada en miembro inferior derecho, cara interna de pierna.
Julio/15: Biopsia positiva para melanoma nodular, Breslow 5 mm, ulcerado. Estudios de estadificación negativos. LDH normal.
30/Sep/2015 ingresa al Instituto Roffo. Se define no candidata a ipilimumab por el antecedente de artritis reumatoidea que requirió tratamiento con antiTNF.

Rep: M David Pereira

Marcaciones en Sala de Simulación (Roffo)

- Para el reposicionamiento en Sala de Irradiación (RA-6)

- Para la dosimetría computacional

Estudio de Tomografía para la Dosimetría Computacional

Transporte por Monte Carlo (MCNP)

Gossio S.et al. "Sphere" (2009)

Preparación solución estéril de BPA y viaje a Bariloche

Viaje de la paciente, acompañante y parte del equipo clínico.

BPA

MC Métodos de Control S. A.

Certificado de Análisis

Certificado de Análisis Nº: **1530** Fecha de emisión: *13 de octubre de 2015.*

Realizado para: ***Com. Nac. De Energía Atómica***

Técnica aplicada: *LAL Cinético Turbidimétrico - SOP: 006 – Sensibilidad 0,010 eu/ml.*

Insumos empleados:

Insumos	*Lote*	*Marca*	*Vencimiento*
Reactivo	*G4852L*	*Endosafe*	*OCT-2018*
Endotoxina	*EM54512*	*Endosafe*	*FEB-2019*
Agua calidad reactivo LAL	*0000416073*	*Lonza*	*23-MAY-2016*

Resultados

Reporte : CNEA 13-10-2015 11:46:09 **r = - 0,995**

Muestra	*Nº Lote*	*Concentración hallada*	*Limite de aceptación*	*Factor de recuperación*	*Dilución de trabajo*
Borofenil alanina	13-10-15	< 0,20 eu/ml	< 0,64 eu/ml	149 %	1:20

Comentarios

El factor de correlación lineal de la curva Standard es superior al valor mínimo requerido de |-0,980| por lo que las ***condiciones del ensayo son válidas.*** *Las muestras presentan factores de recuperación en el rango de aceptación (50% - 200 %) por lo cual los* ***resultados son válidos.***
La muestra cumple con el límite de endotoxinas.

- Control de calidad de láseres
- Práctica de Posicionamiento
- Verificación de elementos y dispositivos
- Reuniones

Día previo a la irradiación: práctica de Posicionamiento

13 de octubre de 2015

Infusión del compuesto de ^{10}B

Infusión de ^{10}BPA - Fructosa

- Tinf ~ 90 min.
- Dosis ~350 mg/Kg
- Extracción de muestras de sangre cada 15 min. para el análisis del contenido de ^{10}B
- Ajuste por un modelo de 2 compartimentos

Kiger et al., Radiat. Res 155 (4), 611-618 (2001)

Gentileza González, S

14 de octubre de 2015

Irradiación del paciente

13 de octubre de 2015

Protección

Placa litiada

TLDs

Sala de irradiación
(CAB)

Cámaras de video
de seguridad
Intercomunicador

Oximetría de pulso

Cámara de Video Local

Monitoreo

Detector autoenergizado
Para seguimiento de flujo de n local

Irradiación

Se documentan los parámetros importantes

- *señal del monitor de referencia de consola*
- *horas de inicio y fin*

- Monitoreo continuo de
  - *unidades de monitor*
  - *posicionamiento del paciente*
  - *condiciones fisiológicas del paciente*
  - *Comunicación*

- Fin de irradiación
  - *scram luego de alcanzadas las unidades de monitor previstas para la irradiación (UMPI)*
  - *verificación del posicionamiento del paciente*

Traslado del Paciente al Hospital Privado Regional de S.C. de Bariloche

Internación del paciente durante la noche subsiguiente…

Silva!!

Despedida y vuelta a Bs As
(no sin antes picar algo por ahí…)

Análisis Retrospectivo y Seguimiento

Figura 1. Posición pre-irradiación. Imagen DSC_1711.jpg.

Figura 2. Posición post-irradiación. Imagen DSC_1726.jpg.

Cambios en la posición

Figura 3. Evolución temporal de la lectura del SPNd durante la irradiación de paciente.

Señal del SPNd

Perfil completo de boro en sangre

	Dosis total [cGy]	Dosis RBE-ponderada total [cGy]
Pierna D	163,7	207,8
Vejiga	15,6	19,8
Pierna I	24,7	31,3
Esternón	8,0	10,2

Dosimetría personal

Tabla II: Datos de boro promedio en sangre y piel calculados en forma retrospectiva (R) a partir del ajuste de la Figura 4. Intervalo de confianza calculado a partir de las cotas de predicción del 95% para el ajuste.

Concentración ^{10}B Promedio Retrospectiva (ppm)	
C_{sangre}	18.8 [17.5, 20.1]
C_{piel}	28.2 [26.3, 30.1]

Tabla III: Unidades de monitor administradas y retrospectivas considerando el perfil completo de mediciones de boro en sangre y la posición retrospectiva de la anatomía.

UMA § (t_{iA} = 69.9 min)	UMR § (t_{iR} = 66.6 min)
1165.3	1111.0

§ t_{iA} y t_{iR} son tiempos de irradiación on-off, no tiempos reales.

Tabla IV: Datos de dosis máxima prescripta en el OAR (MTD), y máxima dosis administrada (D_A) calculada en base al perfil completo de mediciones de boro en sangre y la posición retrospectiva de la anatomía. Intervalo de confianza calculado a partir de las cotas de predicción del 95% para el ajuste del perfil de concentración de boro.

MTD (Gy-Eq)	D_A (Gy-Eq)
24.0	25.2 [24.2, 26.2]

Evolución clínica a 1 mes del tratamiento.

Toxicidad por BNCT: Dermatitis G1.
Se considera en respuesta. Continúa control.

Rep: M David Pereira

Evolución clínica a 1 año del tratamiento.

Toxicidad por BNCT: Dermatitis G1. Persiste vitíligo alrededor de las lesiones tratadas con BNCT. Sin dolor ni prurito. No hay nuevas lesiones en el resto de la piel. Sin adenopatías palpables. Las lesiones están aplanadas. Se considera en respuesta. Continúa control.

Rep: M David Pereira

Lesiones fuera del campo de BNCT

Fueron tratadas con braquiterapia de alta tasa (HDRB), con buena respuesta, también presentando vitiligo, pero en un caso con una toxicidad aguda mucho mayor que BNCT.

1 mes luego de BNCT, 18/11/2015

1 mes luego de HDRB (14/12/15, 2015), 2 meses luego de BNCT

“BNCT Y MÁS ALLÁ”:

OTROS PROYECTOS DE ALTO IMPACTO EN RADIOTERAPIAS AVANZADAS E I&D PARA EL CÁNCER

- LABORATORIO DE IMAGENOLOGÍA PRECLÍNICA
- LABORATORIO DE HACES DE PROTONES
- ESTACIÓN DE TRABAJO CON HACES DE NEUTRONES TÉRMICOS

OTROS PROYECTOS

- LABORATORIO DE IMAGENOLOGÍA PRECLÍNICA

PME 2015 Nº 199, Monto $25M.
Para la compra de equipos micro-PET/SPECT/CT y Ópticos.

OTROS PROYECTOS

- CENTRO DE RADIOTERAPIA AVANZADAS: PROTONTERAPIA

LABORATORIO DE I&D CON HACES DE PROTONES

OTROS PROYECTOS

- LABORATORIO DE HACES DE NEUTRONES, REACTOR RA-10

Caso Científico presentado en el Workshop CNEA-MinCyT Fase II de Instrumentación del LAHN

FO-LAHN-001 R0

LAHN	DEPARTAMENTO ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO USO DE HACES DE NEUTRONES DEL RA10	SC-LAHN-007 Rev.: 0
	CASO CIENTÍFICO	Página: 1 de 13

INSTRUMENTO: ESTACIÓN PARA I&D EN CÁNCER USANDO HACES DE NEUTRONES TÉRMICOS

0. COORDINACIÓN

	NOMBRE	FILIACIÓN
Coordinadores	Gustavo Santa Cruz	Gerente Investigación y Desarrollo en Aplicaciones Nucleares a la Salud GAMNyR Jefe Departamento Coordinación BNCT GAATN - CNEA
Editor LAHN:	Gabriela Aurelio	Proyecto LAHN - CNEA

Multidisciplinario vs. Interdisciplinario

No necesariamente lo “mejor” para BNCT

- “Una obra es un todo, no la suma arbitraria de diferentes especialidades”.

BNCT = SINERGISMO

¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!

santacr@cnea.gov.ar