

Propuesta y estudio de BNCT para el tratamiento del cáncer de mama

Mario A. Gadan
Ing. en Física Médica

División Instrumentación y Dosimetría, Subgerencia de Instrumentación y Control,
Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)

Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales
(FICEN), Universidad Favaloro (UF)

Workshop “Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT):
Neutrones para la Salud”
FICEN - UF
20 de Abril de 2017

contacto: mario.gadan@gmail.com; mgadan@cae.cnea.gov.ar

Desarrollo.

- Introducción
 - Compuestos borados
 - Inmunoliposomas
 - Cáncer de mama HER2
- Trabajo de investigación: BNCT para el tratamiento de cáncer de mama
 - Identificación de casos clínicos
 - Estrategia de empleo de inmunoliposomas
 - Estudio de dosimetría computacional

Introducción. Compuestos borados.

La distribución del ^{10}B y su acumulación selectiva en células tumorales es un aspecto crítico y de amplio estudio en el ámbito de la comunidad científica de BNCT.

- Compuestos borados

Borofenilalanina (BPA: $\text{C}_9\text{H}_{12}^{10}\text{BNO}_4$)

Borocaptato de sodio (BSH: $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)

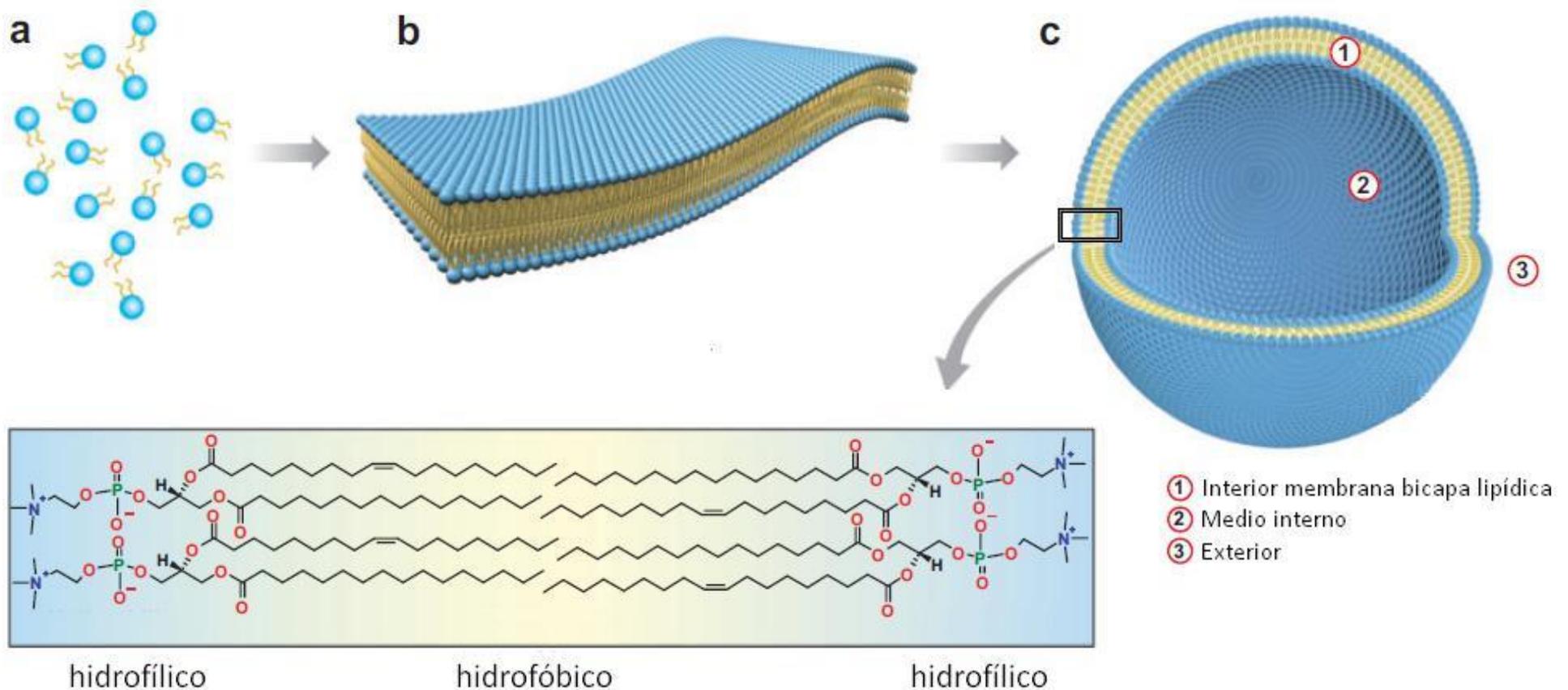
GB-10 ($\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$)

Lactosyl-carborano (LCOB: lactosa- $\text{C}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{11}$)

- Optimización de la selectividad: asociación de compuestos borados a aminoácidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, **liposomas**, entre otros.

Introducción. Liposomas.

- Vehículos para la distribución de agentes terapéuticos

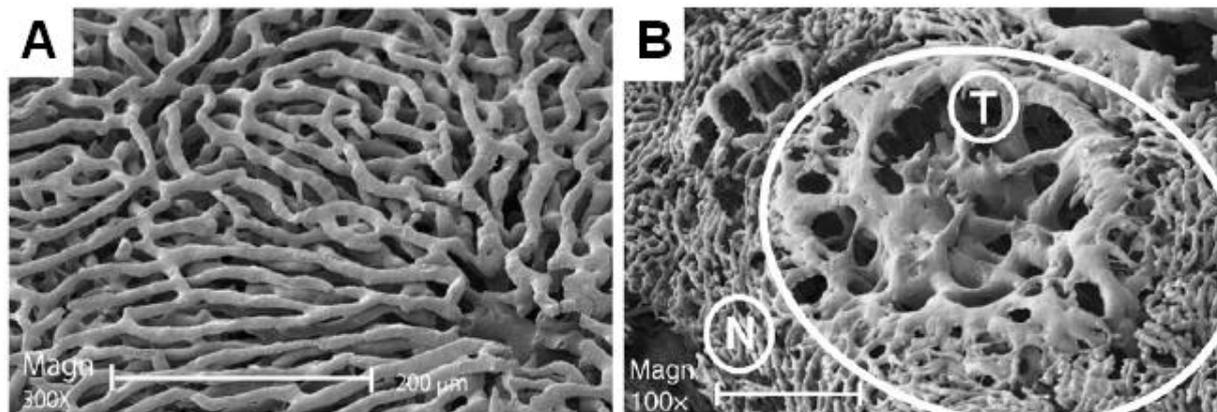


(adaptado de Jesorka and Orwar, *Annu. Rev. Anal. Chem.* 2008, 1:801-32)

Introducción. Liposomas.

- Efecto EPR (Enhanced Permeability and Retention)
 - Reportado por Matsumura y Maeda en 1986.
 - Tumores sólidos presentan actividad angiogénica aumentada: favorece la llegada de nutrientes.
 - Arquitectura vascular defectuosa: permeabilidad vascular aumentada, permite la llegada de macromoléculas.

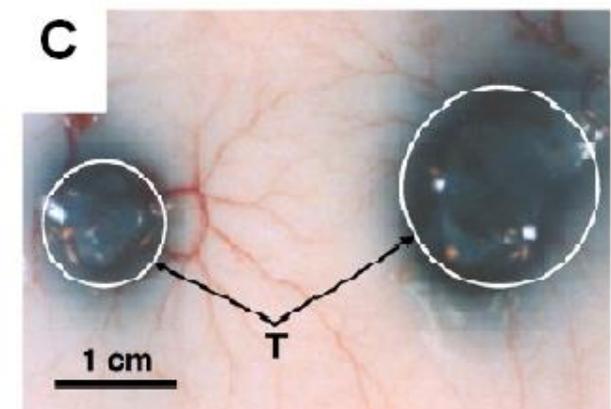
Microfotografía de hígado



normal

N: normal, T: tumor

Fotografía melanoma

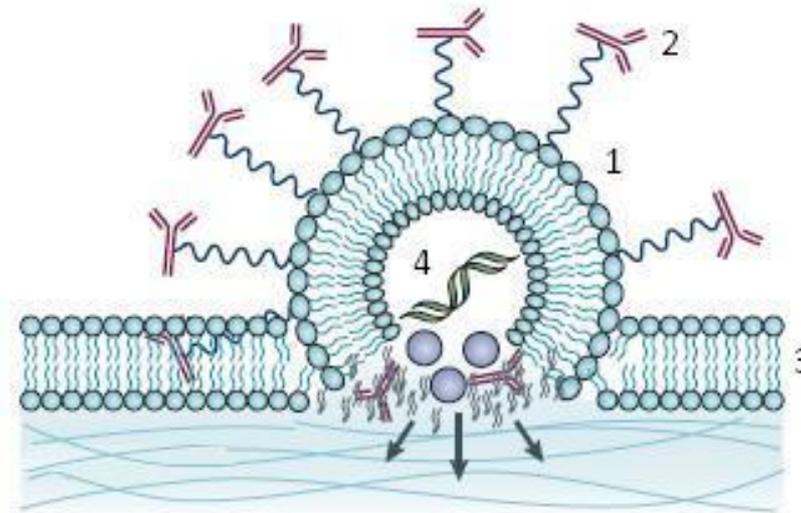


complejo albúmina-azul de Evans

(adaptado de Fang et. al, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2011, 63:136-51)

Introducción. Inmunoliposomas.

- Liposomas asociados a anticuerpos monoclonales: estrategia de selectividad

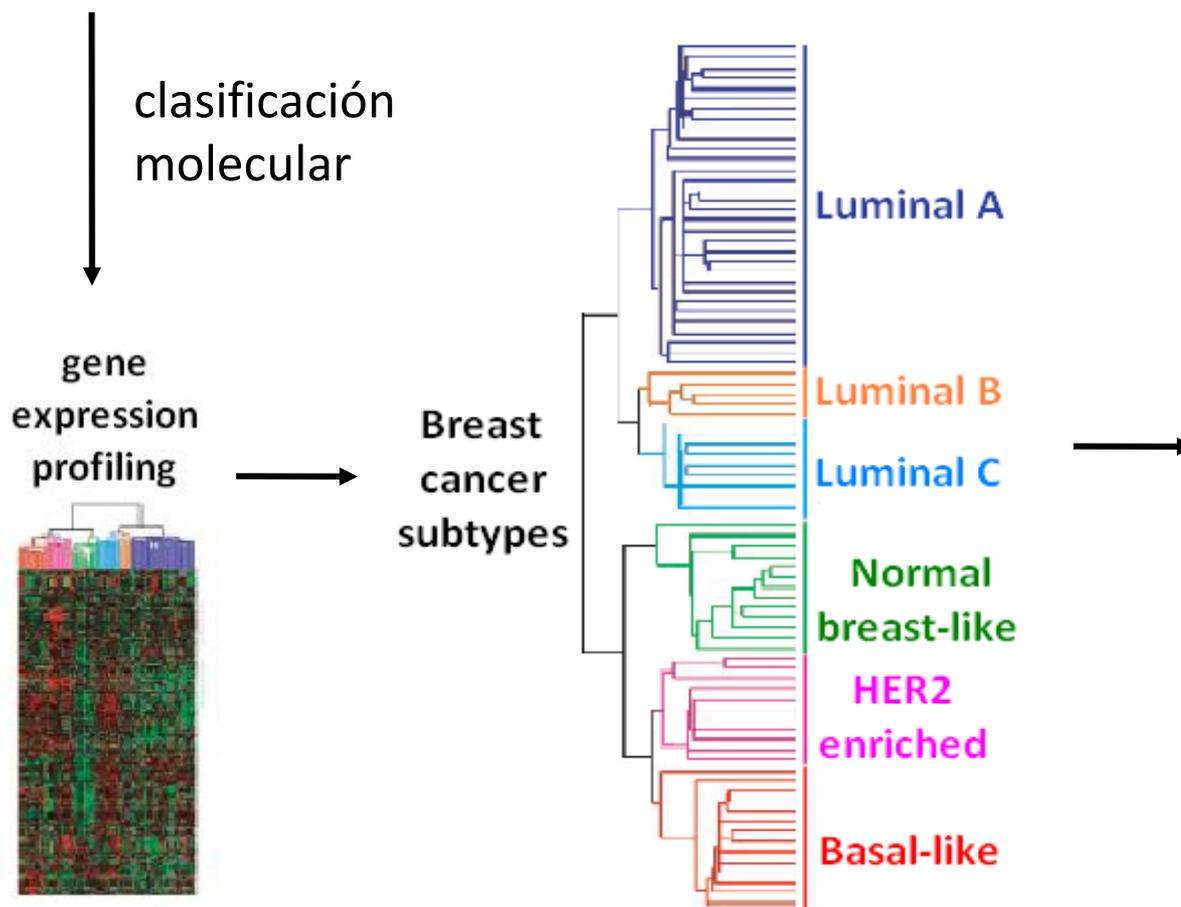


- 1) Liposoma
- 2) Membrana celular
- 3) Anticuerpo marcador
- 4) Agente terapéutico

(adaptado de Torchilin, Nature Review 2005, 4:145-60)

Introducción. Cáncer de mama.

El cáncer de mama no es una
única enfermedad

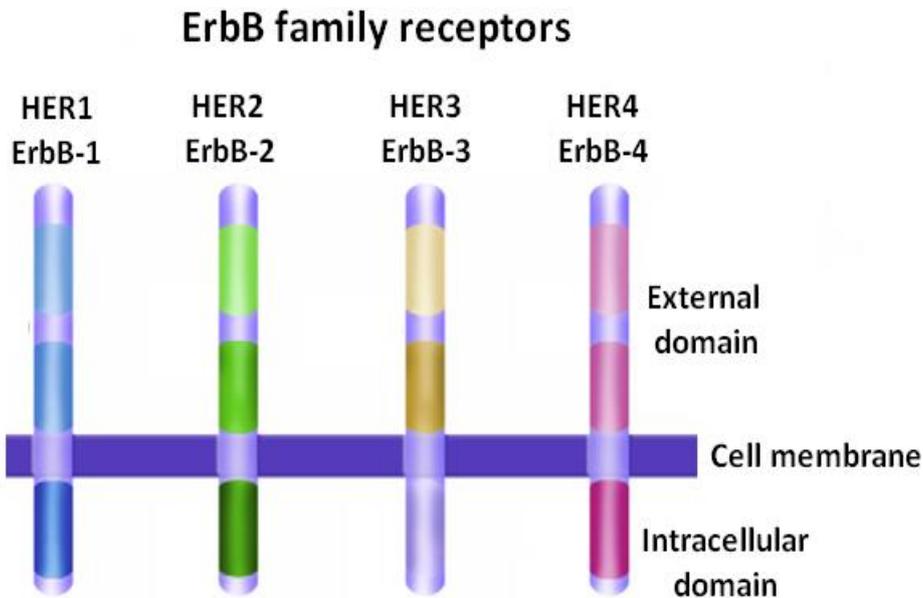
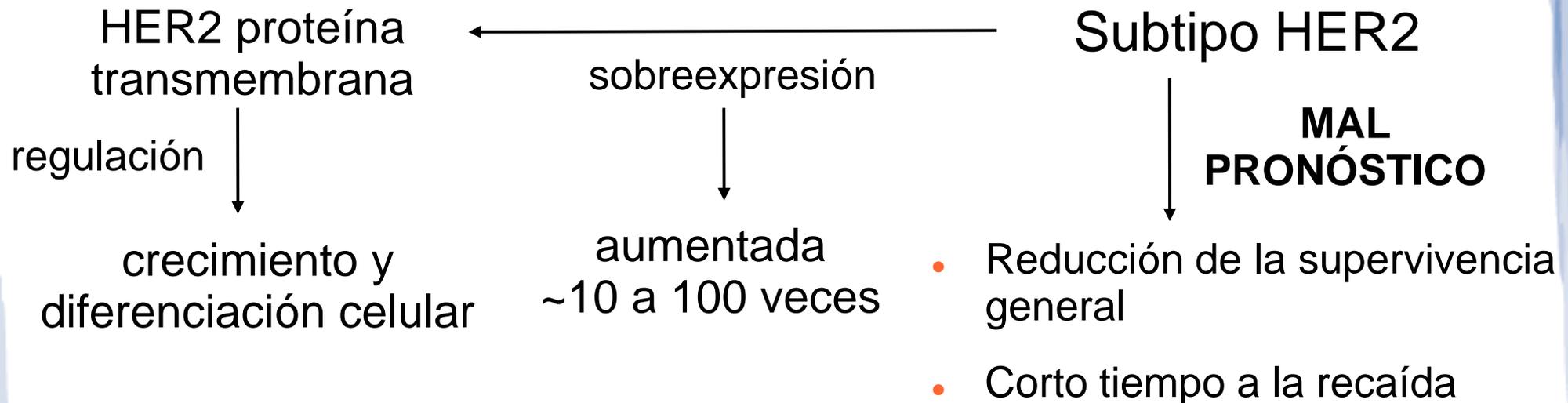


Diferentes características:

- Presentación clínica
- Características histopatológicas
- Factores de riesgo
- Pronóstico
- Outcome
- Respuesta a terapias

(adaptado de Sørlí et. al, PNAS 2001, 98 19:10869-74)

Introducción. Cáncer de mama HER2.



- Tratamiento: tto. estándar + esquema de quimioterapia en combinación con un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2 (TRASTUZUMAB).
- A pesar de las terapias actuales, existe un grupo de pacientes que no responden al tratamiento.

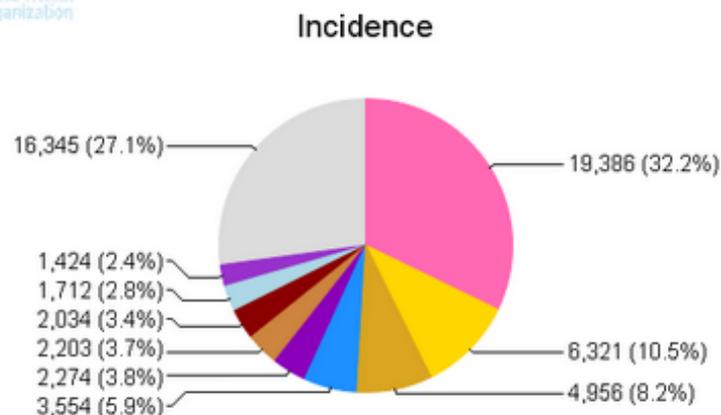
(adaptado de Levitzki et al Molecular Aspects of Medicine 2010)

Introducción. Cáncer de mama HER2.

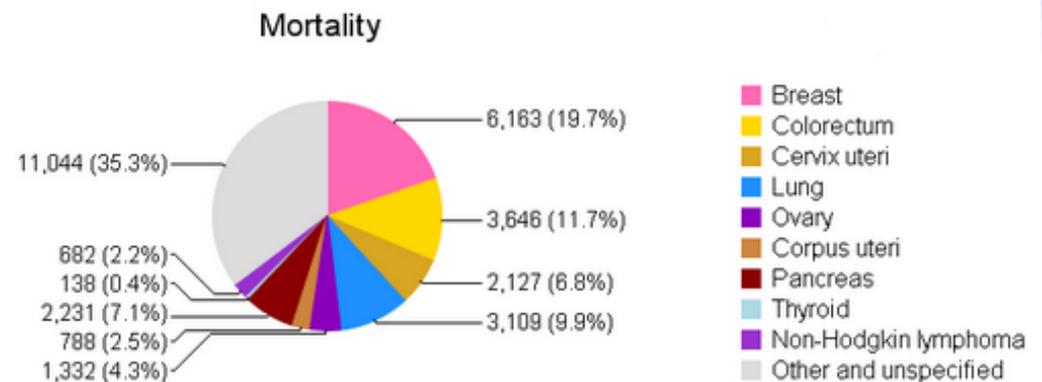
- Epidemiología.

Cáncer en mujeres en Argentina (adaptado de Globocan 2014)

International Agency for Research on Cancer



Incidencia de cáncer de mama 32,2%



Mortalidad por cáncer de mama 19,7%

Prevalencia cáncer de mama HER2+ en Argentina 13,2% respecto a 34.640 casos analizados entre 2005 y 2010

(Cáceres et. al, Rev. Arg. Mast. 2012, 31 110:8-22)

Proyecto BNCT cáncer de mama HER2+

- Proyecto BNCT de la CNEA:
 - línea de investigación: estudio de factibilidad de aplicación de BNCT para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ empleando inmunoliposomas como transportadores de boro.
- Aspectos de la propuesta:
 - Identificación de pool específico de casos clínicos.
 - Desarrollo de transportadores de boro que puedan mejorar la selectividad de entrega de compuestos borados.
 - Estudio de dosimetría numérica sobre los casos identificados con el propósito de evaluar requerimiento de distribución de boro y las condiciones de irradiación.

Casos clínicos. Recaídas locorregionales.

- Recurrencias o recaídas locorregionales post tratamiento por cáncer de mama. Tratamiento tumor primario:

Tratamiento Conservador
(BCT)



Cuadrantectomía + RT
± Quimioterapia

Mastectomía

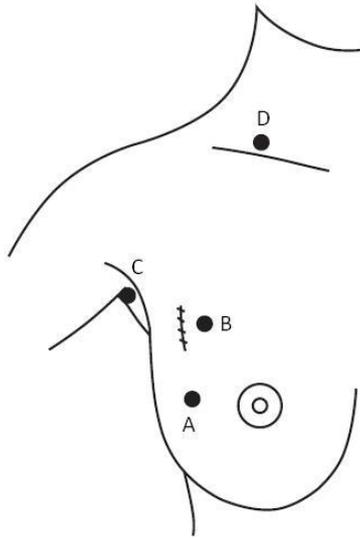


Modificada + RT
± Quimioterapia

- Tto. típico RT : 50-60 Gy 2 Gy/fr + boost opcional (20 Gy).
- Recaídas poseen un tto limitado: cirugía como primera opción. Nuevo RT puede estar limitado por el primer RT.
- Actualmente se encuentran en estudio nuevos protocolos que combinan cirugía + RT conformacional 3D (RTOG-1014).

Casos clínicos. Recaídas locorregionales.

Tratamiento conservador



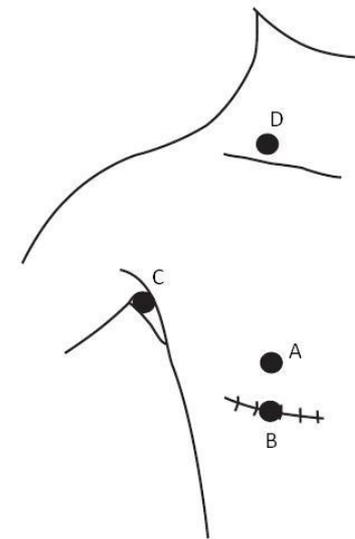
Presentación local

- A: mama ipsilateral (mama tratada)
- B: cicatriz de la cirugía

Presentación regional

- C: nódulos axilares
- D: nódulo supraclavicular

Mastectomía



Presentación local

- A: lecho de mastectomía
- B: cicatriz de la cirugía

Presentación regional

- C: nódulos axilares
- D: nódulos supraclavicular

(adaptado de Clemons et al., *Cancer Treat. Rev.* 2001, 27 2:67-82)

Inmunoliposomas. Estrategia.

HER2 en cáncer de mama HER2+
incrementado ~10 a 100 veces

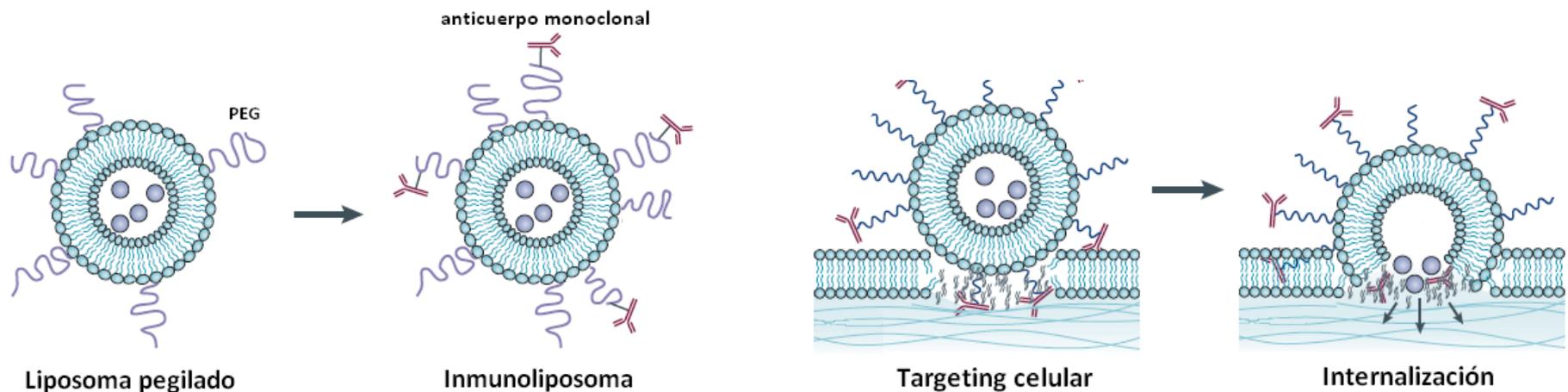
Liposomas marcados con el anticuerpo monoclonal trastuzumab



Targeting específico en células tumorales que sobreexpresen HER2



Incrementar la selectividad y niveles de concentración de boro en el microambiente tumoral



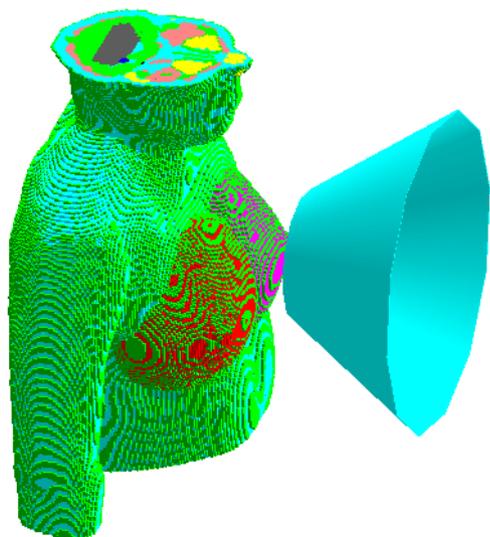
(adaptado de Torchilin, Nature Review 2005, 4:145-60)

Estudio asociado a la dosimetría numérica.

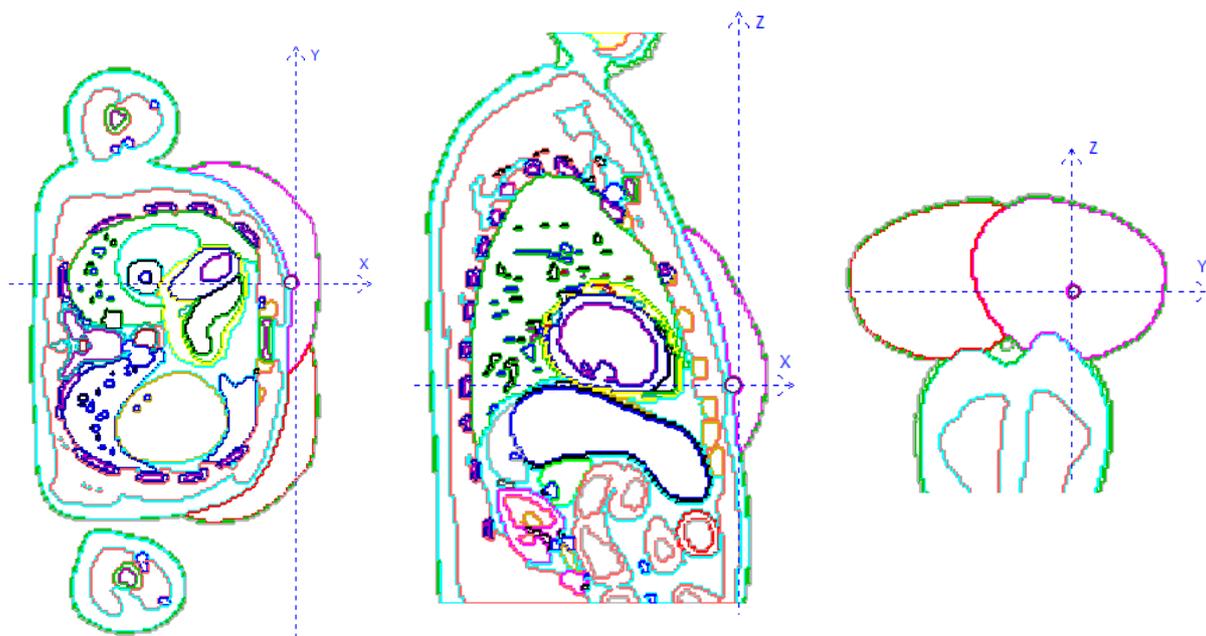
- Consideraciones:
 - Casos clínicos establecidos, generación de fantomas computacionales antropomórficos.
 - Uso del modelo computacional (fuente *track-by-track*) de la facilidad de irradiación de BNCT del reactor RA-6.
- Objetivo general:
 - Establecer condiciones y requerimientos de concentración de boro para alcanzar dosis terapéuticas sin comprometer el tejido sano circundante.
- Programas computacionales empleados: código de transporte de partículas *MCNP5*, código de generación de fantomas antropomórficos *XCAT*, visualización *Moritz ver. 1.25* (White Rock Science).

Estudio asociado a la dosimetría numérica.

- Fantomas computacionales antropomórficos:
 - post tratamiento conservador en mama de 600 ml (BCT600)
 - post tratamiento conservador en mama de 300 ml (BCT300)
 - post mastectomía: recaída superficial



Modelo 3D



Visualización 2D

Estudio asociado a la dosimetría numérica.

- Principales reacciones:

- Captura neutrónica en ^{10}B : $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$
- Captura neutrónica en ^{14}N : $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$
- Captura neutrónica en ^1H : $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$
- Colisión elástica, neutrones rápidos: $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$

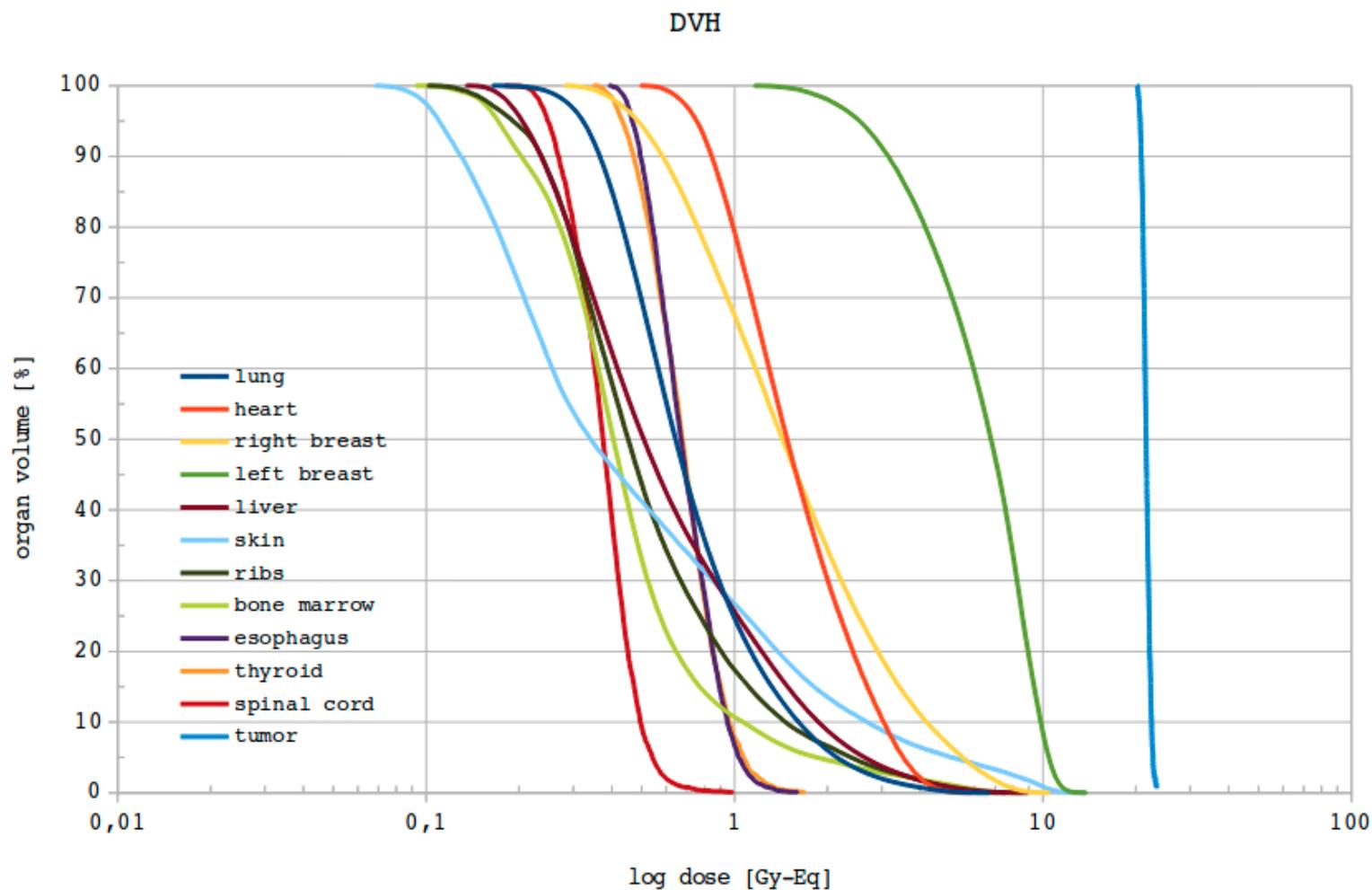
$$D_{\text{BNCT}} = f_{(n,\alpha)} + f_{(n,p)} + f_{(n,\gamma)} + f_{(n \text{ rápidos})} + f_{(\gamma \text{ estructural})}$$

Componente terapéutica → maximizar

Componente que no contribuye a la dosis terapéutica → minimizar

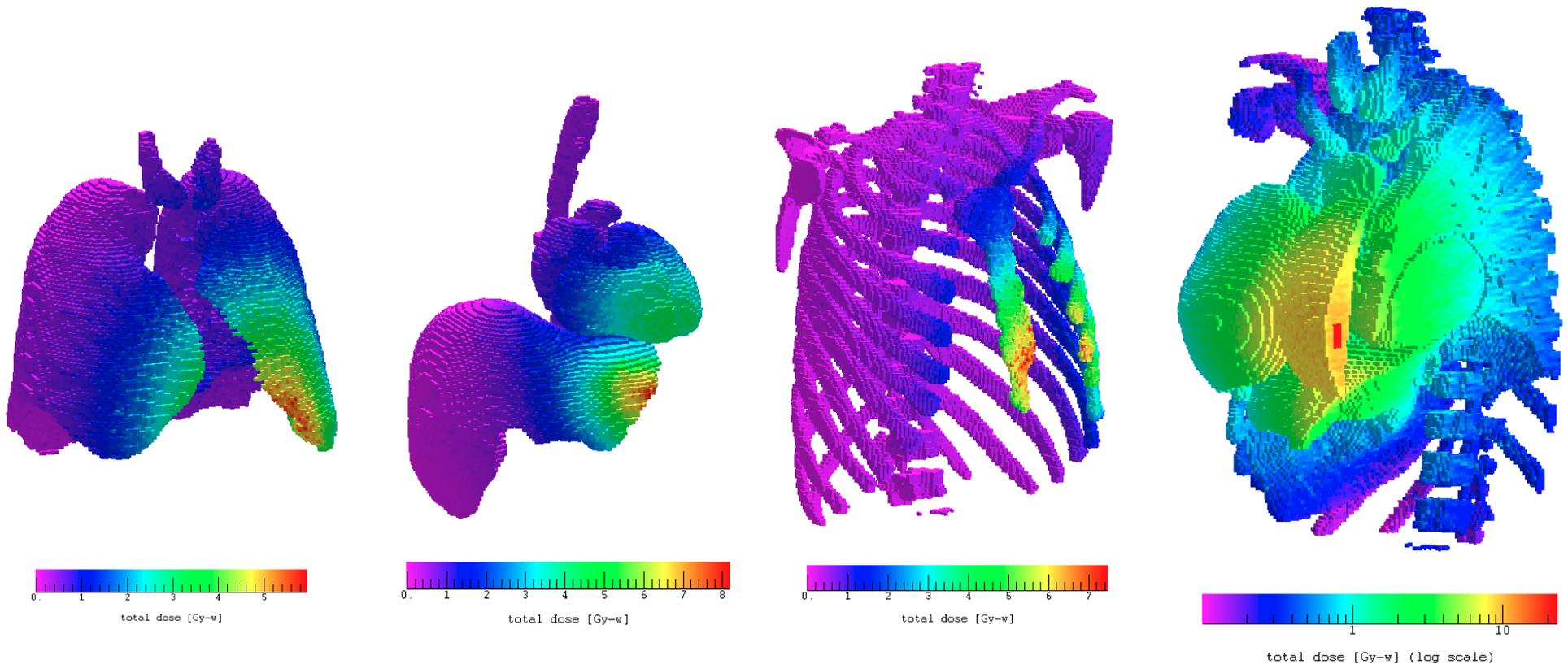
Estudio asociado a la dosimetría numérica.

- Evaluación dosimétrica en órganos sanos y en tumor.



Estudio asociado a la dosimetría numérica.

- Evaluación dosimétrica en órganos sanos y en tumor.



Muchas gracias por su atención...

contacto: mario.gadan@gmail.com; mgadan@cae.cnea.gov.ar