

Estudios radiobiológicos en el reactor RA-3

Dr. Emiliano Pozzi
eccpozzi@gmail.com

Área
RADIOBIOLOGÍA

División Patología de la Radiación
Departamento de Radiobiología

Área
REACTORES EXPERIMENTALES

División Operación RA-3
Gerencia de Reactor de
Investigación y Producción



Comisión Nacional de Energía Atómica

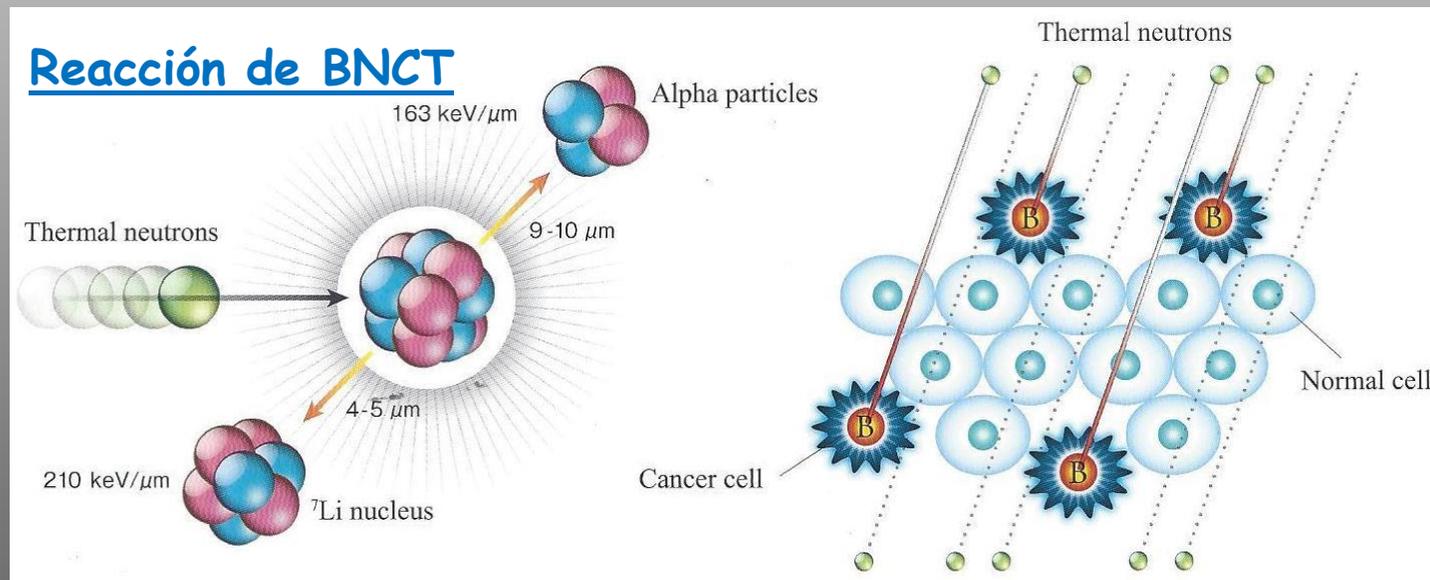
Reactor Nuclear RA-3

- Primera puesta a crítico: 1967.
- **Pileta abierta, hasta 10 MW de potencia.**
- Combustible tipo MTR
(19,7% óxido de uranio enriquecido (U_3O_8)).
- Refrigerado y moderado con agua liviana.
- Reflector de grafito.
- 4 barras de control (Ag-In-Cd).
- Flujo térmico máximo: $2 \cdot 10^{14} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$.
- 6 posiciones de irradiación en núcleo
($2 \cdot 10^{13} \leq \Phi_{th} \leq 2 \cdot 10^{14} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$)
- **Canales de irradiación en la columna térmica.**
- 1 Sistema de transporte neumático de muestras.
- 1 Celda caliente.
- **Producción de radioisótopos**
- Opera continuamente cuatro días x semana
- Testeo de materiales y combustibles.
- Investigación
- Capacitación



BNCT

La **Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT)**, es una **modalidad terapéutica binaria** que involucra: la **administración de compuestos** que contengan el **isótopo estable ^{10}B** , y la **subsiguiente irradiación de la zona tumoral con neutrones térmicos**, desencadenando una **reacción nuclear** que libera una **partícula alfa** y un **núcleo de ^7Li** , partículas que poseen una **alta transferencia linear de energía (LET)** (alcance \sim **diámetro celular**).



Estrategia terapéutica

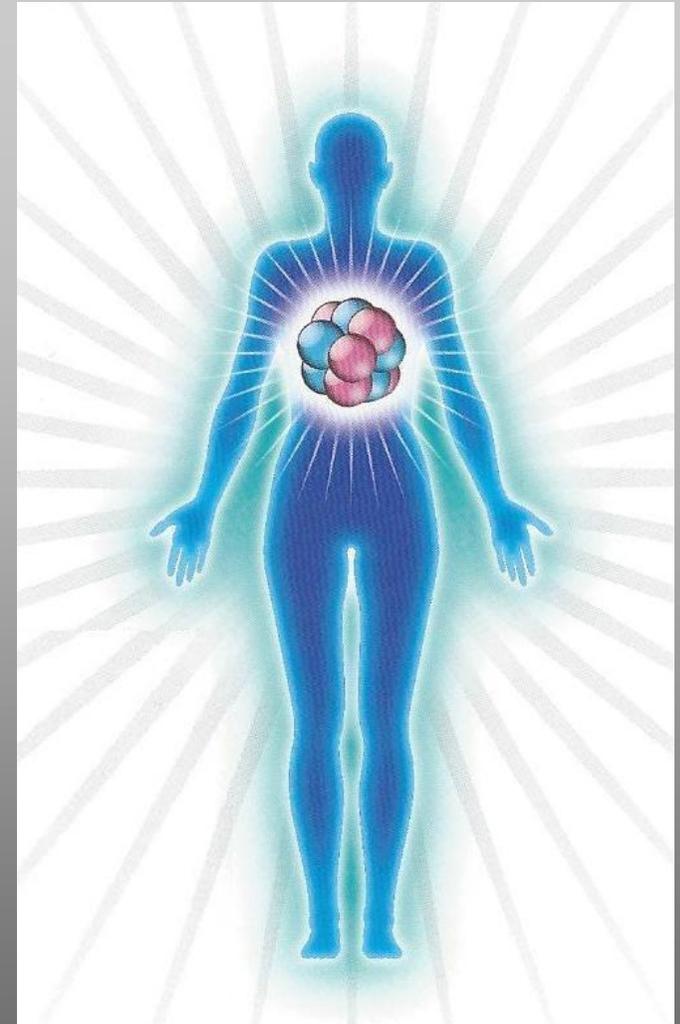
Si se obtiene una **acumulación preferencial de ^{10}B** en tumor, el BNCT dañaría selectivamente las células tumorales con **escaso daño al tejido normal**.

Ensayos clínicos en BNCT

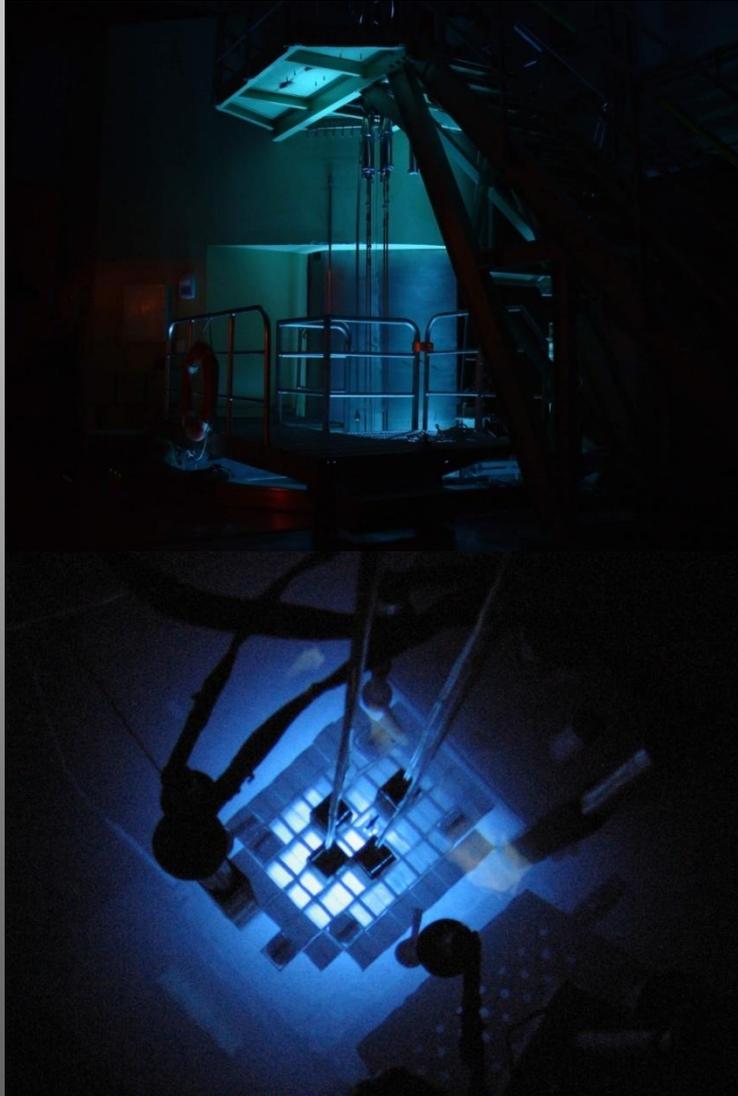
Glioblastoma	{ 1950 EEUU 1960 Japón 1997 Europa
Melanoma	{ 1987 Japón 1994 EEUU 2003 Argentina 2010 Finlandia
Cabeza y cuello	{ 2003 Japón y Finlandia 2010 Taiwan

Metástasis en hígado → 2002 Italia

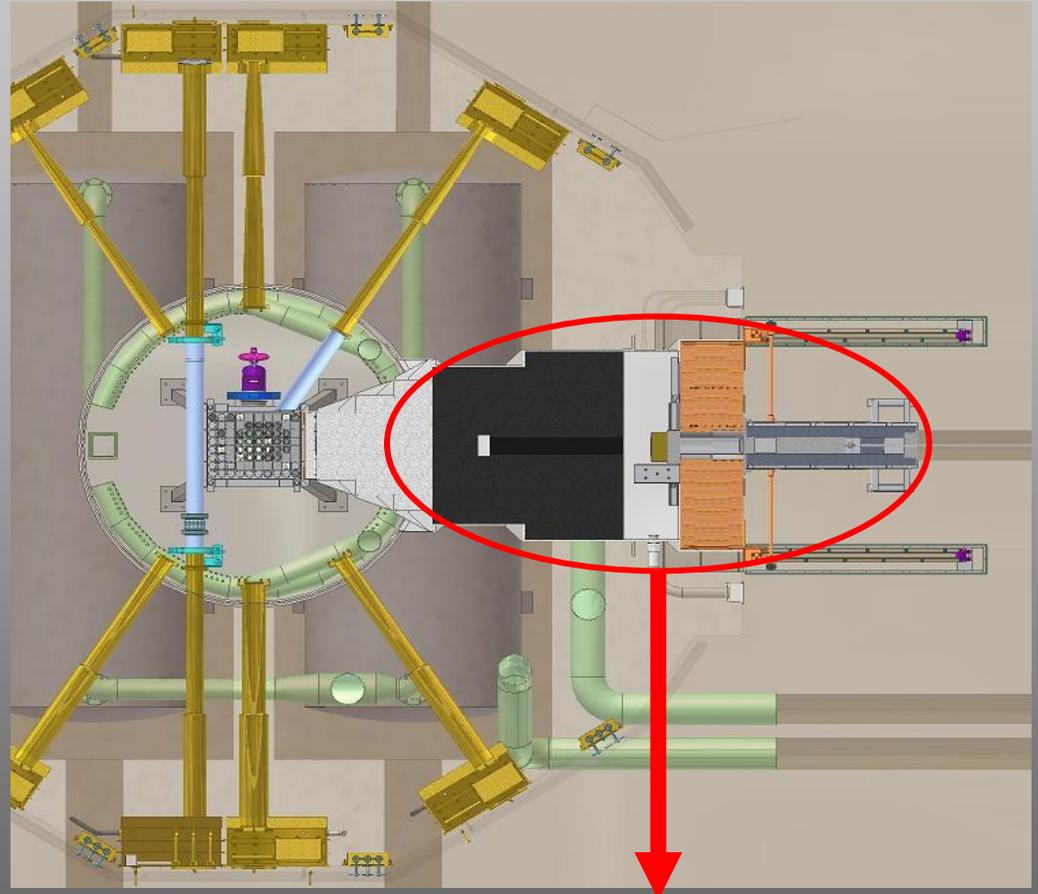
Resumiendo: podemos decir que el BNCT sería por lo menos igual de efectivo que las terapias convencionales con una potencial mejora en la calidad de vida ya que se trata de una única aplicación.



FCCT: fuente de neutrones térmicos utilizada para aplicaciones de BNCT en el reactor de investigación RA-3



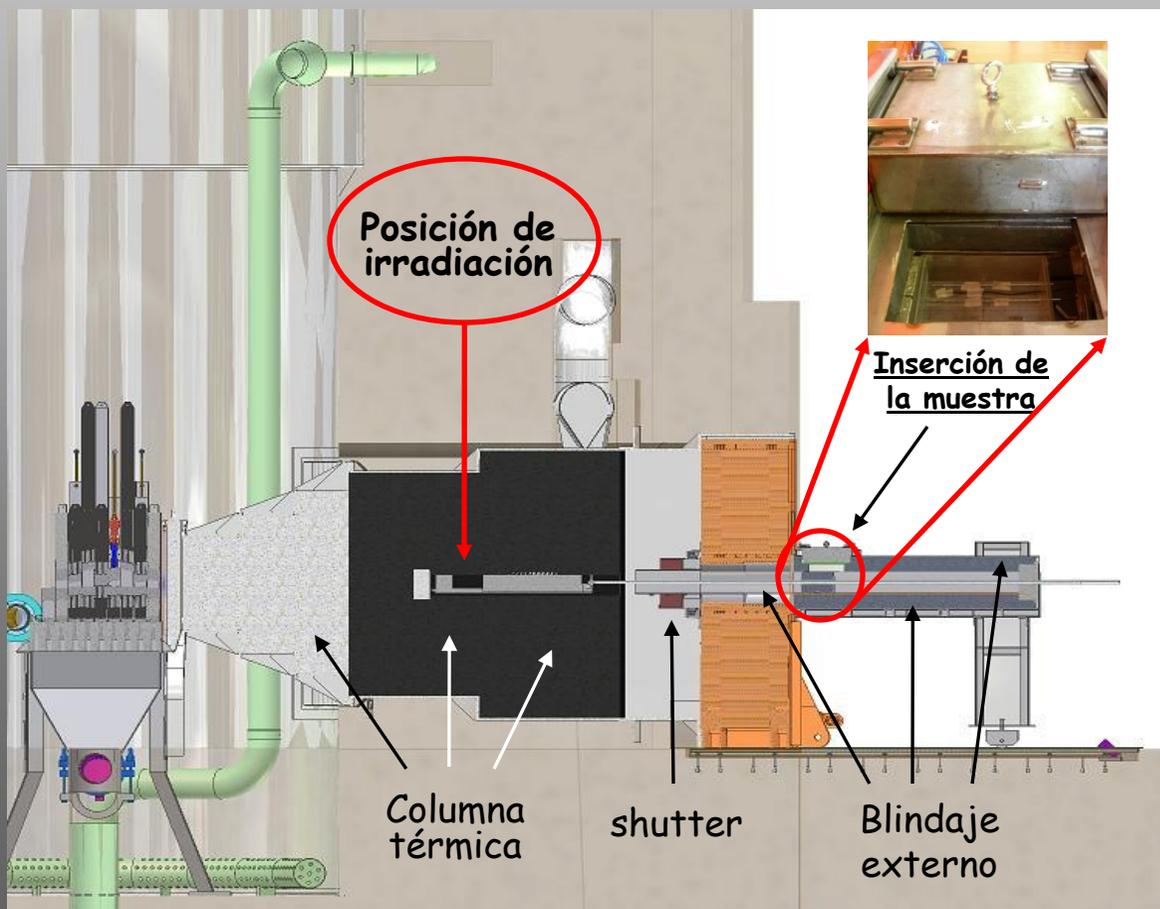
Columna Térmica - FCCT



2005/2006: Facilidad de irradiación Central de Columna Térmica (FCCT)

FCCT: fuente de neutrones térmicos utilizada para aplicaciones de BNCT en el reactor de investigación RA-3

Un túnel en la estructura de grafito y una serie de blindajes fijos y móviles, permiten la inserción de muestras en la columna térmica del reactor RA-3 cuando el mismo se encuentra operando.



Facilidad de irradiación Central de la Columna Térmica (FCCT)

Características principales de la fuente

Condiciones generales:

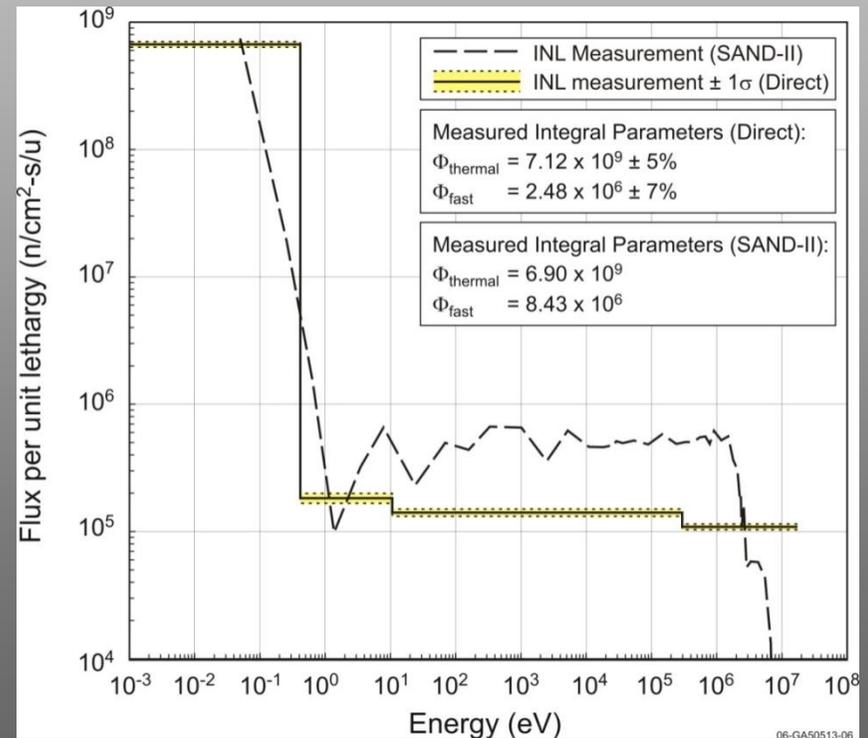
- Potencia: 8 MW
- Posición de irradiación más cercana al núcleo
- Cavidad porta muestras vacía (aire)

$$\Phi_{th} \sim 10^{10} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$$

$$\Phi_{epi} \sim 10^7 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s} \text{ (0,1\% } \Phi_{th} \text{)}$$

Espectro altamente termalizado

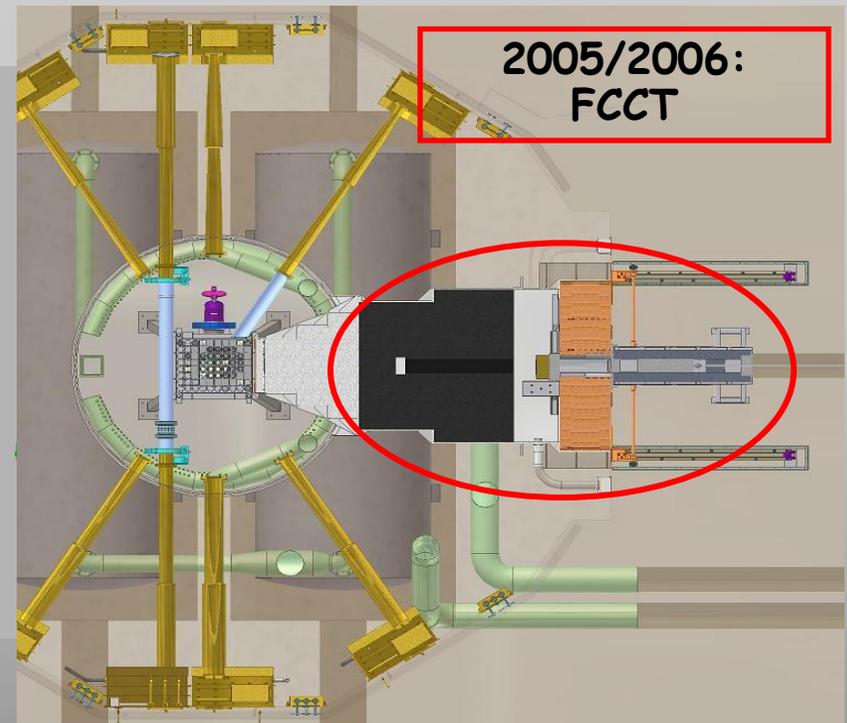
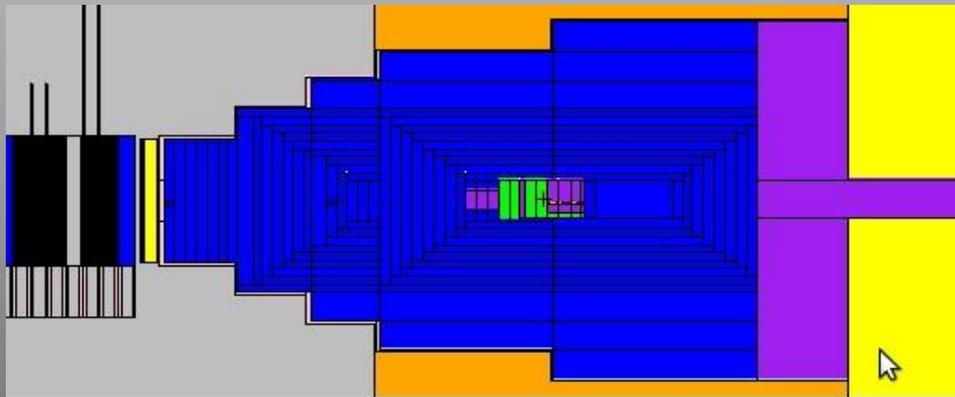
Tasa de dosis gamma
 $\sim 6 \text{ Gy/h}$



Simulación del RA-3

Avances resultados

Dra. Silva Bortolussi Bs. As. (2009)



Bortolussi et al. (2011)

Applied Radiation and Isotopes 69 (2011) 1924–1927

Contents lists available at ScienceDirect



Applied Radiation and Isotopes

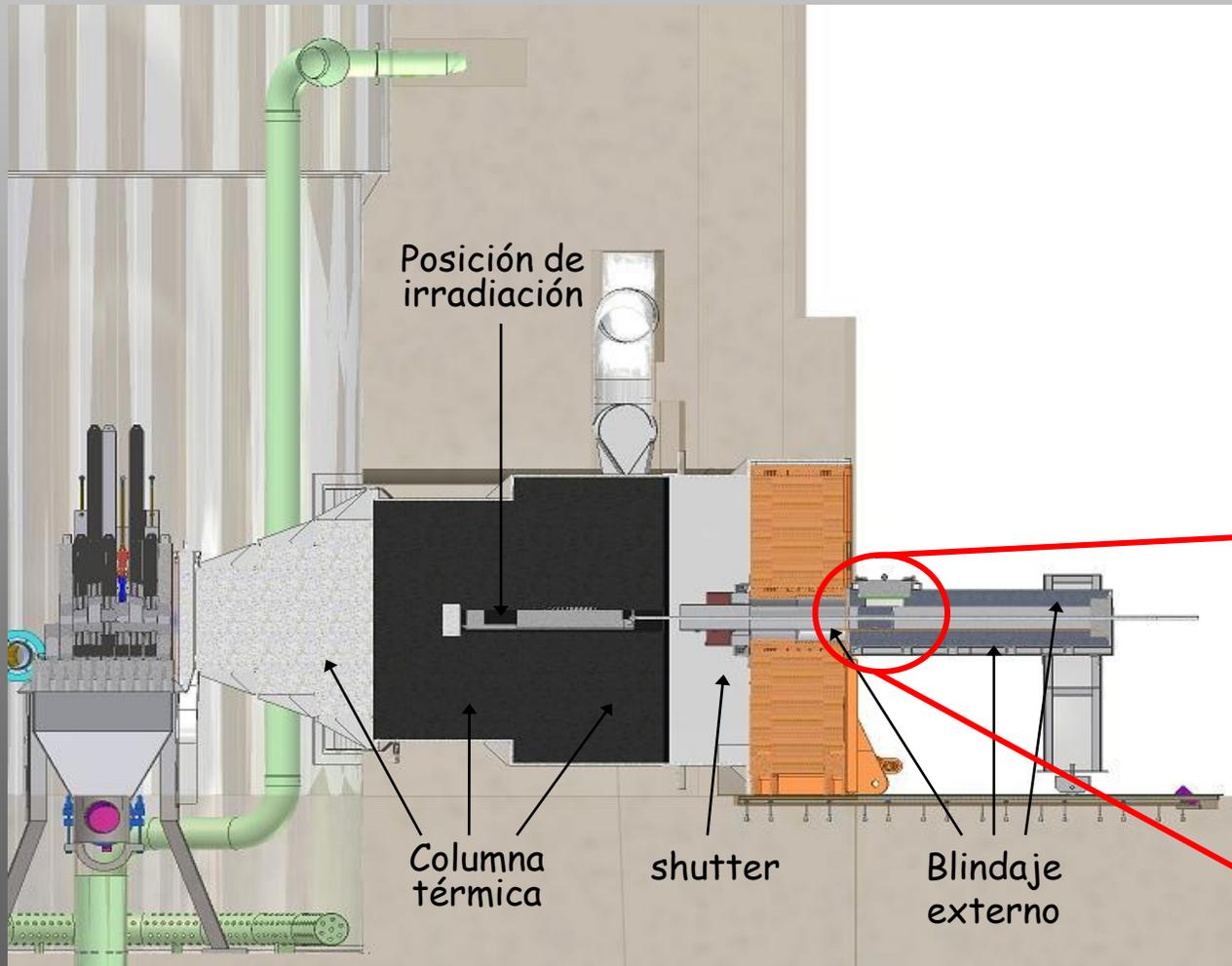
journal homepage: www.elsevier.com/locate/apradiso



Simulation of the neutron flux in the irradiation facility at RA-3 reactor

S. Bortolussi^{a,b,*}, J.M. Pinto^d, S.I. Thorp^c, R.O. Farias^f, M.S. Soto^g, M. Szejnberg^c, E.C.C. Pozzi^{d,e}, S.J. Gonzalez^{c,f}, M.A. Gadan^{a,c}, A.N. Bellino^d, J. Quintana^d, S. Altieri^{a,b}, M. Miller^c

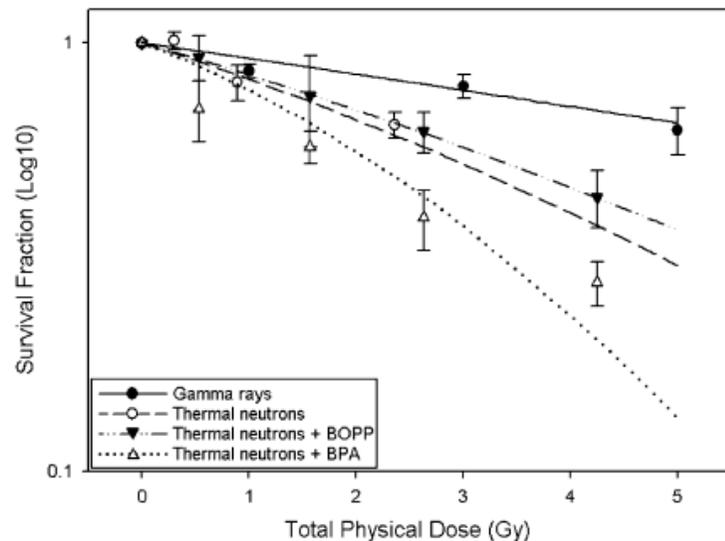
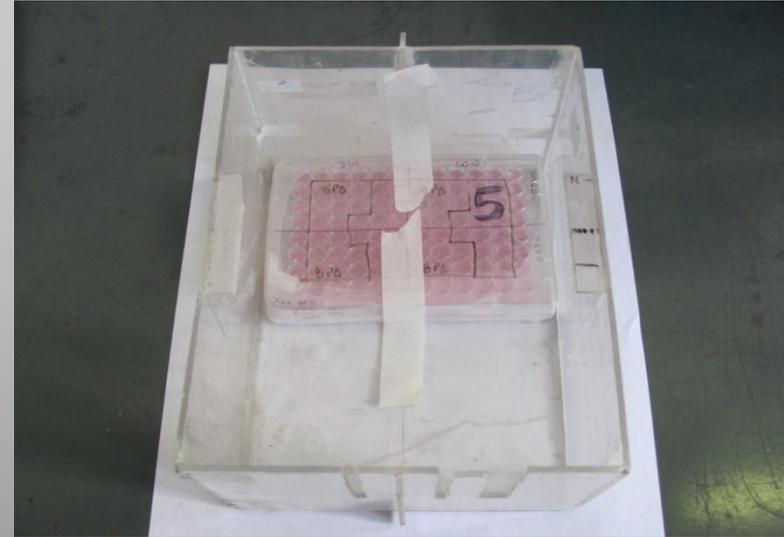
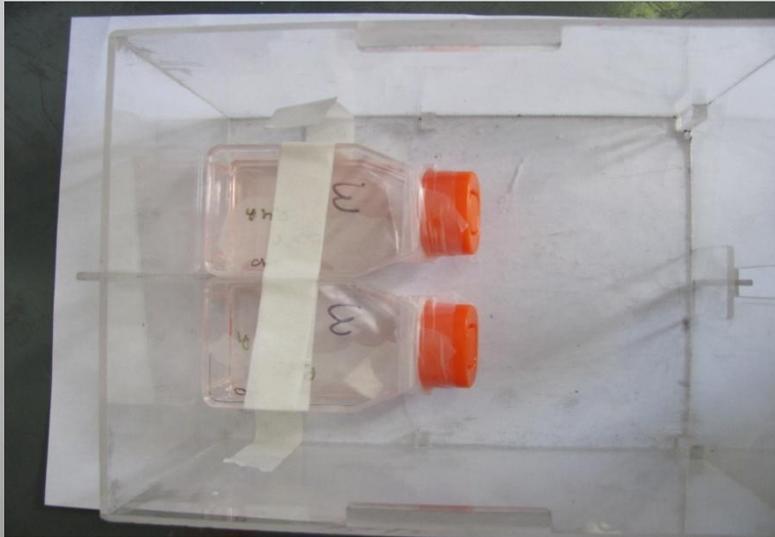
Fuente de neutrones FCCT-RA-3: ¿Solo aplicación al proyecto clínico de BNCT?



Máximo Volumen
de muestra que se
puede irradiar:
200 mm de largo x
140 mm de ancho x
110 mm de alto



¿Ensayos Radiobiológicos *in vitro*? : irradiación de cultivos celulares



Dagrosa et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 1, pp. 262–268 (2011).

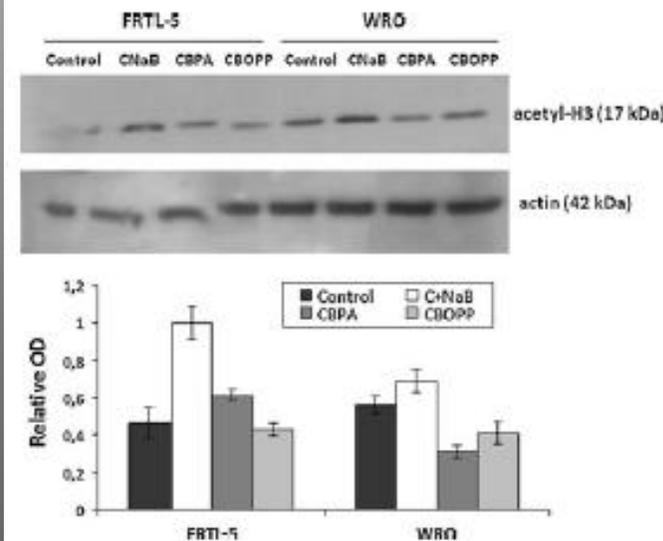
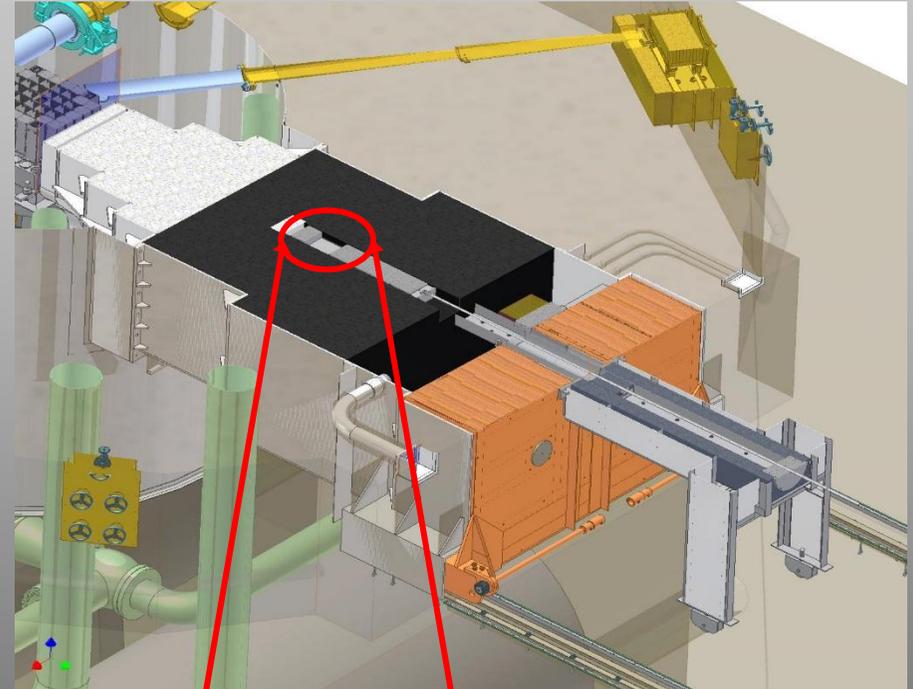
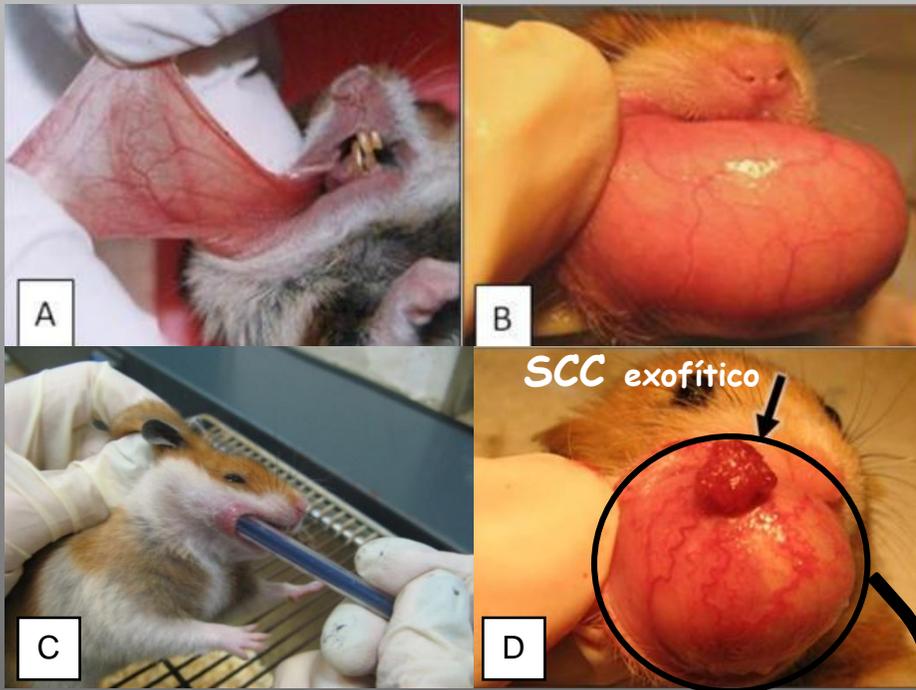


Fig. 2 Histone 3 acetylation status measured after exposure to NaB.

Perona et al. Radiation and Environmental Biophysics 52(3):363-73 (2013).

¿Ensayos radiobiológicos *in vivo*? Por ej.: modelo experimental de cáncer bucal de la bolsa de la mejilla del hámster

Modelo utilizado para estudios radiobiológicos de BNCT previamente en los reactores RA-1 y RA-6.



¿



?

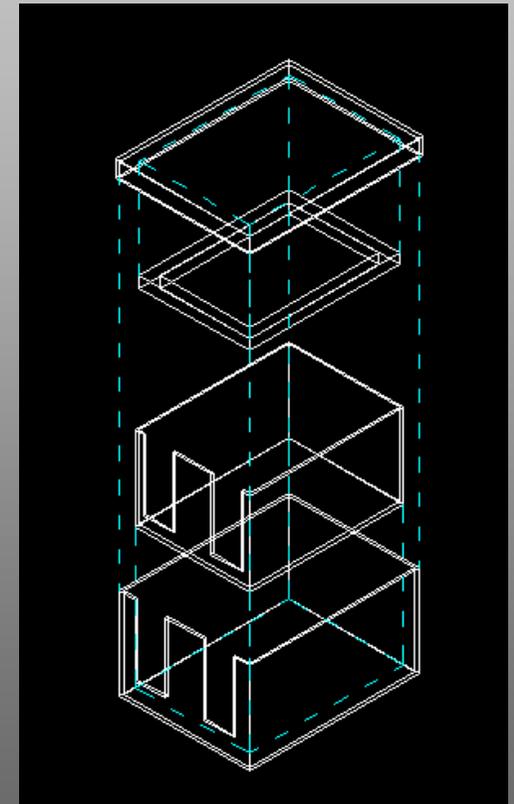
Blanco de irradiación
bolsa de la mejilla del hámster:
tejido precanceroso + tumores

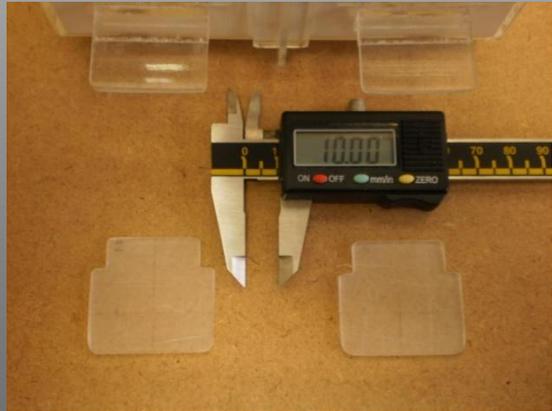
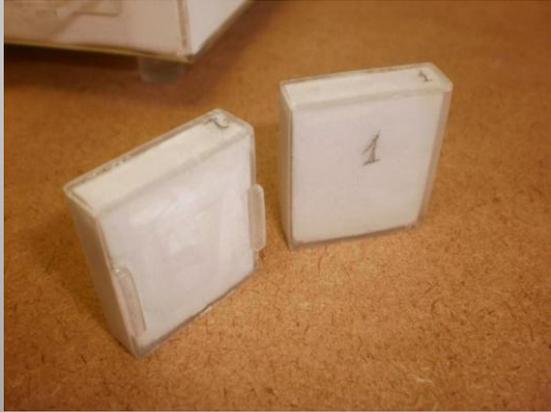
Adaptación de la FCCT para el Modelo de Cáncer Bucal de la Bolsa de la Mejilla del Hámster

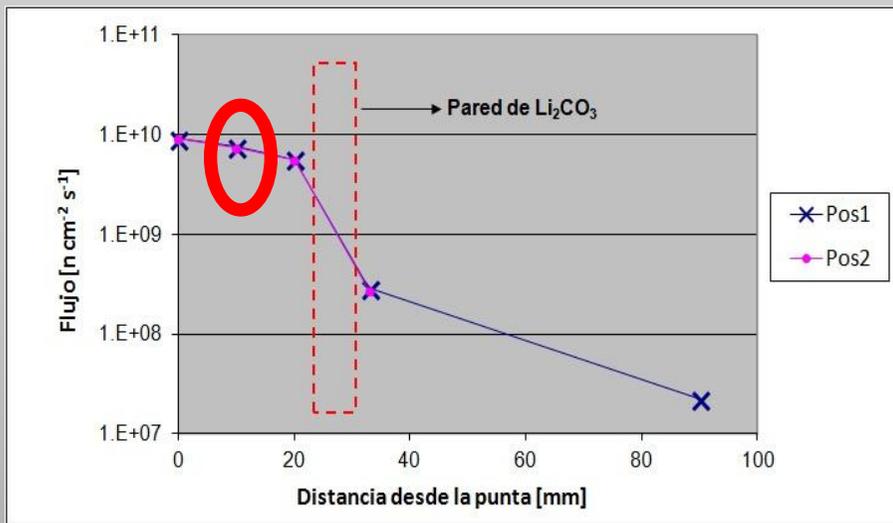
Blindaje de neutrones térmicos

Material: carbonato de litio (${}^6\text{Li}_2\text{CO}_3$)

- ✓ Efectivo para blindar neutrones térmicos a través de la reacción ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$.
- ✓ No genera radiación gamma secundaria inmediata.
- ✓ Espesor 6 mm entre hojas de acrílico para colocar el material blindante.
- ✓ Se deja expuesta la bolsa de la mejilla del hámster donde se encuentran los tumores.







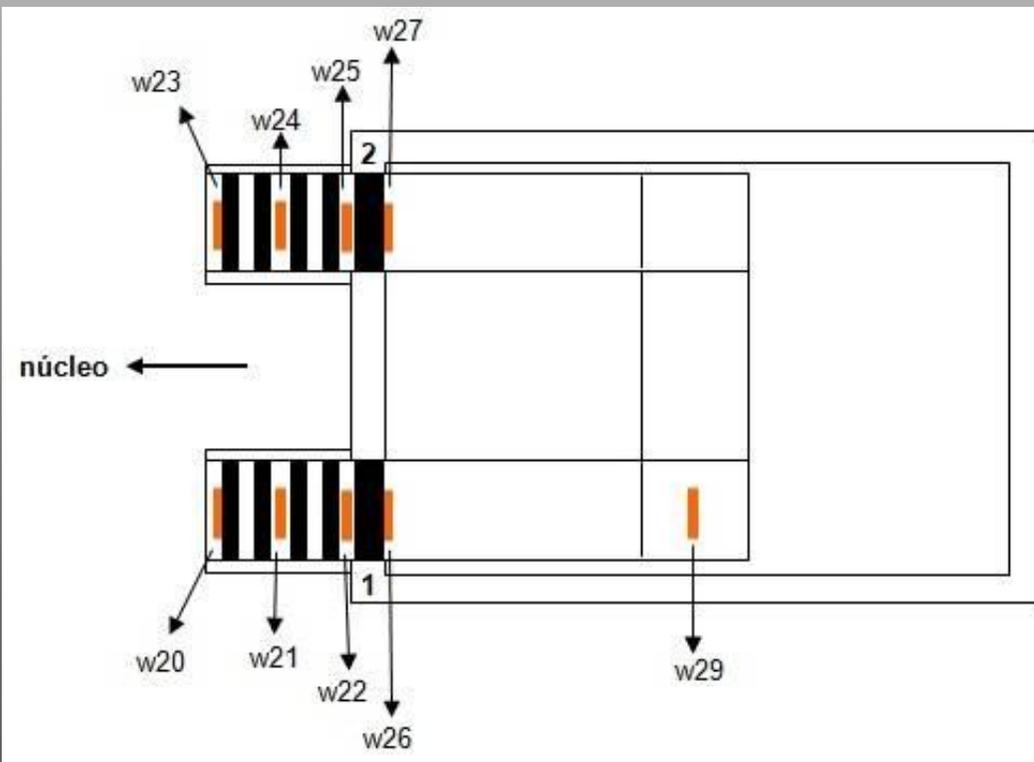
Medición de flujo neutrónico en posiciones de irradiación

El flujo promedio en el centro de los trampolines es del orden de $7 \cdot 10^9 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$

El valor de flujo dentro del blindaje, es por lo menos 20 veces menor al valor máximo sobre el trampolín, para la posición más expuesta.

Para el resto del cuerpo, se puede observar una atenuación de por lo menos 2 órdenes de magnitud menor.

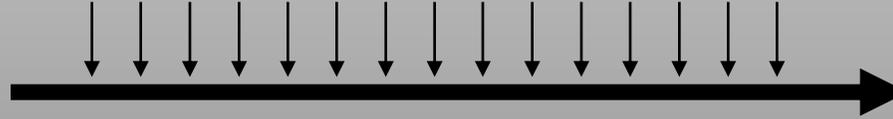
Tasa de dosis gamma
 $\sim 4\text{-}5 \text{ Gy/h}$



Evaluación de la eficacia terapéutica y radiotoxicidad del tratamiento con BNCT en el modelo de cáncer bucal de la mejilla del hámster en el reactor RA-3



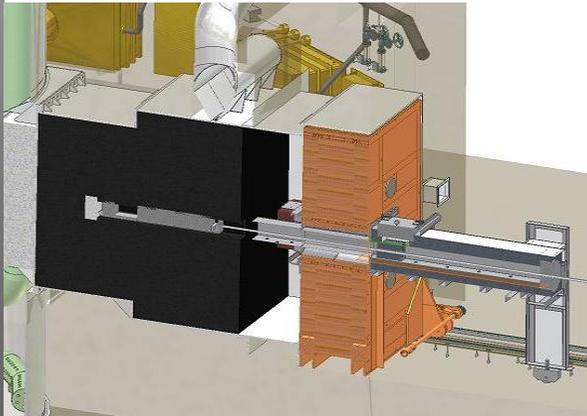
Aplicación de DMBA 0,5% en aceite mineral, 2-3 veces por semana, durante 12 semanas.



BNCT in vivo



4-Irradiación



3-Posicionamiento



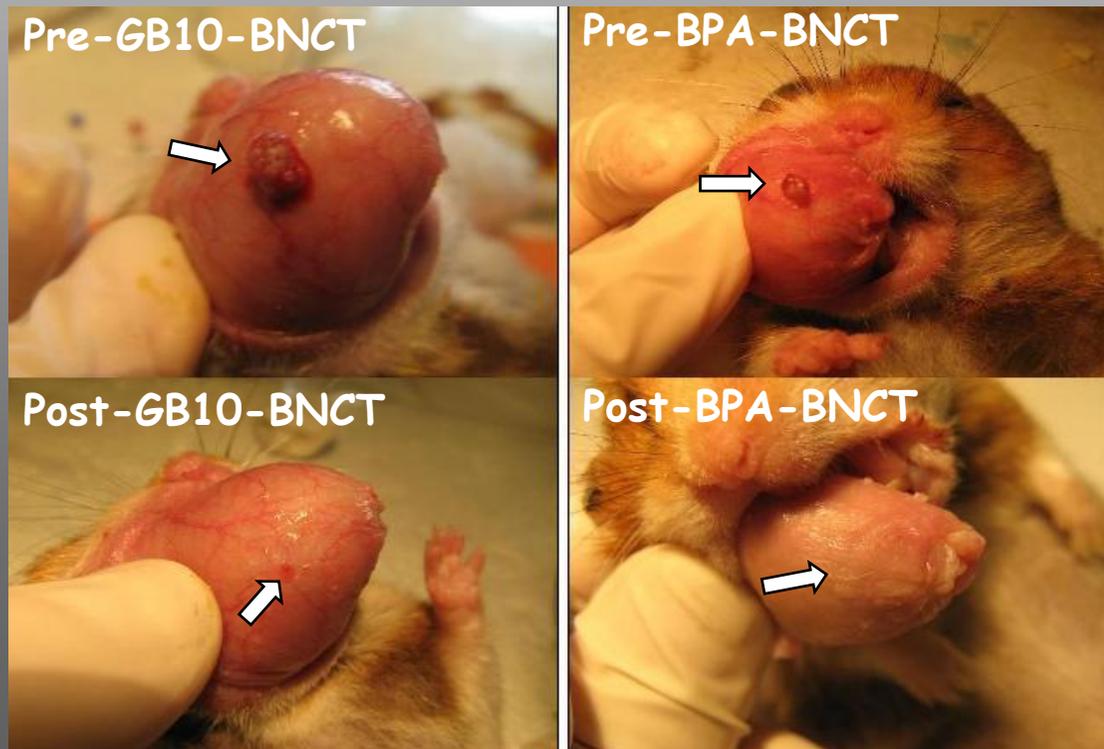
2-Prescripción de dosis

1-Administración del compuesto borado:

- BPA (15.5 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$)
- GB-10 (50 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$)
- GB-10 (34.5 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$) + BPA (31 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$)

Resultados y discusión

- Se pudieron realizar con éxito los primeros estudios utilizando el blindaje de neutrones desarrollado, demostrando que la adaptación de la FCCT del reactor RA-3 es una herramienta útil para llevar adelante estudios *in vivo* con esta fuente de neutrones.
- Se comprobó que los protocolos de BNCT ensayados, fueron terapéuticamente efectivos (control tumoral: 73-85%), e inocuos para el tejido normal de la bolsa y para el cuerpo del animal blindado.



Ejemplos representativos de un caso de remisión parcial (GB10-BNCT, izq.) y un caso de remisión completa (BPA-BNCT, der.).



November 2-7, 2008
Florence, Italy - Villa Vittoria

13th International Congress on Neutron Capture Therapy



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

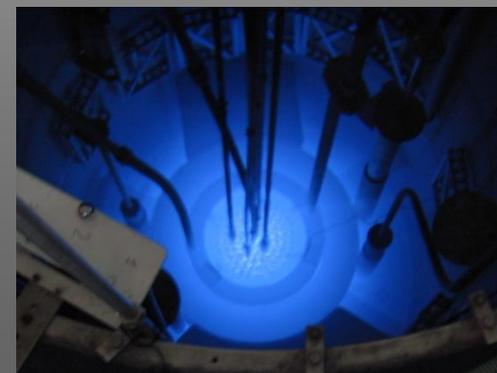


ELSEVIER



Dosimetry and radiobiology at the new RA-3 reactor boron neutron capture therapy (BNCT) facility: Application to the treatment of experimental oral cancer

E. Pozzi ^{a,b,*}, D.W. Nigg ^c, M. Miller ^d, S.I. Thorp ^d, E.M. Heber ^b, L. Zarza ^a, G. Estryk ^a, A. Monti Hughes ^b, A.J. Molinari ^b, M. Garabalino ^b, M.E. Itoiz ^{b,e}, R.F. Aromando ^e, J. Quintana ^a, V.A. Trivillin ^b, A.E. Schwint ^b



Aplicación de BNCT al tratamiento de un modelo experimental de metástasis hepáticas derivadas de cáncer colorrectal en la facilidad de irradiación central de la columna térmica del reactor RA-3

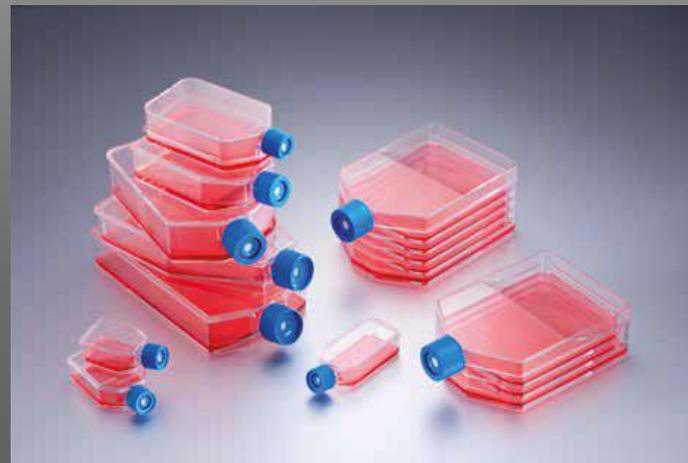
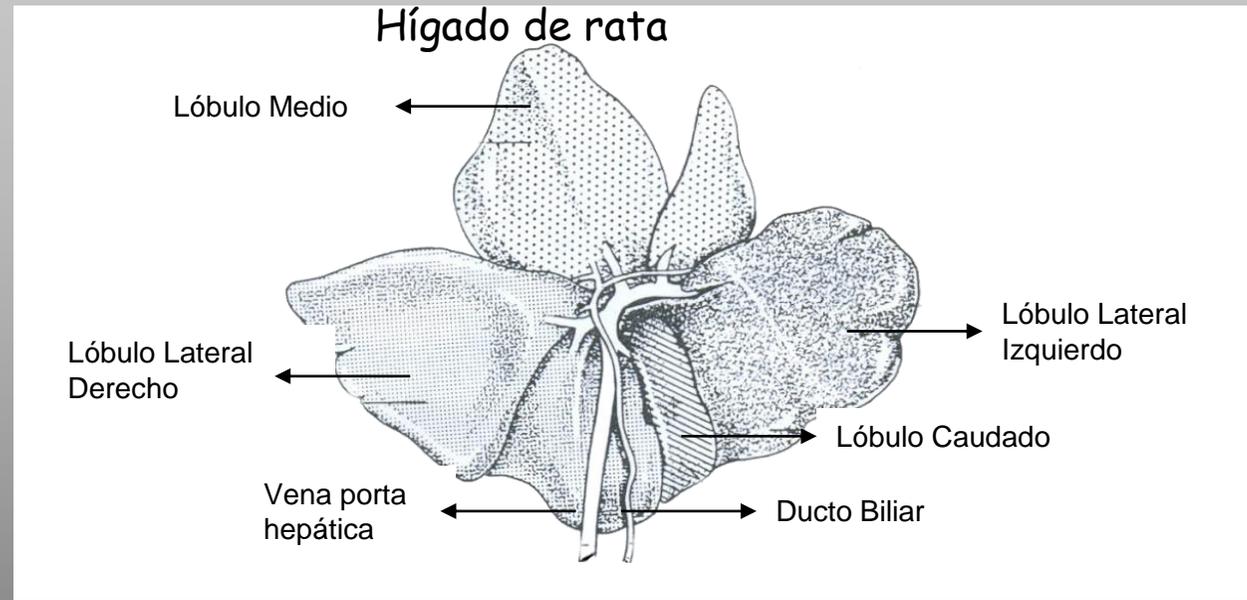


Objetivo

Realizar una evaluación sistemática de la eficacia terapéutica del BNCT en un modelo experimental de metástasis hepáticas, y considerar la potencial radiotoxicidad del tratamiento en el hígado.

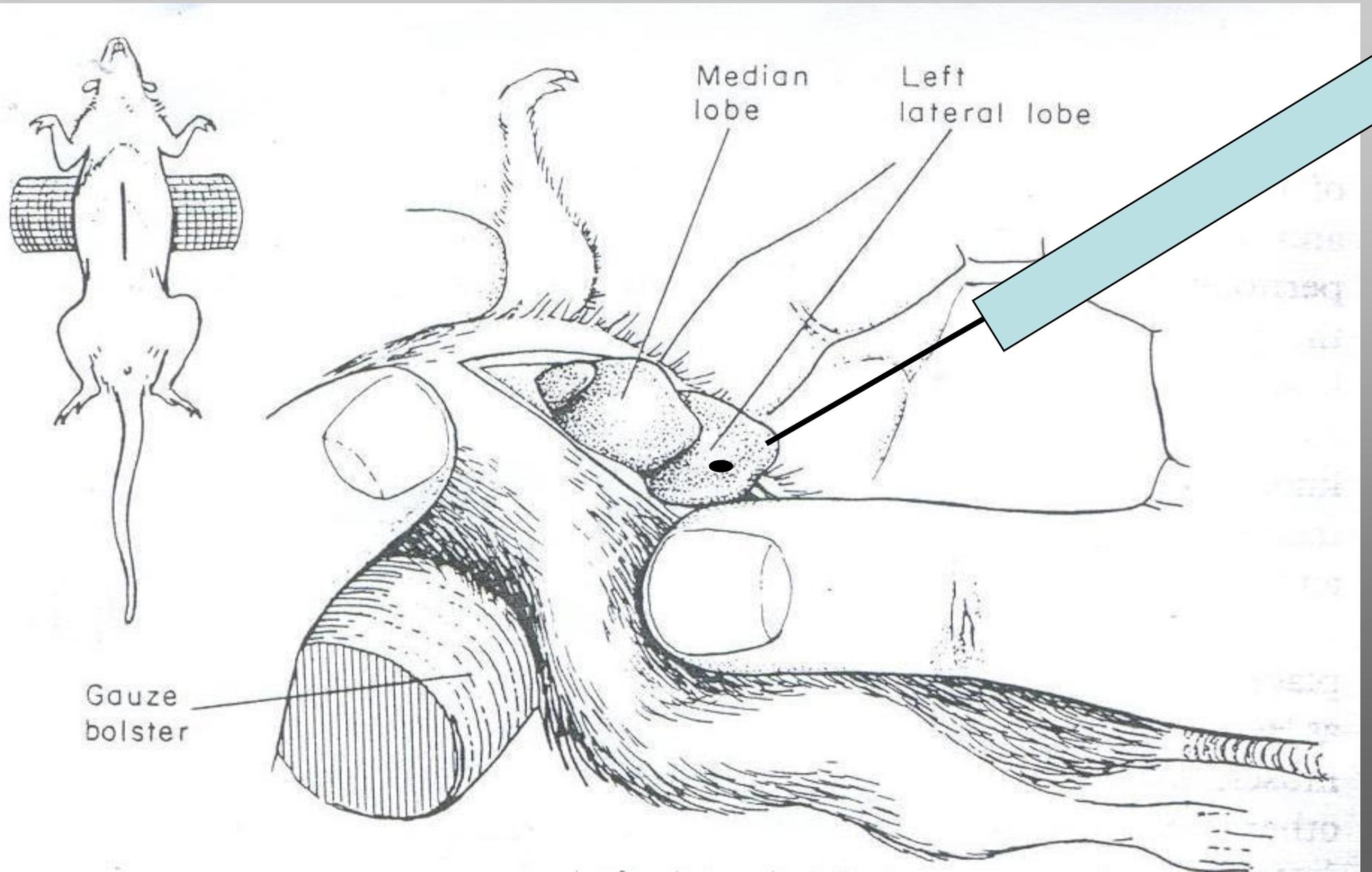
Modelo experimental de metástasis hepáticas

Ratas BDIX (Charles River Lab., MA, EE.UU.)



**Cultivo células
singeneicas de
cáncer de colon
(DHD/K12/TRb)
(ECACC, Reino Unido)**

Modelo experimental de metástasis hepáticas: procedimiento de inoculación de células.



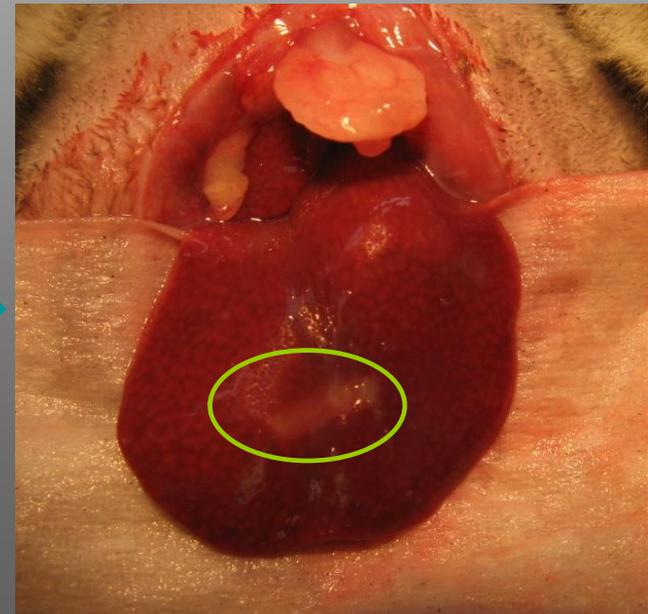
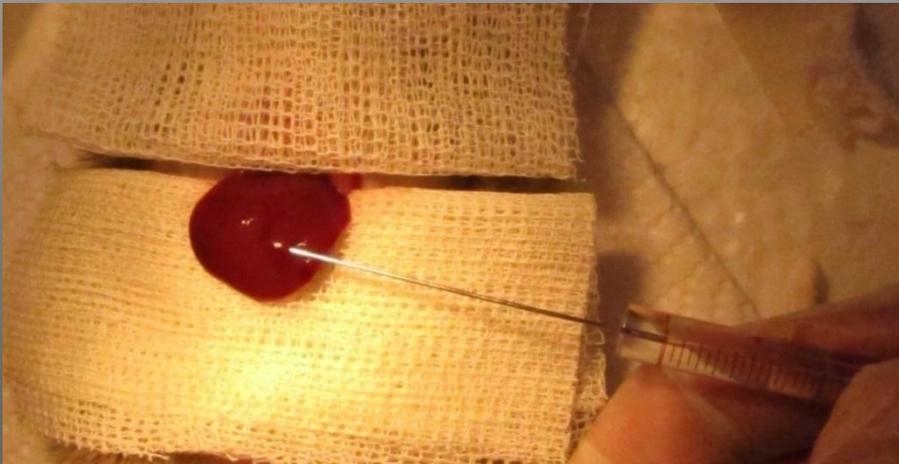
Modelo experimental de metástasis hepáticas



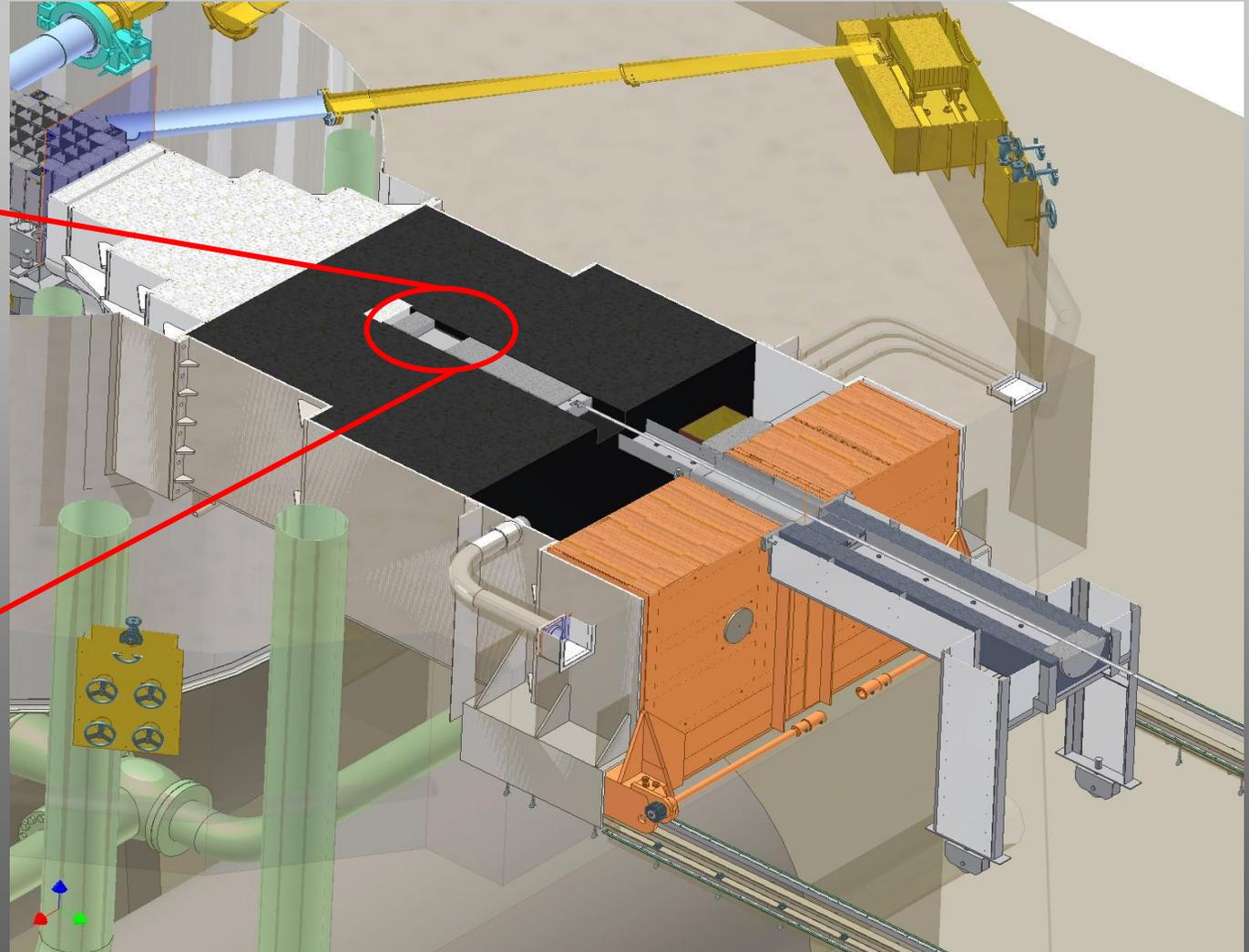
Ratas BDIX, 170 a 250 gr.
Inoculación subcapsular en
el hígado con $0,5 \times 10^6$
células singeneicas de cáncer
de colon (DHD/K12/TRb)

2 semanas post-inoculación:

Se verifica reproduciblemente el
crecimiento de nódulos únicos,
visibles, superficiales y mensurables,
sin diseminación peritoneal ni
pulmonar.

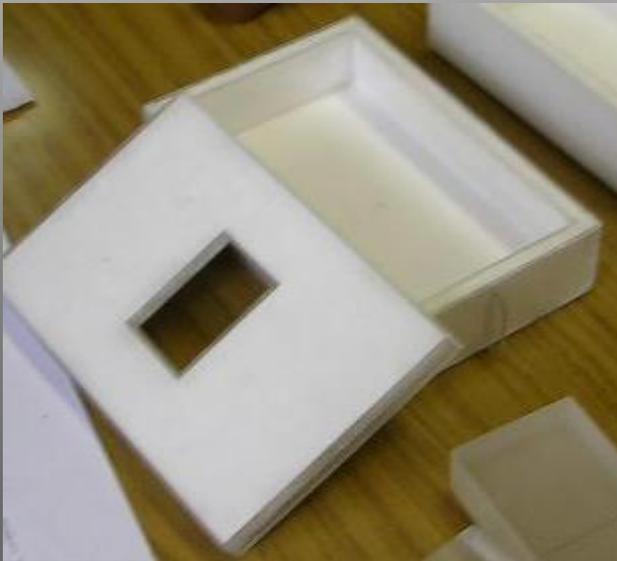


Irradiación con neutrones en el RA-3



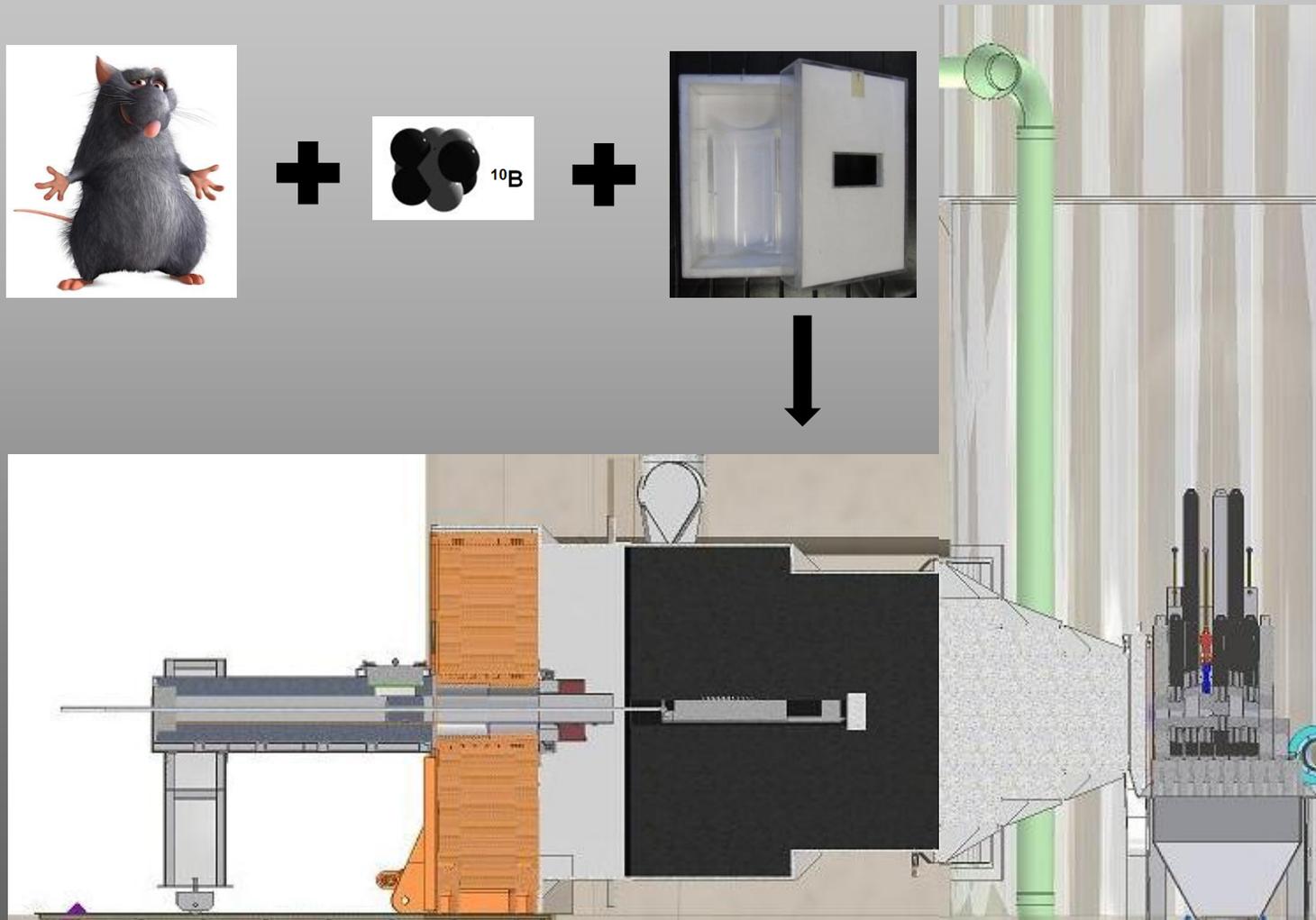
**Blanco de
irradiación:
abdomen**

Se desarrolló un blindaje de ${}^6\text{Li}_2\text{CO}_3$ (95% Li-6), para proteger el cuerpo de cada animal del flujo neutrónico, a la vez que se expone el área a la altura del hígado a través de una apertura colimada



Rx de un prototipo de blindaje que muestra la posición del animal dentro del blindaje. Las paletas de acrílico (flechas blancas) se emplearon para distanciar los riñones artificialmente de la ventana de exposición durante la irradiación y mejorar el blindaje. Flecha roja: posición del hígado; Flecha negra: posición de los riñones.

Estudios de BNCT *in vivo* en el modelo de metástasis hepáticas en el reactor nuclear RA-3



Grupos experimentales

BPA-BNCT

- Administración de BPA (46.5 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$) ip+iv
- Irradiación en Reactor Nuclear RA-3
- 32 Ratas BDIX

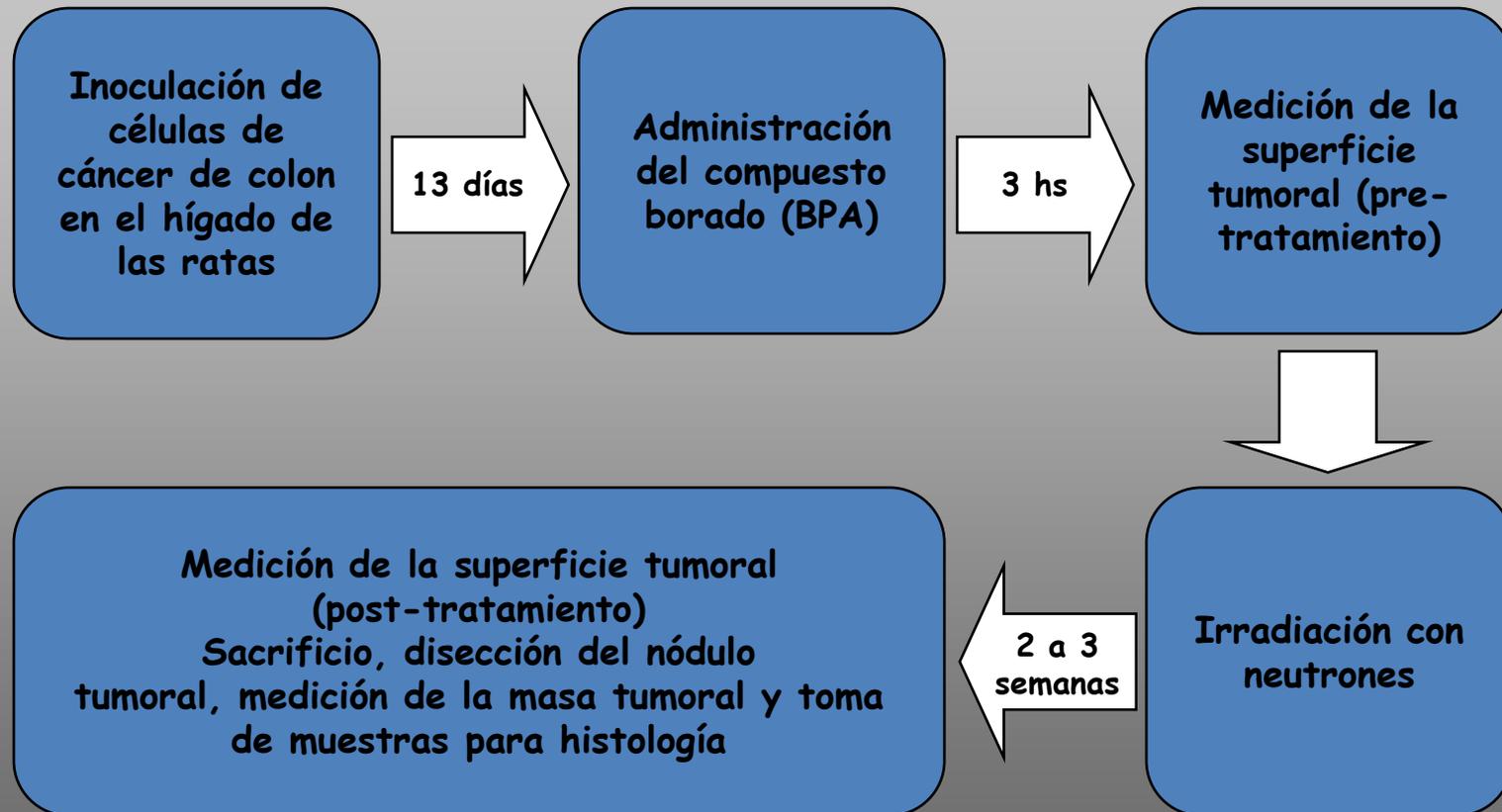
Solo Haz

- Sin administración de compuesto borado
- Irradiación en Reactor Nuclear RA-3
- 25 Ratas BDIX

Sham (control)

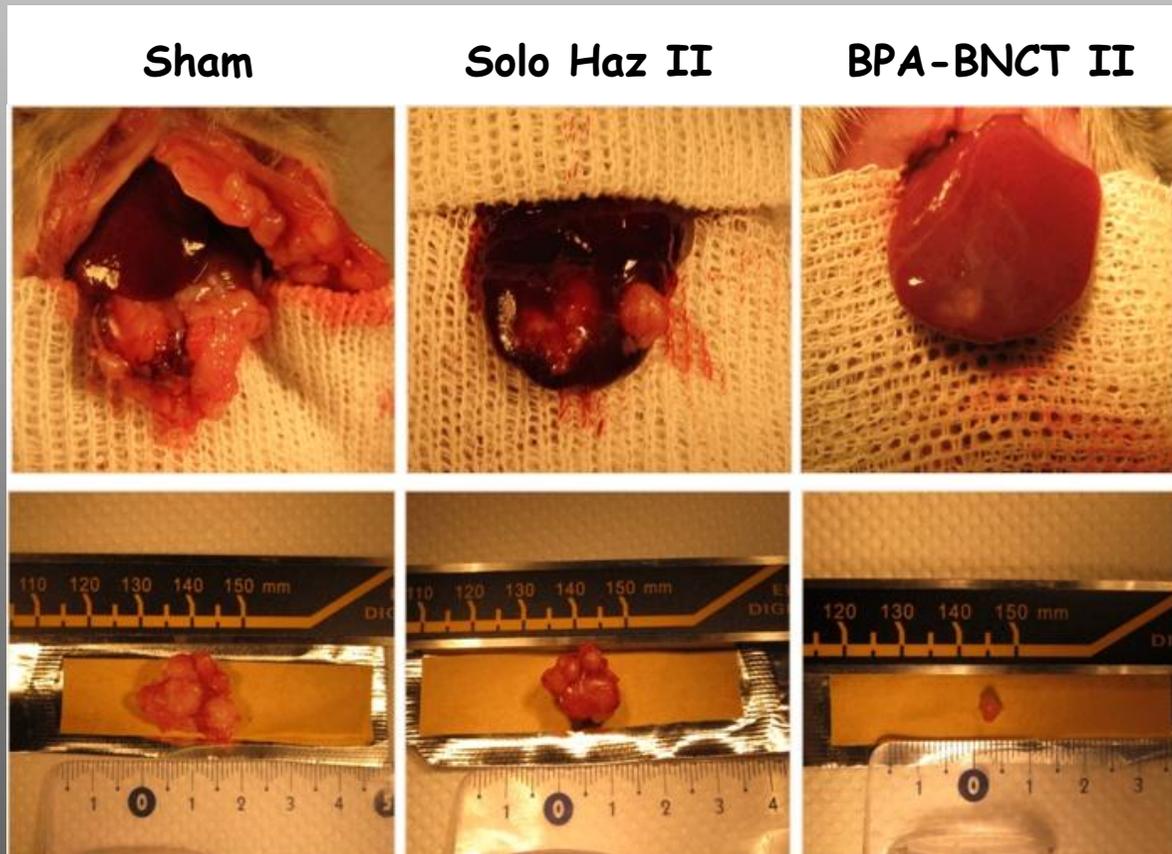
- Sin administración de compuesto borado
- Misma manipulación sin irradiación
- 27 Ratas BDIX

Diagrama general del procedimiento experimental (BPA-BNCT)



Se evaluó el estado general de los animales en términos de peso corporal, síntomas neurológicos y signos clínicos durante todo el proceso.

- ✓ Empleando este modelo experimental, se demostró que el BNCT mediado por BPA es terapéuticamente útil a **3 semanas de seguimiento** con una **dosis absorbida** prescrita en tumor de **13Gy** (Pozzi et al. 2012).



Ejemplos representativos de nódulos tumorales en el hígado, 3 semanas post-tratamiento. En los paneles superiores se muestran nódulos tumorales "in situ", mientras que los paneles inferiores corresponden a nódulos de tumor disecados.

Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis in an experimental model: dose–response at five-week follow-up based on retrospective dose assessment in individual rats

Emiliano C. C. Pozzi · Verónica A. Trivillin · Lucas L. Colombo · Andrea Monti Hughes · Silvia I. Thorp · Jorge E. Cardoso · Marcela A. Garabalino · Ana J. Molinari · Elisa M. Heber · Paula Curotto · Marcelo Miller · Maria E. Itoiz · Romina F. Aromando · David W. Nigg · Amanda E. Schwint

Objetivos

- Evaluar el control tumoral y la toxicidad en hígado normal a mayor tiempo de seguimiento.



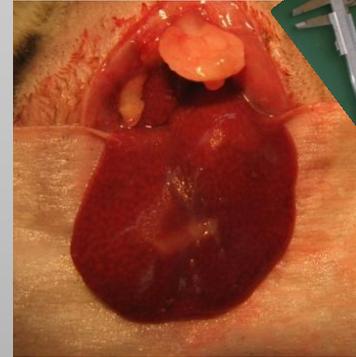
- Analizar la respuesta en función de la dosis, en base a un estudio de dosis retrospectivo individual para cada animal, intentando establecer un potencial umbral de dosis para el control tumoral.

Detalle del procedimiento 2 sem. post-inoculación de las células tumorales



1. Administración del boro (BPA 46.5 mg $^{10}\text{B}/\text{kg}$) ip

3 hs post

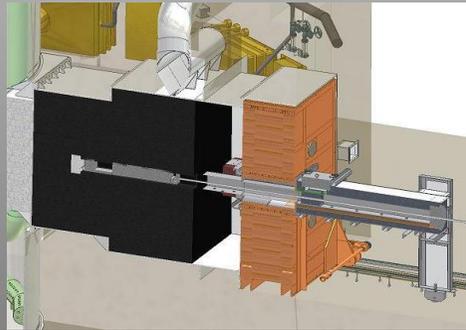


2. Medición de la superficie tumoral (pre-tratamiento)

3. Lavado de la cavidad peritoneal con solución salina para remover el BPA residual



4. Toma de muestras de sangre para medición de boro

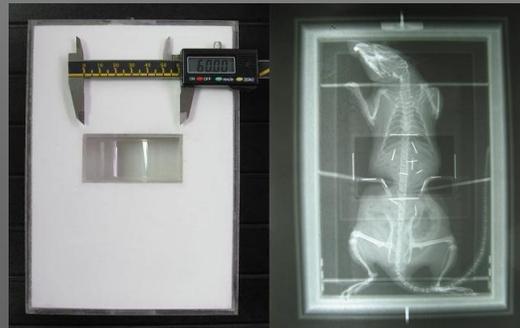


7. Irradiación en la facilidad de columna térmica del reactor nuclear RA-3.



5. Inserción de alambres de cobre a los lados del nódulo tumoral, para medir el flujo neutrónico

6. Posicionamiento del animal dentro del blindaje



Estimación de la dosis

Datos de biodistribución (Garabalino et al. 2011)	
Tejidos	BPA (46,5 mg ¹⁰ B/Kg) ip [ppm]
Tumor	39 ± 10 (n=15)
Hígado	15,1 ± 6,5 (n=10)
Sangre	16,5 ± 3,1 (n=10)
Hígado/Sangre	0,8 ± 0,2
Tumor /Sangre	1,9 ± 0,4

+

Medición de flujo en una posición monitora

=

Prescripción para entregar una dosis absorbida entre 6 y 15 Gy

Dosis Absorbida en tumor [Gy]		
# rata	Dosis Total	Dosis Boro
R66	4,5 ± 0,3	0,7 ± 0,2
R50	4,8 ± 0,4	1,1 ± 0,3
R4	6,1 ± 0,6	1,8 ± 0,5
R82	6,8 ± 0,9	3,3 ± 0,9
R81	6,9 ± 1,0	3,5 ± 0,9
R73	8,1 ± 1,3	4,7 ± 1,2
R83	8,3 ± 1,3	4,8 ± 1,3
R95	8,8 ± 1,3	4,6 ± 1,2
R94	8,8 ± 1,3	4,7 ± 1,2
R61	8,9 ± 1,5	4,5 ± 1,5
R77	9,2 ± 1,5	5,6 ± 1,5
R76	9,4 ± 1,5	5,8 ± 1,5
R51	10,5 ± 1,8	6,9 ± 1,8
R86	10,6 ± 1,7	6,3 ± 1,7
R80	10,9 ± 1,9	7,2 ± 1,9
R85	11,2 ± 1,8	7 ± 2
R60	11,2 ± 2	7,5 ± 1,8
R84	12 ± 2	8 ± 2
R62	16 ± 4	12 ± 4

+

Medición individual de boro en sangre

+

Medición de flujo en la posición del tumor

Cálculo retrospectivo de la dosis absorbida

La dosis absorbida total estimada para el protocolo BPA-BNCT fue:

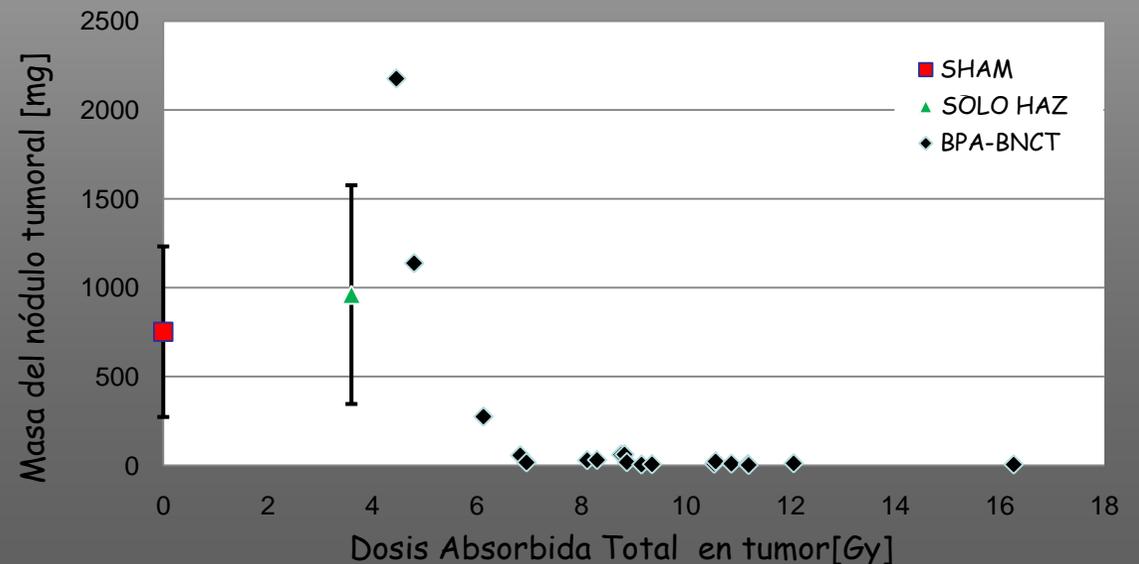
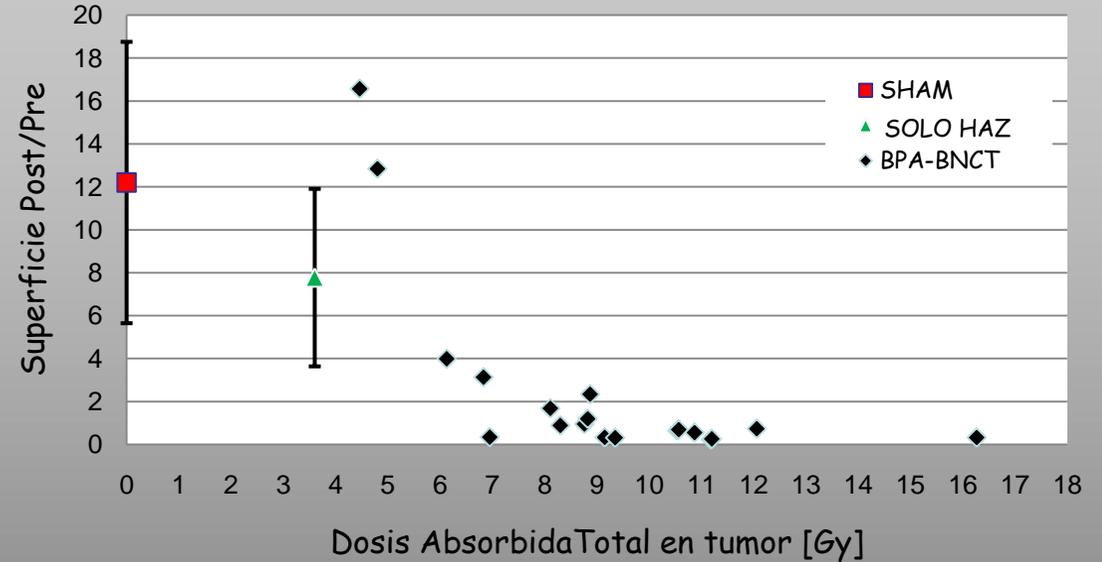
4,5 a 16 Gy en tumor

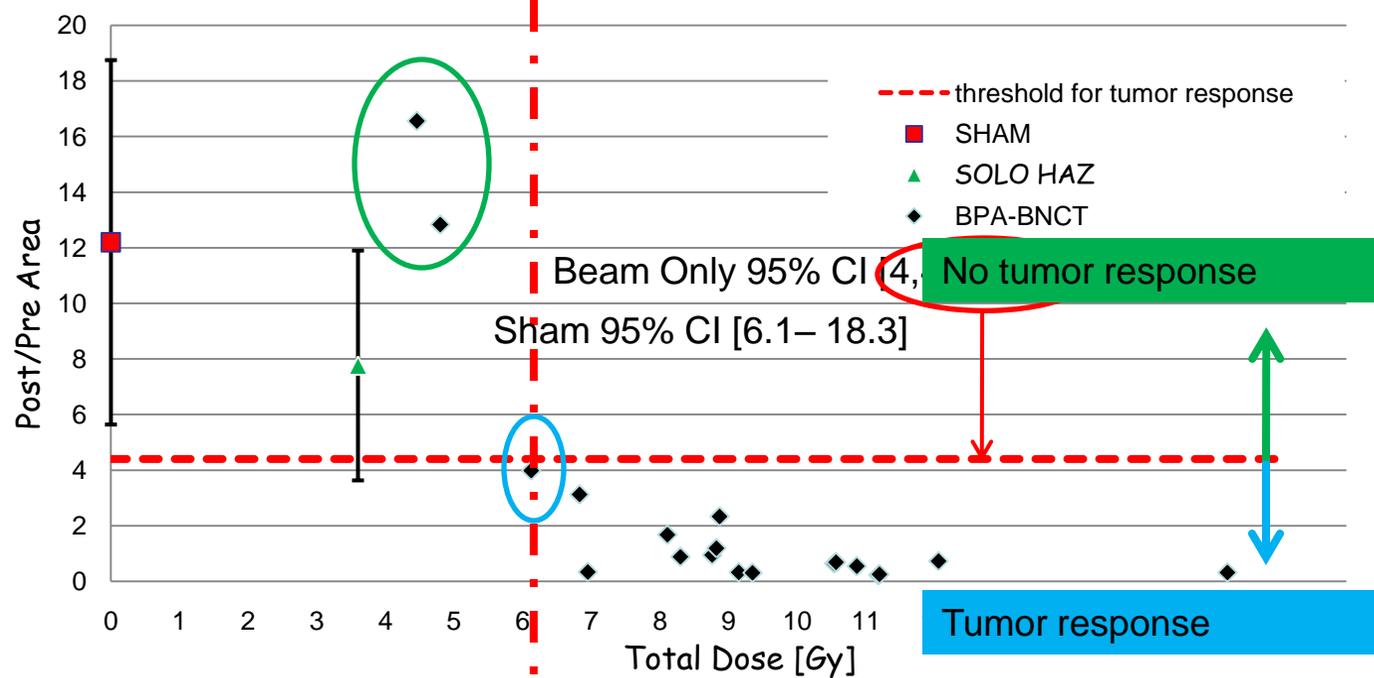
y
4,2 a 11 Gy en Hígado

Resultados

Respuesta tumoral vs dosis total 5 semanas post tratamiento

Dosis total tumor [Gy]	Superficie tumoral Post/Pre	Masa tumoral [mg]
4,5	17	2200
4,8	13	1140
6,1	4,0	270
6,8	3,1	55
6,9	0,34	15,2
8,1	1,7	28
8,3	0,88	29
8,8	0,95	59
8,8	1,2	60
8,9	2,3	16,7
9,2	0,33	3,3
9,4	0,31	4,9
10,5	0,65	7,7
10,6	0,69	21
10,9	0,55	8,2
11,2	0,22	5,6
11,2	0,25	0,9
12	0,73	10,4
16	0,32	3,6





- Considerando los valores obtenidos para los grupos Sham y Solo Haz, se estableció un intervalo de confianza para c/u de los estimadores de respuesta.

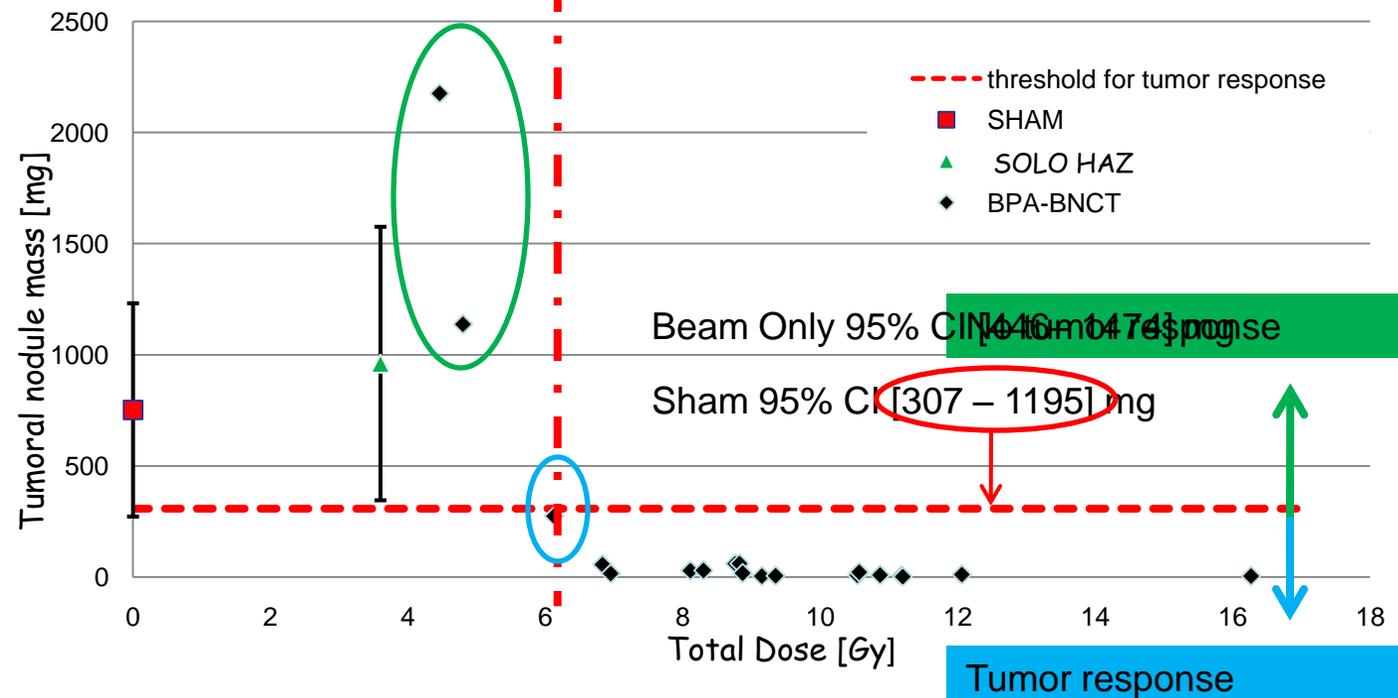
- Se fijó un límite inferior para considerar "respuesta al tratamiento" para cada estimador.

- De acuerdo a este criterio no respondieron solo dos animales, los de menor dosis.

- El resto de las ratas presentó una respuesta por debajo del límite.

- Para ambos estimadores, la menor dosis total a la cual se evidenció una respuesta tumoral fue 6,1 Gy.

- Se sugiere un potencial umbral de dosis para lograr algún grado de respuesta tumoral a dosis total $\geq 6,1$ Gy y dosis boro $\geq 1,8$ Gy.



Resultados

Distribución de dosis individual

Dosis absorbida en tumor[Gy]		
# Rat	Dosis Total	Dosis Boro
R66	4,5	0,7
R50	4,8	1,1
R4	6,1	1,8
R82	6,8	3,3
R81	6,9	3,5
R73	8,1	4,7
R83	8,3	4,8
R95	8,8	4,6
R94	8,8	4,7
R61	8,9	4,5
R77	9,2	5,6
R76	9,4	5,8
R51	10,5	6,9
R86	10,6	6,3
R80	10,9	7,2
R85	11,2	7
R60	11,2	7,5
R84	12	8
R62	16	12

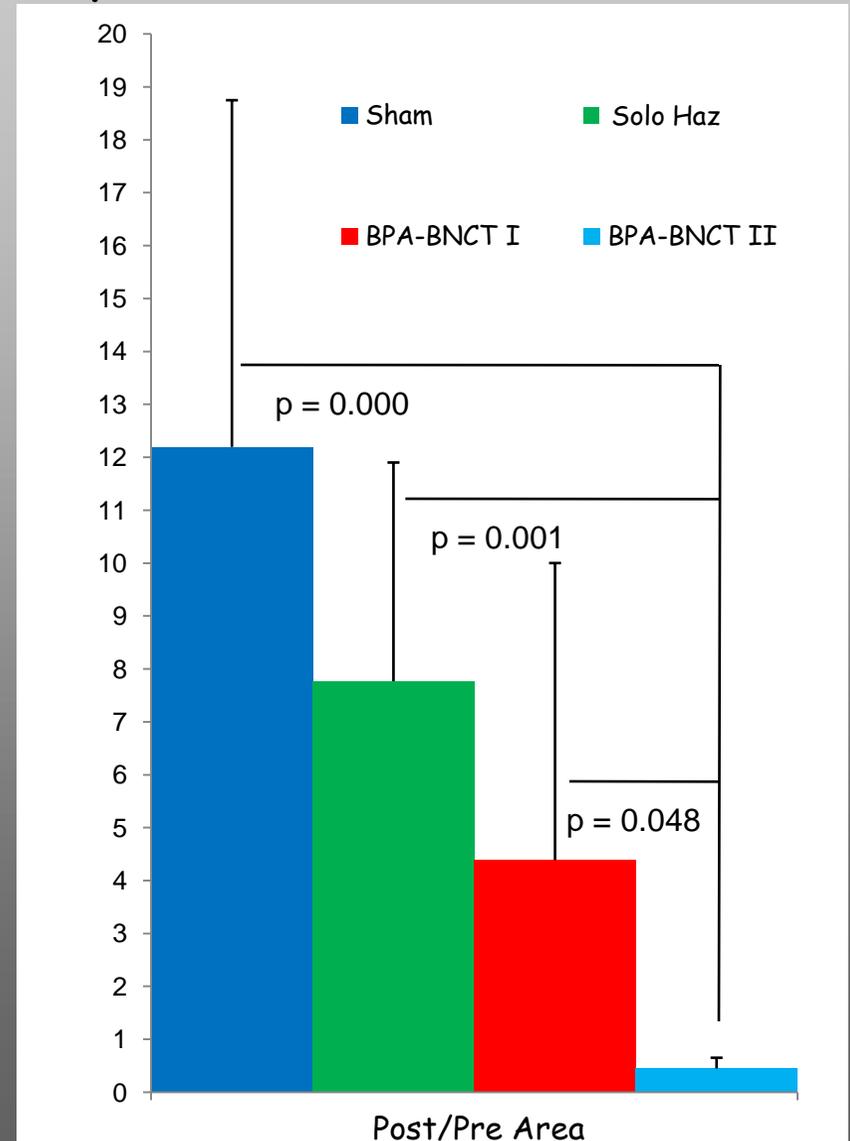
Con la finalidad de ampliar el análisis estadístico, se realizó un re-agrupamiento por dosis en el grupo BPA-BNCT:

- BPA-BNCT I: dosis total absorbida en tumor < 9 Gy (dosis boro en tumor entre 0,7 y 4,8 Gy)
- BPA-BNCT II: dosis total absorbida en tumor > 9 Gy (dosis boro en tumor entre 5,6 y 12 Gy)

Respuesta Tumoral 5 semanas post tratamiento

Relación de Superficie Tumoral Post/Pre tratamiento

		Superficie tumoral Post/Pre tratamiento	
		mean	DS
5 sem post-irrad.	Sham	mean	12.2
		DS	±6.6
		N	7
	Solo Haz	mean	7.8
		DS	±4.1
		N	8
	BPA-BNCT I Dosis total <9Gy	mean	4.4
		DS	±5.6
		N	10
	BPA-BNCT II Dosis total >9Gy	mean	0.4
		DS	±0.2
		N	9

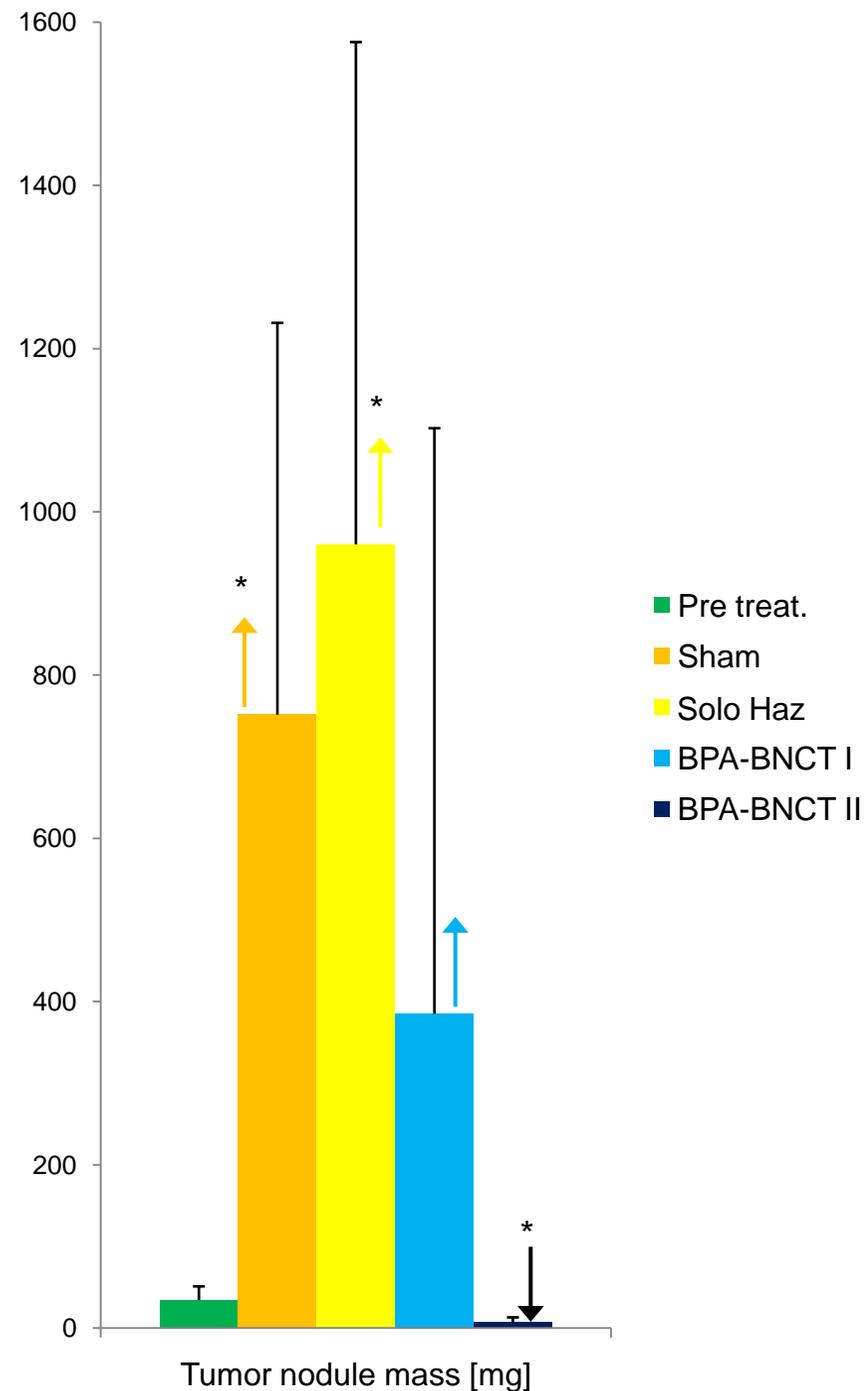


Resultados y Discusión

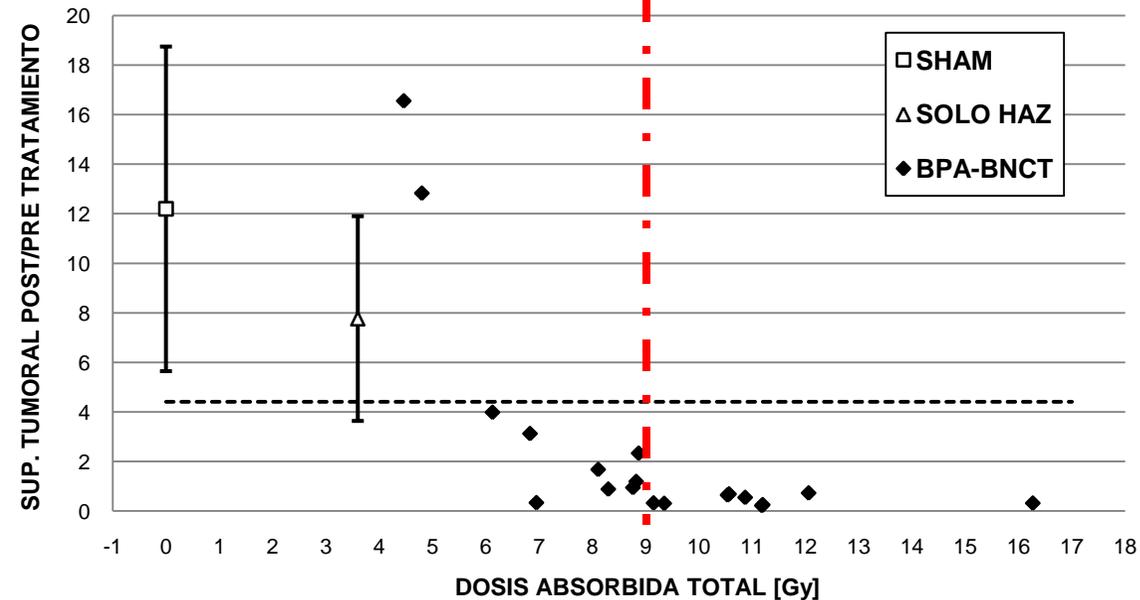
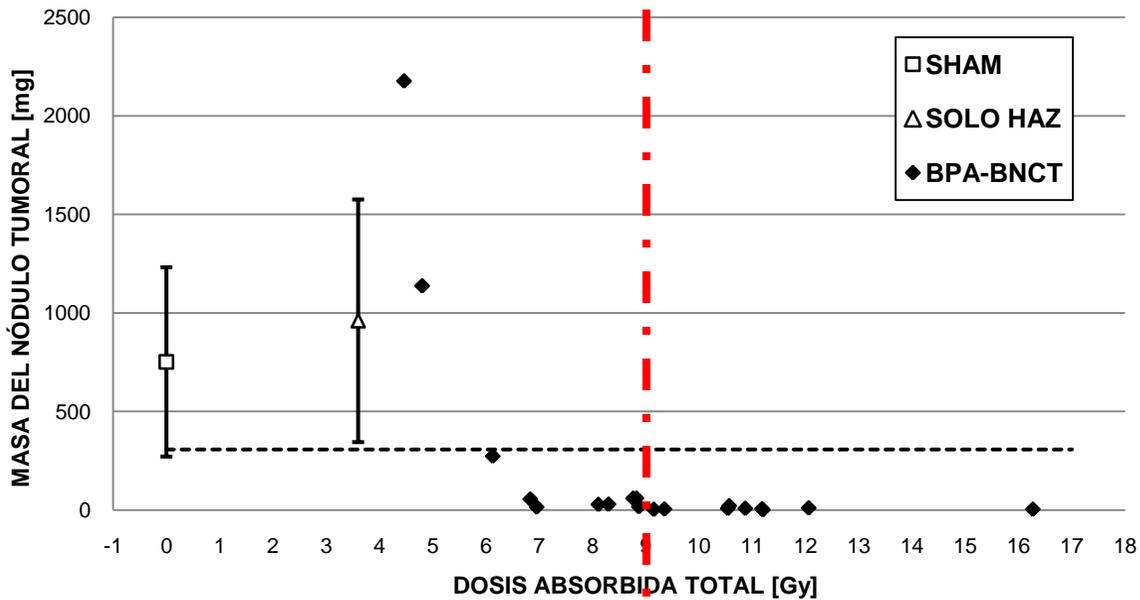
Masa del nódulo tumoral post-tratamiento [mg]

	media	DS	N
Pre trat.	34	±17	10
Sham	751	±480	7
Solo Haz	960	±615	8
BPA BNCT I	385	±717	10
BPA BNCT II	7.3	±5.9	9

EL BPA-BNCT II alcanzó un 99% de reducción en la masa tumoral comparado con tumores sin tratamiento (grupo Sham).



Resultados y Discusión



Respuesta tumoral vs dosis total 5 semanas post-tratamiento

Comparando la respuesta para los parámetros evaluados, versus los grupo Sham y Solo Haz:

- La respuesta tumoral del grupo BPA-BNCT II fue significativa.
- La respuesta tumoral del grupo BPA-BNCT I fue NS.
- Esto sugiere un posible umbral de dosis $\geq 9,2$ Gy (dosis boro $\geq 5,6$ Gy), para lograr un control tumoral estadísticamente significativo.

Resultados y Discusión

Comparación de la respuesta tumoral observada a diferentes tiempos post-tratamiento con BPA-BNCT, Solo Haz o Sham.

Protocolo/Tiempo	3 semanas post-tratamiento (BPA-BNCT: dosis total absorbida a tumor 13 ± 3 Gy)		5 semanas post-tratamiento (BPA-BNCT II: dosis total absorbida a tumor entre 9-16 Gy)	
	Post/Pre Sup.	Masa (mg)	Post/Pre Sup.	Masa (mg)
Sham	$4,5 \pm 3,1$ (n=13)	346 ± 302 (n=13)	$12,2 \pm 6,6$ (n=7)	751 ± 480 (n=7)
Solo Haz	$2,7 \pm 1,8$ (n=10)	147 ± 102 (n=10)	$7,8 \pm 4,1$ (n=8)	960 ± 615 (n=8)
BPA-BNCT	$0,5 \pm 0,2$ (n=10)	19 ± 16 (n=10)	$0,4 \pm 0,2$ (n=9)	7 ± 6 (n=9)

La relación porcentual de masa tumoral (BPA-BNCT / Sham) muestra:

- una reducción al 6% de la masa del grupo Sham a las 3 semanas,
- una reducción al 1% luego de 5 semanas del tratamiento.

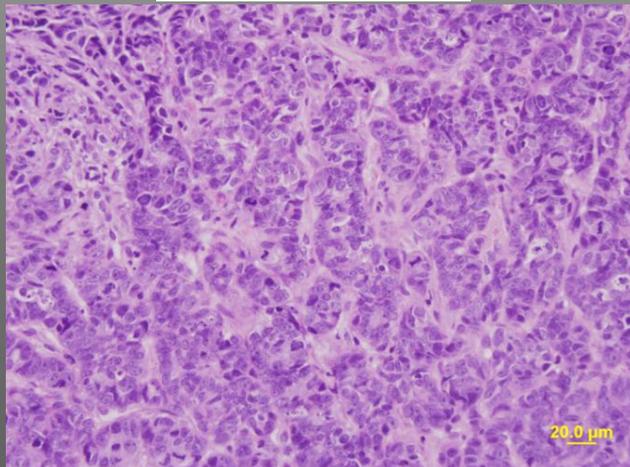
Evaluación a nivel histológico

- Cuando fue posible, se realizó una evaluación de las características histológicas del tumor, para establecer un grado de respuesta a nivel microscópico.
- La respuesta histológica para cada rata fue graduada como **nivel bajo, intermedio** o **alto**, en base a la observación bajo microscopio óptico de los cortes de parafina de tumor teñidos con hematoxilina y eosina.
- Se empleó una escala semi-cuantitativa en base a las siguientes características o indicadores de respuesta: la relación parénquima/estroma, la persistencia de diferenciación glandular, la proporción de núcleos de apariencia viables (forma conservada, leptocromáticos) versus núcleos "bizarros" o con signos de daño (pleomórficos, hipercromáticos), y la presencia de mitosis.
- En los casos en los cuales la masa de tumor remanente no fue suficiente para tomar una muestra para la evaluación histológica, la respuesta fue considerada alta.

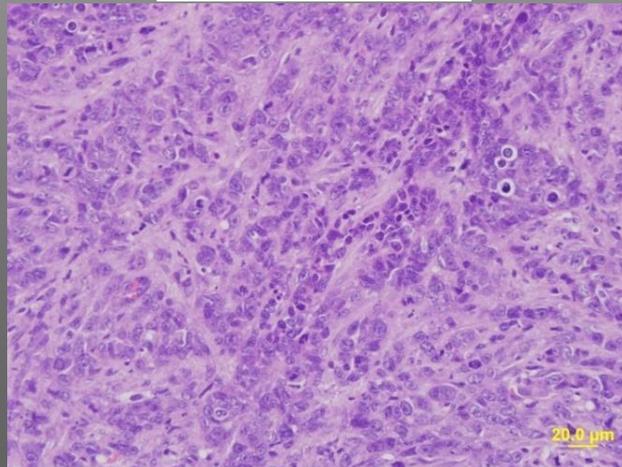
Evaluación a nivel histológico

- A nivel histológico, los grupos Sham y Solo Haz presentaron características similares a las observadas en el grupo pre-tratamiento (T_0): formaciones nodulares constituidas por epitelio con diferenciación glandular.
- Los acinos estaban compuestos por células con diferentes grados de atipia y figuras mitóticas, dispuestos en forma compacta, con escaso estroma y bien vascularizados.

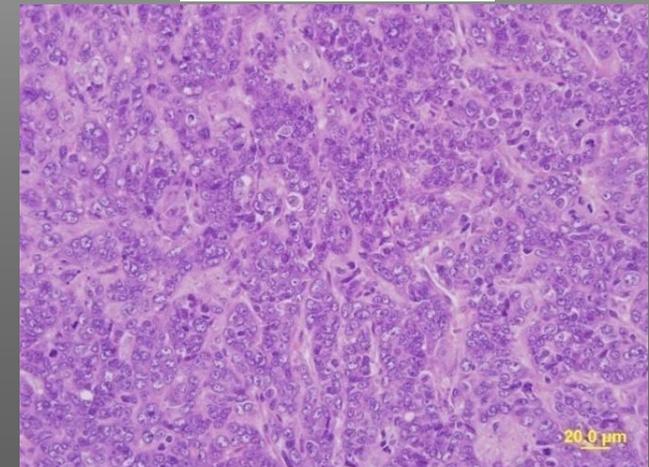
T_0



SHAM



SOLO HAZ



Resultados y Discusión

Grado histológico asignado a la respuesta del tumor para cada animal del grupo BPA-BNCT.

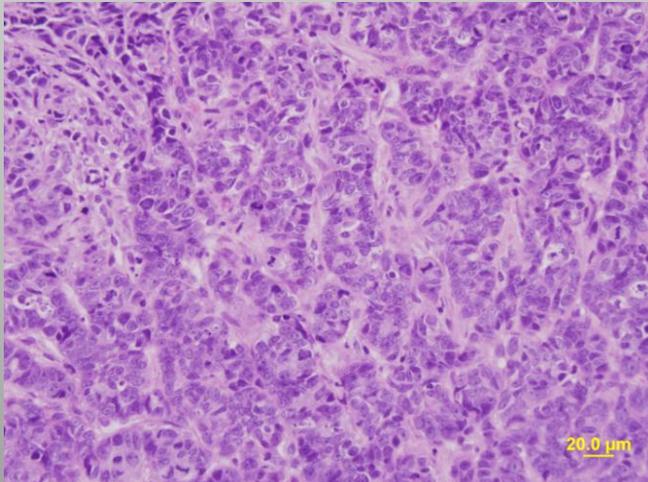
# rata	Dosis absorbida total [Gy]	Grado histológico de respuesta tumoral
R66	4,5 ± 0,3	Bajo
R50	4,8 ± 0,4	Bajo
R4	6,1 ± 0,6	Intermedio
R82	6,8 ± 0,9	Bajo
R81	6,9 ± 1,0	Bajo
R73	8,1 ± 1,3	Intermedio
R83	8,3 ± 1,3	Intermedio
R95	8,8 ± 1,3	Intermedio
R94	8,8 ± 1,3	Intermedio
R61	8,9 ± 1,5	Intermedio
R77	9,2 ± 1,5	Alto
R76	9,4 ± 1,5	Alto
R51	10,5 ± 1,8	Alto
R80	10,9 ± 1,9	Alto
R60	11,2 ± 1,8	Alto
R62	16 ± 4	Alto

A > Dosis Absorbida

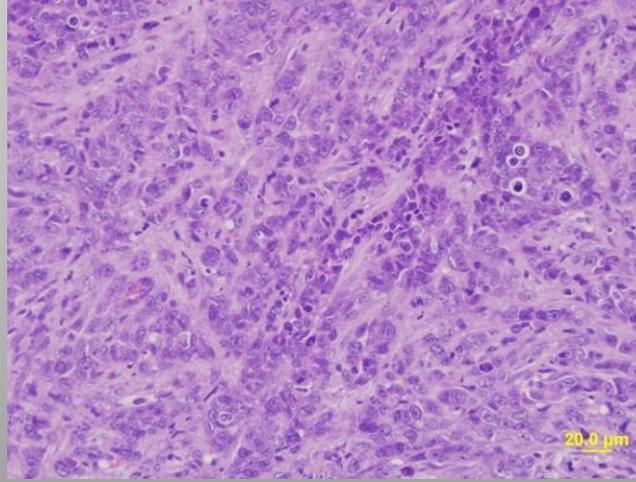
> Grado de respuesta a nivel histológico.

Ejemplos representativos de cuadros histológicos

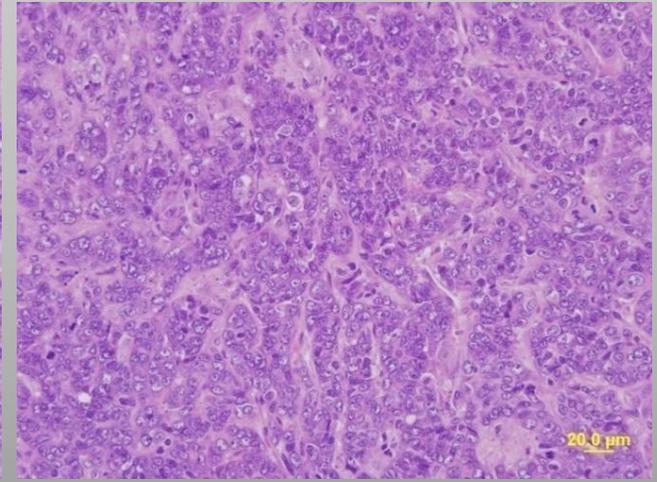
T₀



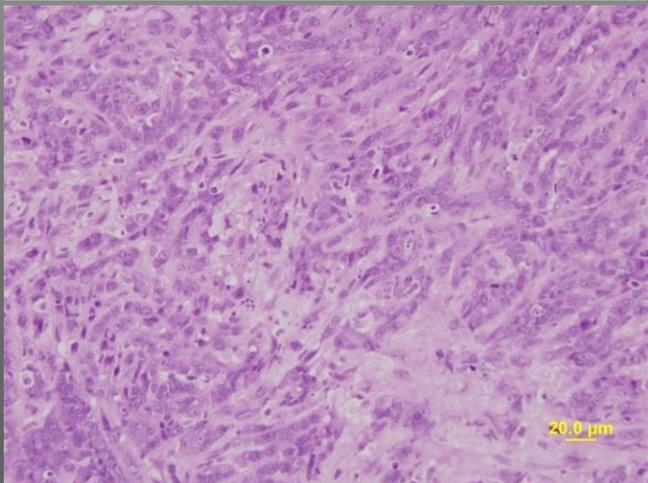
SHAM



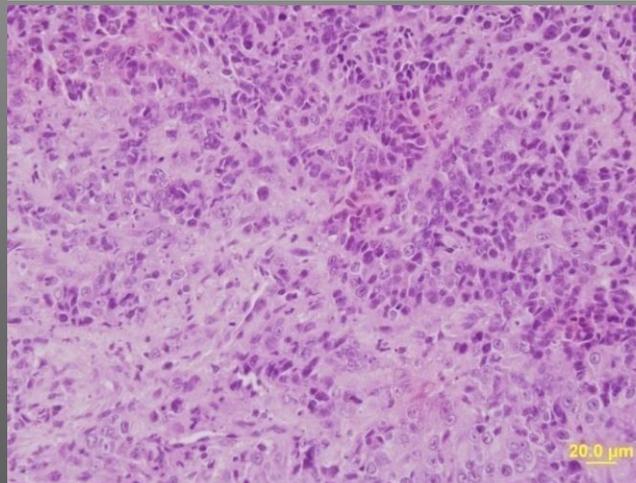
SOLO HAZ



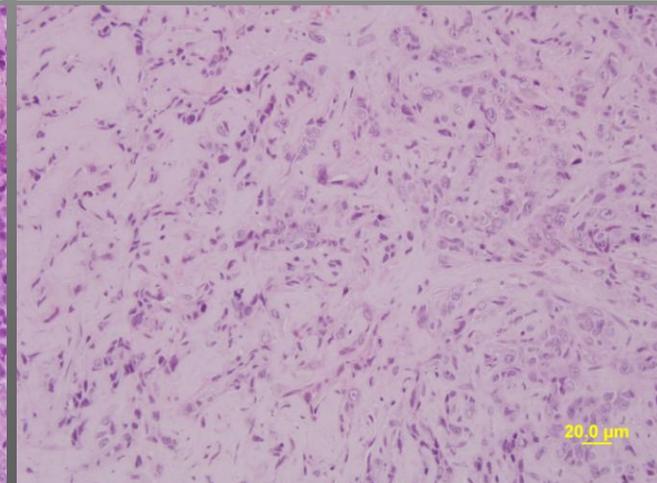
BPA-BNCT
nivel de respuesta
BAJO



BPA-BNCT
nivel de respuesta
INTERMEDIO



BPA-BNCT
nivel de respuesta
ALTO



Resultados y Discusión

- A nivel clínico general, los animales presentaron una buena recuperación luego de los tratamientos.
- Al igual que en el estudio previo, se registraron varios casos de toxicidad en la piel expuesta de los animales tratados con BPA-BNCT (ausencia de recuperación del pelaje en la zona rasurada o pérdida de pelo, con problemas de cicatrización e infección de las heridas quirúrgicas). En algunos casos la zona de la piel expuesta exhibió signos de inflamación y eritema reversible. A nivel histológico se observaron folículos pilosos atrofiados.
- El efecto en piel se exacerbó con el aumento de la dosis.
- Desde el punto de vista experimental, los daños observados alcanzaron un nivel límite dentro de lo admisible para el manejo de los animales.

Imágenes representativas de la piel de animales 5 semanas luego de la exposición a los diferentes tratamientos estudiados.

SHAM: 0 Gy



Solo Haz: 4,7 ± 0,5 Gy



BPA-BNCT: 9 ± 3 Gy



BPA-BNCT: 11 ± 4 Gy



BPA-BNCT: 12 ± 4 Gy



BPA-BNCT: 14 ± 5 Gy



Discusión

Tratamiento de metástasis hepáticas a nivel experimental

- ✓ Se logró la puesta a punto de un modelo experimental de metástasis hepáticas y un sistema de irradiación adaptado para la fuente de irradiación de la columna térmica del reactor RA-3.
- ✓ Se demostró que mediante la aplicación de BPA-BNCT, se puede inducir de forma progresiva la remisión parcial en el 100% de los nódulos tumorales tratados a las 3 y 5 semanas post-tratamiento.
- ✓ A partir del procedimiento de estimación retrospectiva de la dosis absorbida en tumor aplicado en el estudio a 5 semanas de seguimiento, se sugiere la existencia de un potencial umbral de dosis absorbida total para alcanzar algún grado de respuesta tumoral.
- ✓ A nivel macroscópico e histológico no se observaron efectos radiotóxicos en hígado en ninguno de los casos para todos los tratamientos evaluados. Sin embargo, surge la necesidad de realizar un estudio a futuro orientado a evaluar la existencia de algún grado de daño hepático a largo plazo.