



CONICET



# LA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO (BNCT): INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y APLICACIONES CLÍNICAS EN CNEA



**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*



**UNSAM**

UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE  
SAN MARTÍN



Universidad Maimónides

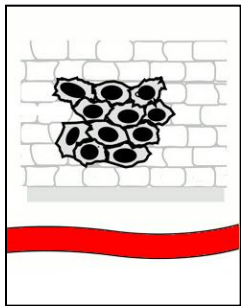


# ¿Qué es el Cáncer?

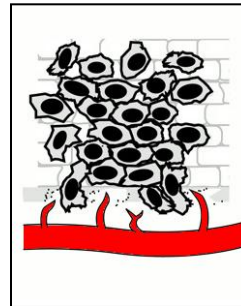
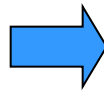


- El cáncer involucra a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y diseminación descontrolados de células genéticamente anormales.

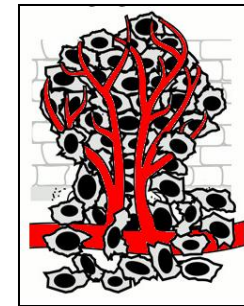
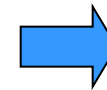
Zetter, *Ann. Rev. of Med.* (1998)



Estadío 1: crecimiento  
avascular



Estadío 2: angiogénesis



Estadío 3: crecimiento  
vascular



# CARCINOGENÉISIS

## Etapas

- **INICIACIÓN**: exposición única a un agente mutagénico.
- **PROMOCIÓN**: exposición crónica a un agente que provoca una expansión clonal de la célula iniciada. La promoción es reversible.
- **PROGRESIÓN**: conversión maligna (invasividad y metástasis).

# 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.

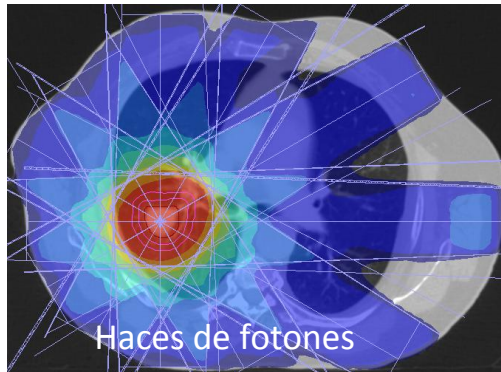
**EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO ES MAXIMIZAR EL EFECTO (MUERTE CELULAR) EN TUMOR, MINIMIZANDO EL DAÑO EN LOS TEJIDOS NORMALES Y ESTRUCTURAS CRÍTICAS.**



# MODALIDADES DE RADIOTERAPIA



## HACES EXTERNOS

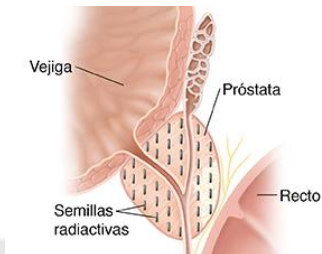
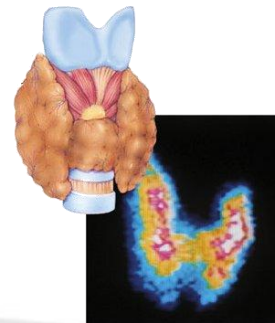


Radiofármacos



Semillas radiactivas  
(braquiterapia)

## EMISORES INTERNOS



# ¿Por qué partículas cargadas (más pesadas que el electrón)?

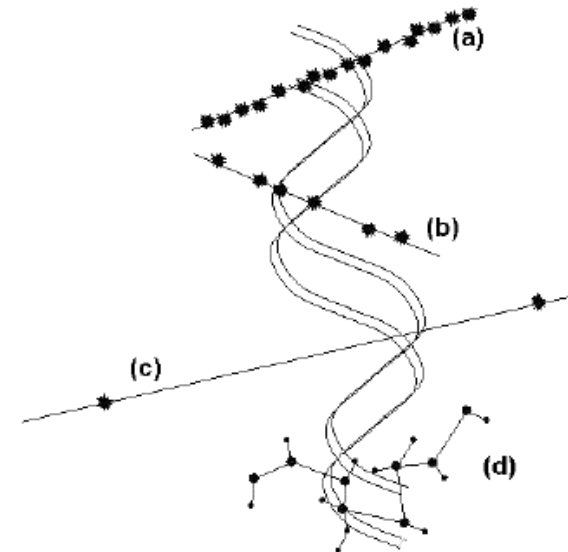


- La radiación de baja densidad de ionización provoca **daño esencialmente indirecto y disperso**, en gran medida reparable, y es el tipo de daño característico de los electrones o iones muy energéticos.

- Los iones cargados más pesados que el electrón pueden generar una **gran densidad de ionización directa** a lo largo de su trayectoria en un material líquido o sólido.

- La **complejidad del daño** es mucho mayor con iones lentos o pesados y la habilidad de la célula para reparar dicho daño es mucho más limitada.

- Se generan **aberraciones cromosómicas** algunas de ellas complejas, las cuales no permiten a la célula continuar reproduciéndose y ésta muere por muerte clonogénica.

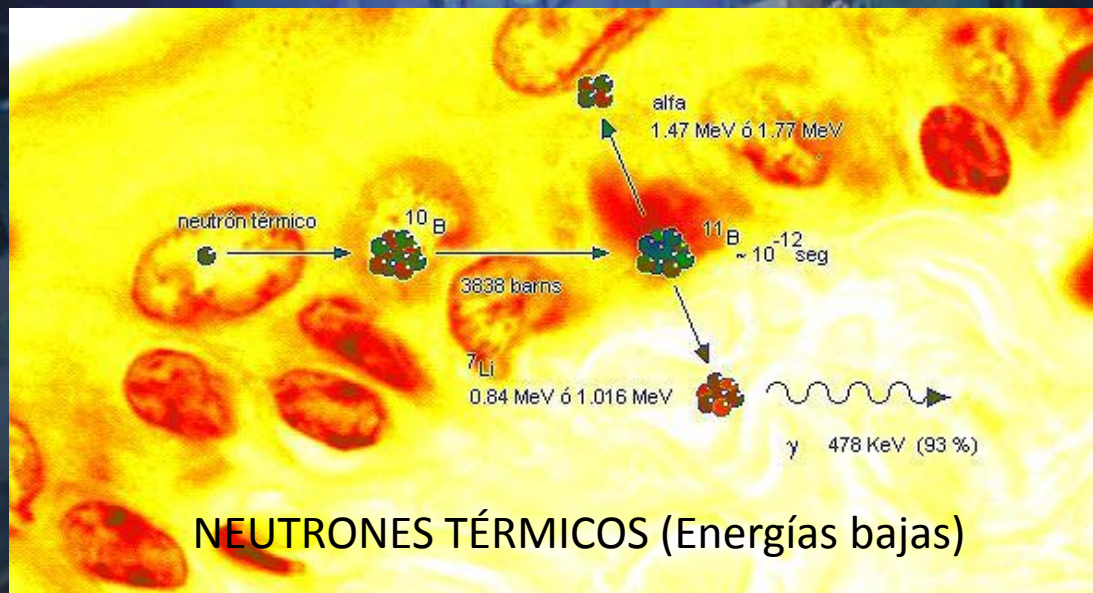


- (a) partícula alfa (300keV/um),
- (b) Protón (80 keV/um),
- (c) electrón de decaimiento beta o de interacciones de fotones o rayos X,
- (d) traza simulada del fin de la trayectoria de un electrón



# BNCT

## BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO

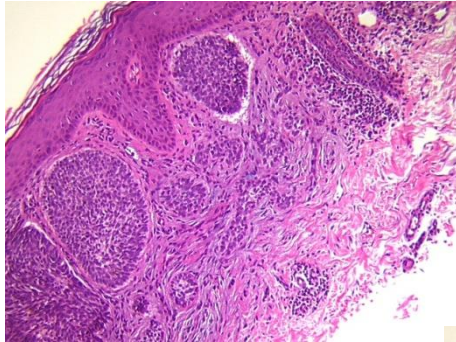




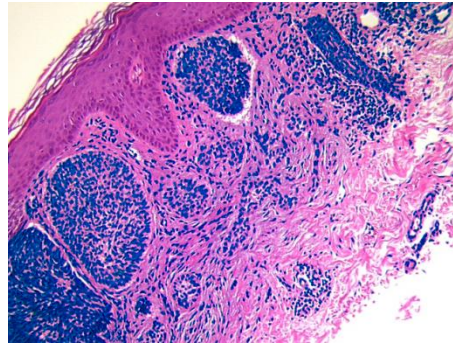
# BNCT: UNA MODALIDAD DE RADIOTERAPIA INTERNA, pero...



## DONDE EL EMISOR ES “ACTIVADO” CON HACES EXTERNOS



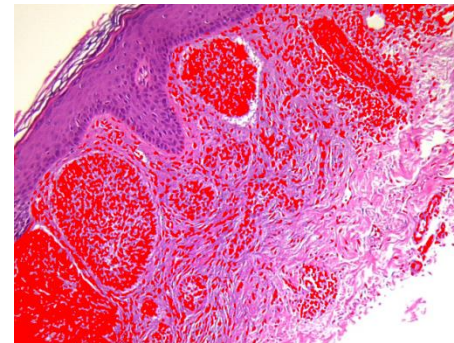
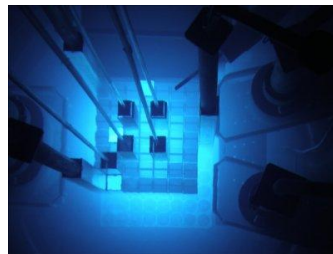
Carcinoma de células  
basales con células  
infiltradas



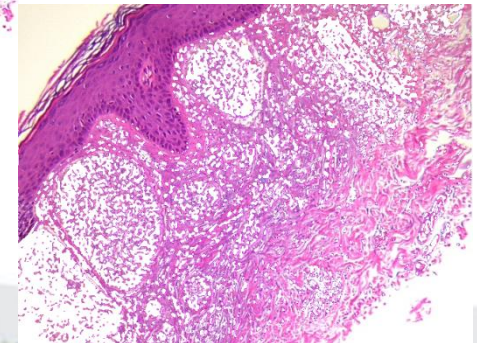
Captación selectiva del  
compuesto de boro



Irradiación con un haz  
externo de neutrones



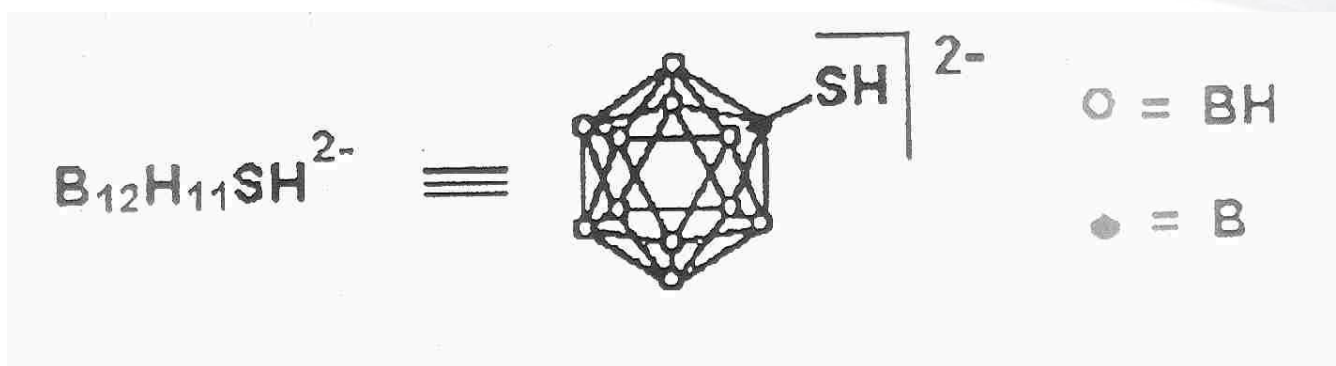
Eliminación de las  
células de tumor, con  
baja toxicidad en las  
células normales



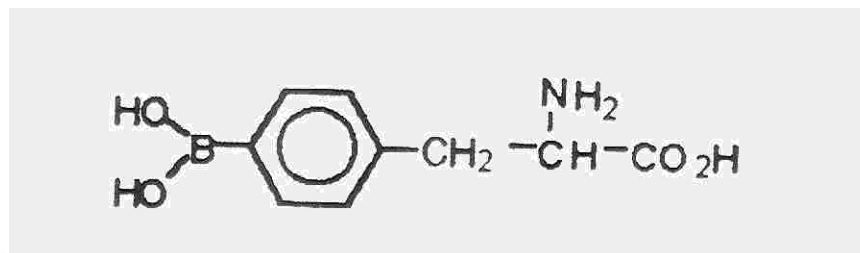


# Compuestos de boro aprobados para la clínica

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



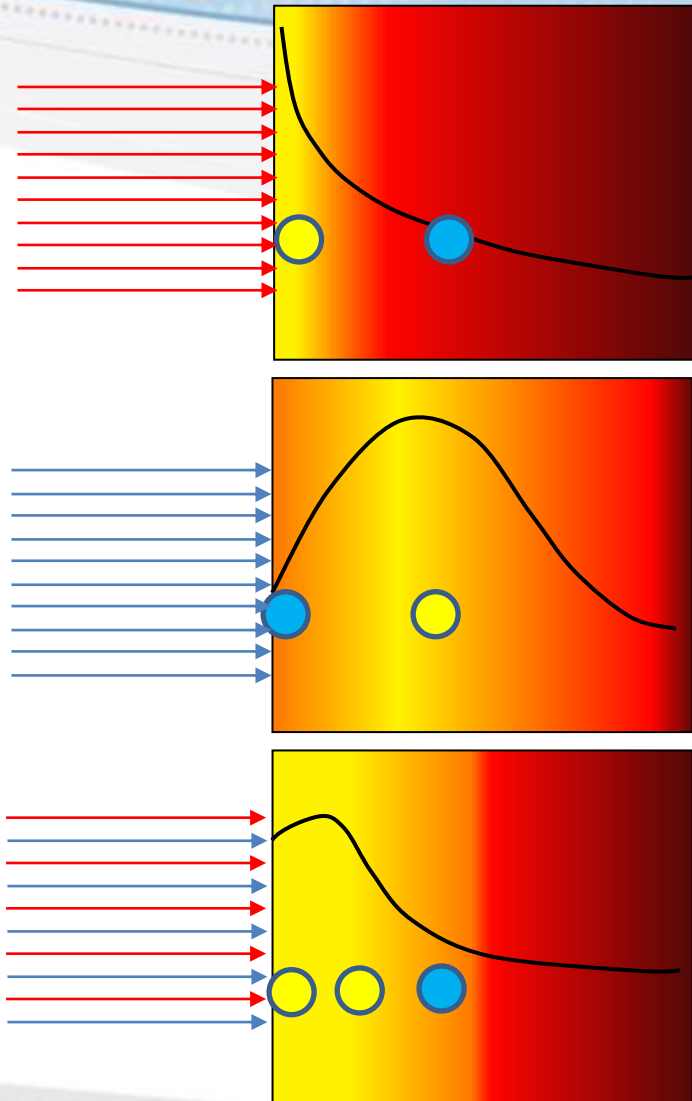
- Lp Boro-fenilalanina ( $^{10}\text{BPA}$ )**



Compuesto utilizado en Argentina

# Haces de neutrones para BNCT

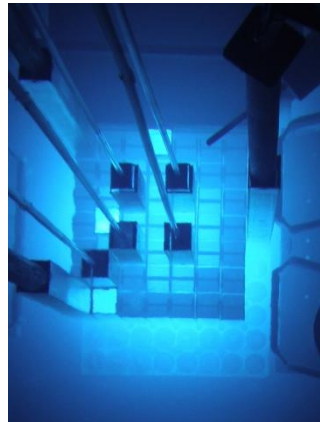
- **Térmicos:** Distribución Maxwelliana con  $T=T_{\text{ambiente}} \Rightarrow E(\text{más probable}) = 0.0253 \text{ eV}$ .
- **Epitérmicos:** Energías entre 0.5 eV y 10 keV.
- **Mezcla:** (llamados hipertérmicos). Reactor RA-6 CAB



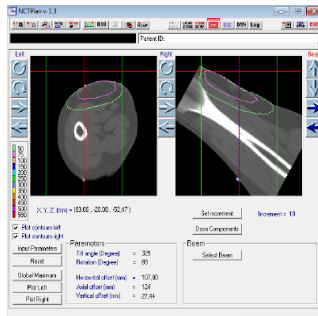
# BNCT VS. RADIOTERAPIA CON FOTONES

RX	BNCT
Fraccionamiento (30 fx en 6 semanas)	Única fracción (en general)
Un único tipo de radiación	Cuatro componentes de muy variada efectividad (neutrones térmicos, rápidos, fotones, alfas y litios)
Basada en la conformación «geométrica»	Basada en la conformación «Biológica»
No requiere conocer «concentraciones» (no hay compuesto administrado)	Requiere conocer la farmacocinética de los compuestos y su acumulación en órganos y tejidos
No requiere conversión de dosis	Requiere un cálculo de Dosis «Equivalente a fotones»

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



Reactores,  
aceleradores,  
instrumentación



Dosimetría  
Computacional y  
Planificación de  
Tratamientos

Donde está el  
boro...

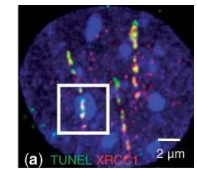
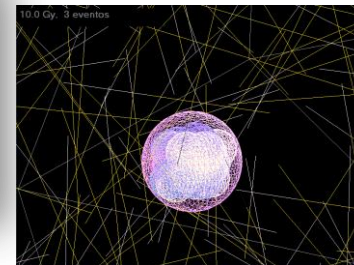
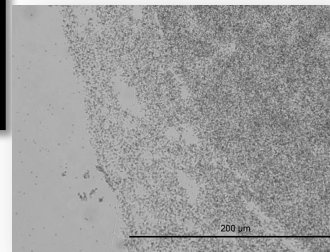
Donde están los  
neutrones...

Autorradiografía y  
microdistribución

Microdosimetría

Daño en el  
ADN

Modelos  
radiobiológicos







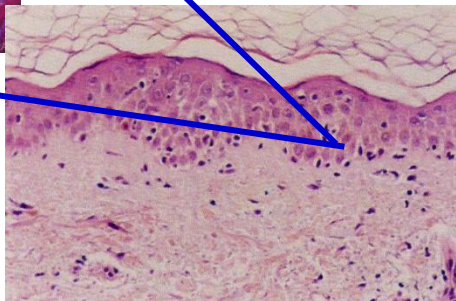
# **¿CÓMO ENTENDER EL EFECTO DE BNCT?**

# El efecto puede sólo ser comprendido reconstruyendo el camino desde lo micro a lo macro...

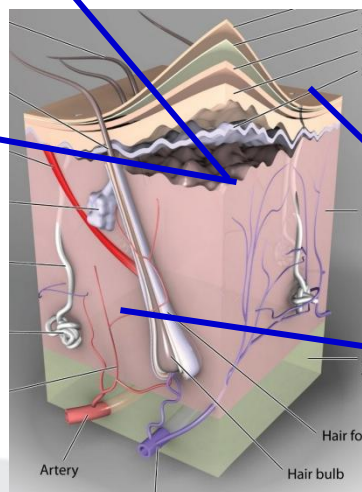
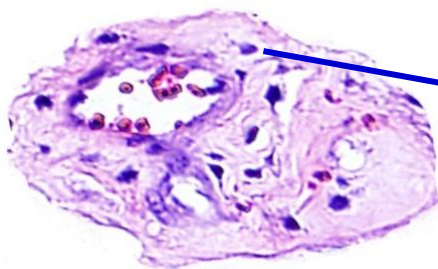
Daño primario en el ADN  
de cada población celular



Expresión del daño



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



Efectos agudos, tardíos,  
respuesta tumoral



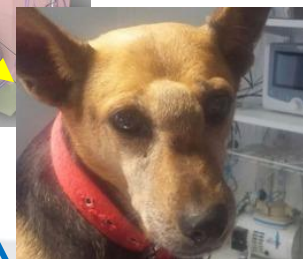
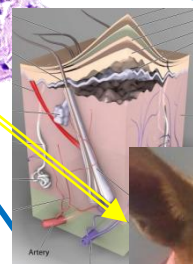
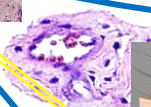
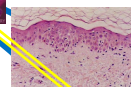
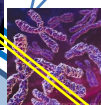
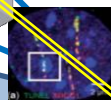
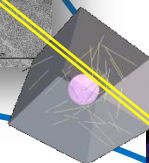
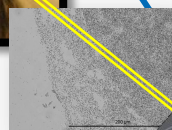
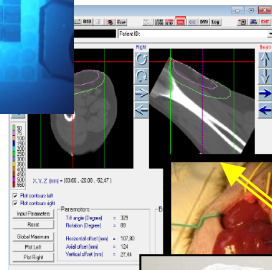
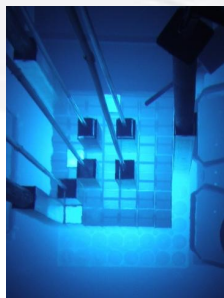
"Lucy"

# DOSIS

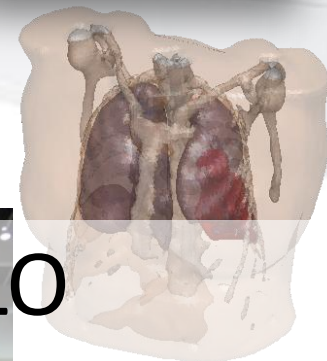
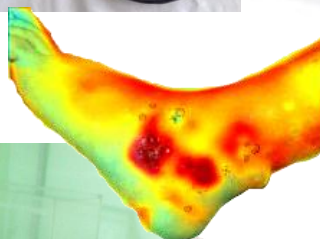
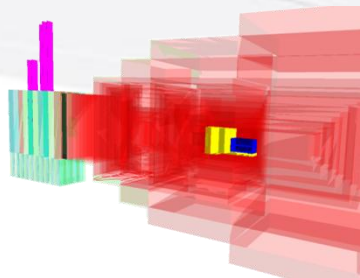
Acá es donde se  
formulan las  
preguntas...

Componentes de dosis  
Parámetros  
radiobiológicos  
LET  
Microdistribución

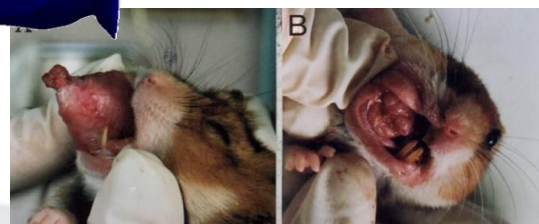
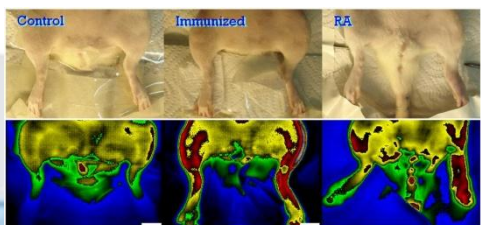
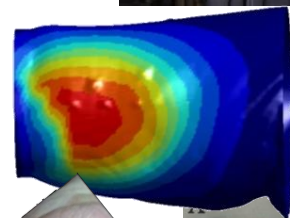
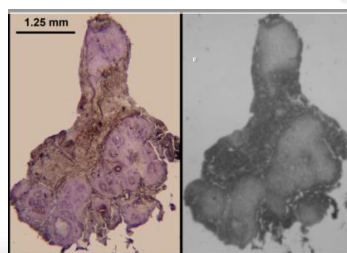
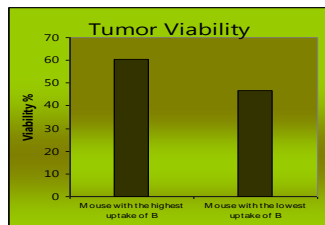
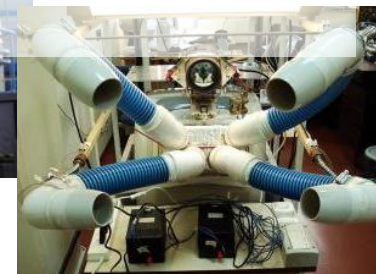
# EFEECTO







# INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN ARGENTINA





# I&D EN ARGENTINA: 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)



CAE

CAB

CAC



GAATEN

GAEN

GAiANN



Universidad Maimónides



# GRANDES ÁREAS

## INVESTIGACIÓN APLICADA



- 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.**
- 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.
  - Modelos celulares de tumor (cultivos, micro-tumores) y computacionales (autómatas celulares, etc.).
  - Modelos en pequeños animales (ratones, hámsteres y ratas).
  - Modelos biofísicos 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 vehículos transportadores 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.
- 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 y CLÍNICOS VETERINARIOS

- La realización de ensayos pre-clínicos en modelos complejos (animales grandes, órganos, etc.) o clínicos veterinarios, más allá de ser la última frontera en la investigación básica en cáncer, 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.
- 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

Imagenología del  
Boro

Dosimetría  
Computacional y  
Planificación de  
Tratamientos

Radiobiología del  
Melanoma y del  
Cáncer de Tiroides

Aceleradores

Instrumentación  
Nuclear

Física Médica

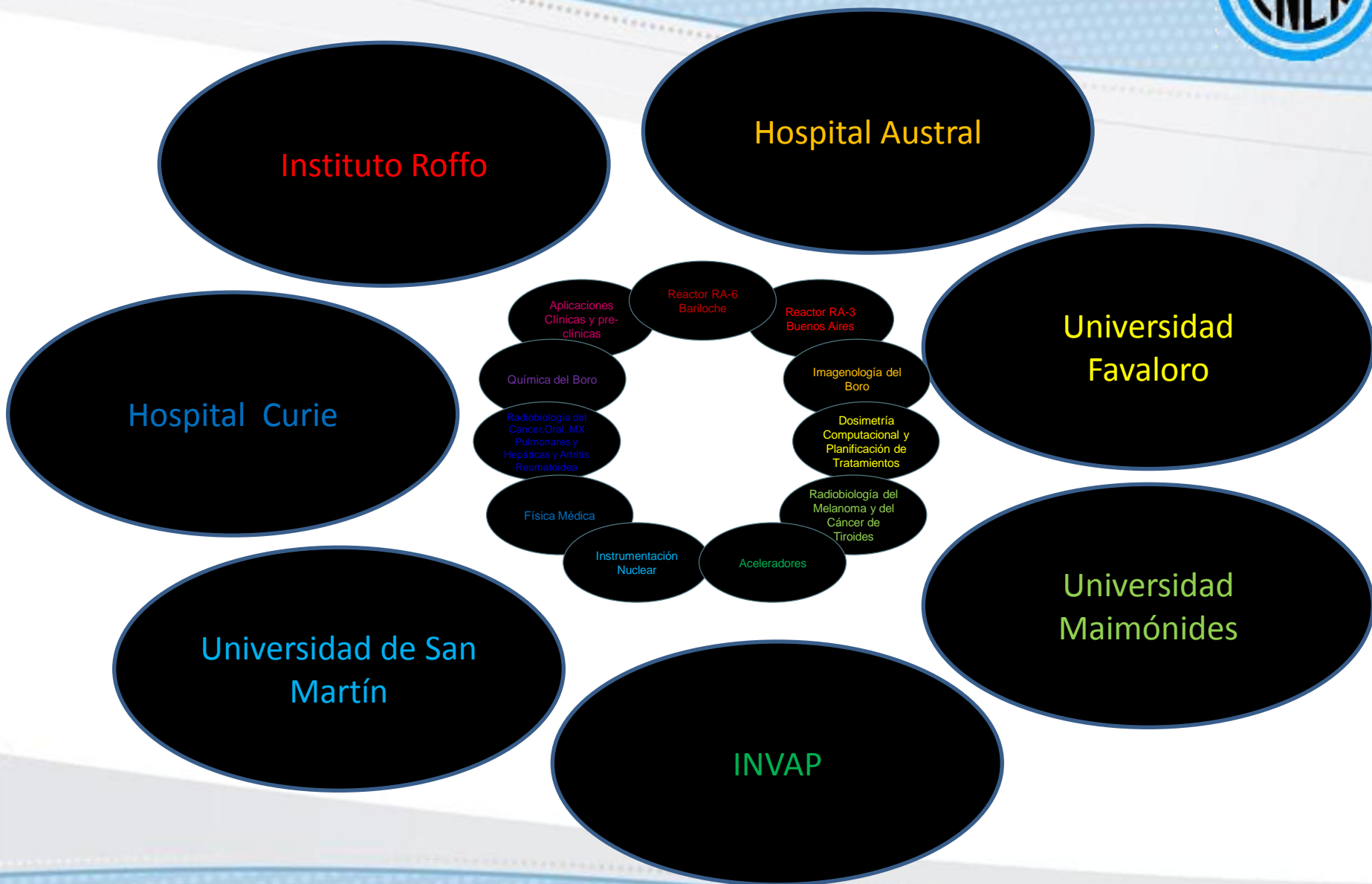
Radiobiología del  
Cancer, Oral, MX  
Pulmonares y  
Hepáticas y Artritis  
Reumatoidea

Nanovehículos  
borados

Química

Aplicaciones  
Clínicas

# Colaboraciones Nacionales



# Colaboraciones Internacionales



Universidad de  
Helsinki  
FINLANDIA

Universidad de  
Pavia  
ITALIA

INL  
USA

Universidad de  
Tsukuba  
JAPÓN

Instituto Roffo

Hospital Austral

Hospital Curie

Universidad  
Favaloro

Universidad de  
Missouri  
USA

Harvard, BIDMC  
USA

Universidad de San  
Martín

INVAP

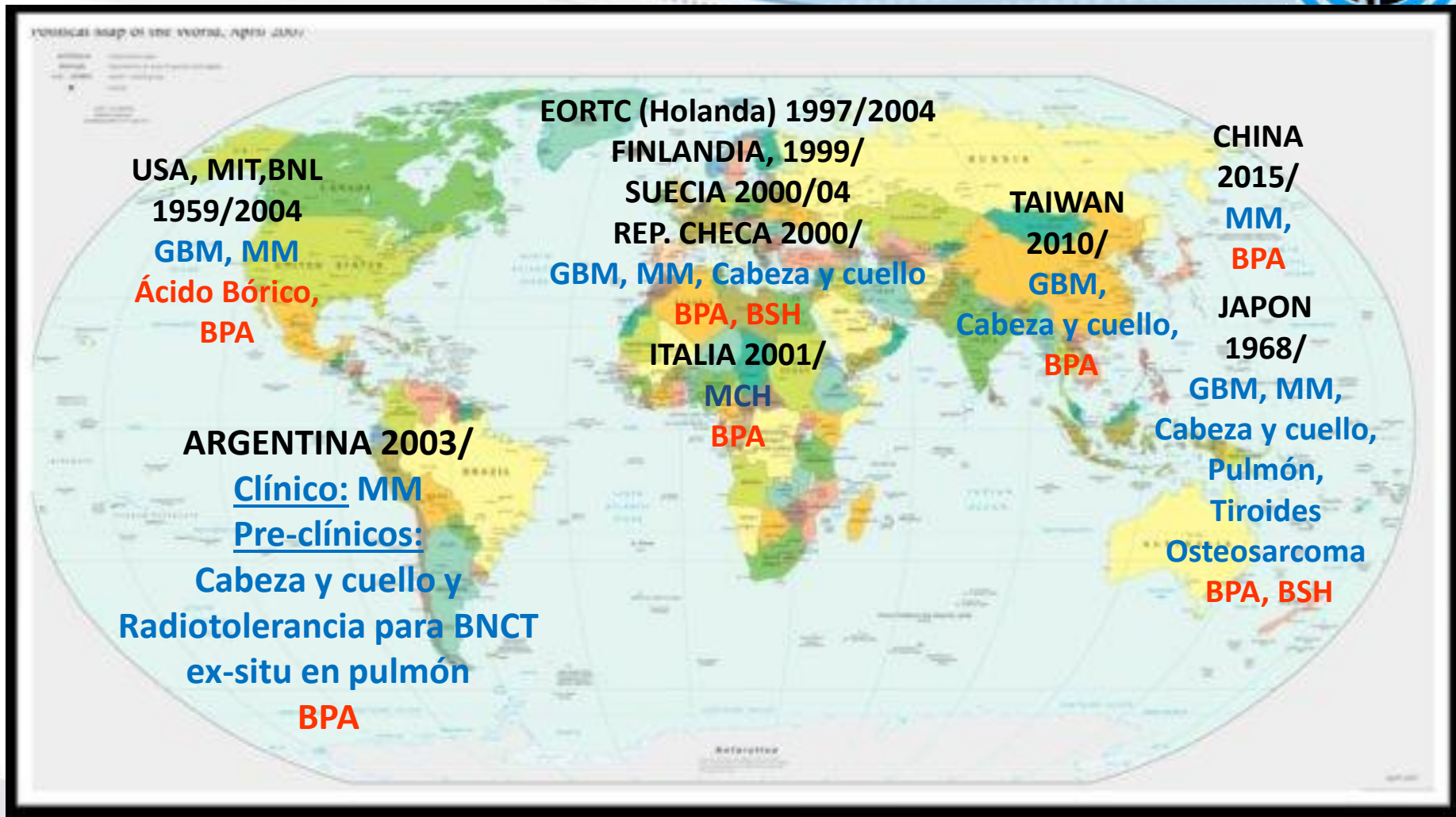
Universidad  
Maimónides

Universidad de  
Oxford  
UK

Universidad de  
Birmingham  
UK



# Ensayos Clínicos de BNCT en el mundo



GBM: Glioblastoma Multiforme, MM: Melanoma Metastásico,  
MCH: Metástasis de Colon en Hígado

**BPA: Boro-Fenilalanina**  
**BSH: Boro-Captato de Sodio**

# Número de pacientes tratados con BNCT

Japan by ~2012	
Malignant Brain Tumor	393
Head and Neck cancer	186
Melanoma	42
Lung Cancer	14
Liver Cancer	7
Mesothelioma	23
Others	10
<b>Total</b>	<b>675</b>

Clinical trials on-going in Taiwan, Argentina and Japan LATEST PATIENTS NOT INCLUDED HERE

Outside of Japan		
Finland	Brain	97
	Head&neck	132
	Melanoma	3
	Meningioma	7
USA	Brain	135
	Melanoma	6
Netherlands	Brain	22
Italy	Liver	2
Czech republic	Brain	2
Sweden	Brain	52
Argentina	Melanoma	8
Taiwan	Head&neck	>20
<b>Total</b>		<b>&gt;486</b>

Alrededor de 1500 pacientes han sido tratados con BNCT en el mundo a la fecha.



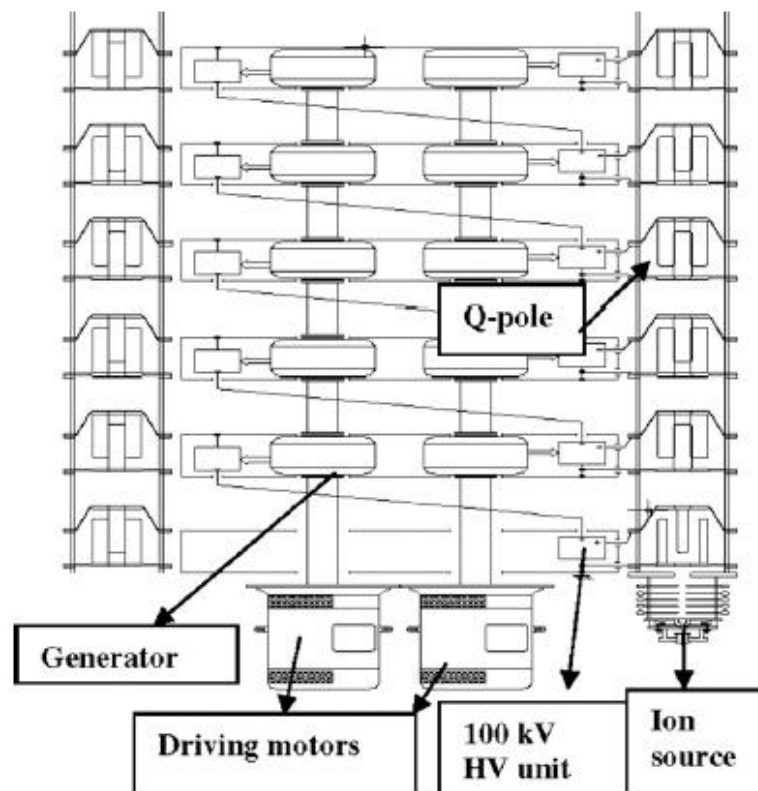
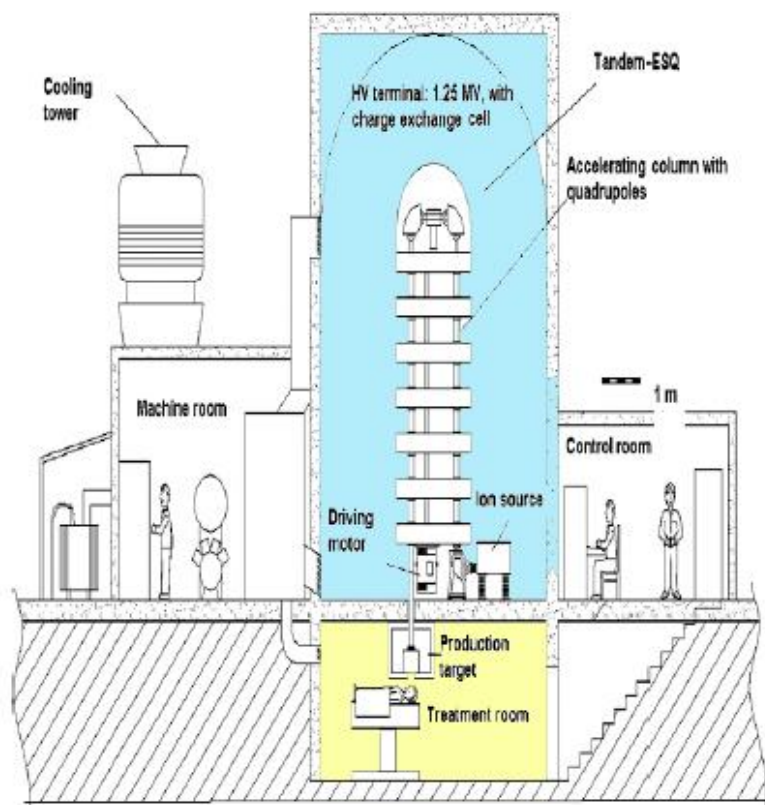
# Aceleradores



# BNCT con Aceleradores

Andrés Kreiner y col.

## DESARROLLO DE UNA FACILIDAD DE IRRADIACIÓN PARA PACIENTES INSTALABLE EN HOSPITALES

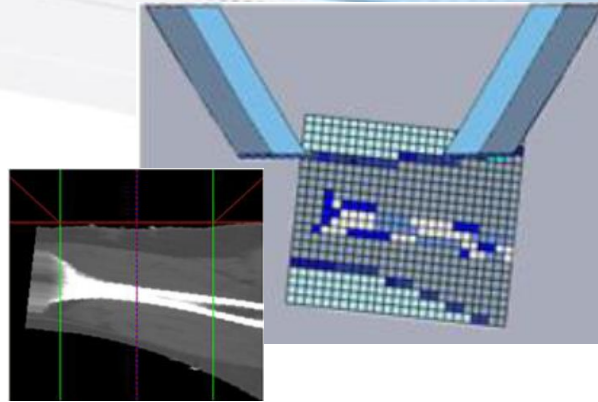
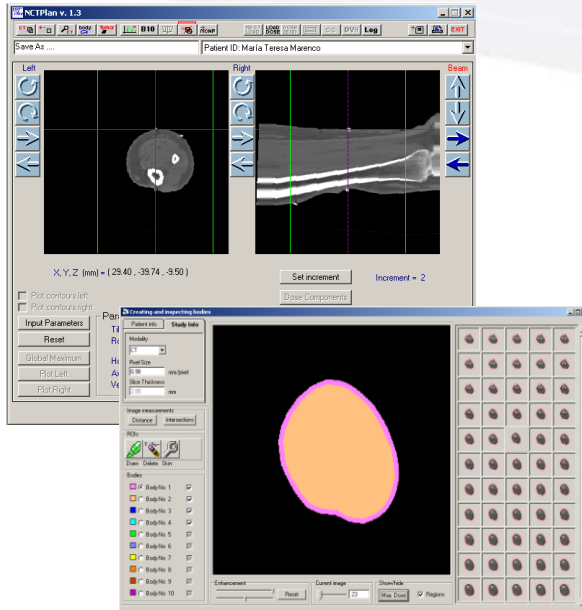




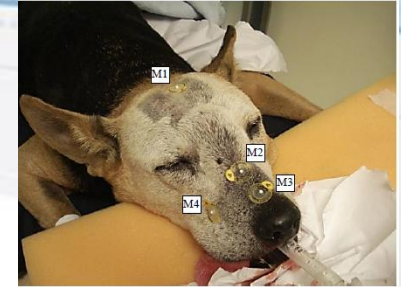
# Dosimetría Computacional y Planificación de Tratamientos

# Dosimetría computacional y Planificación de Tratamientos

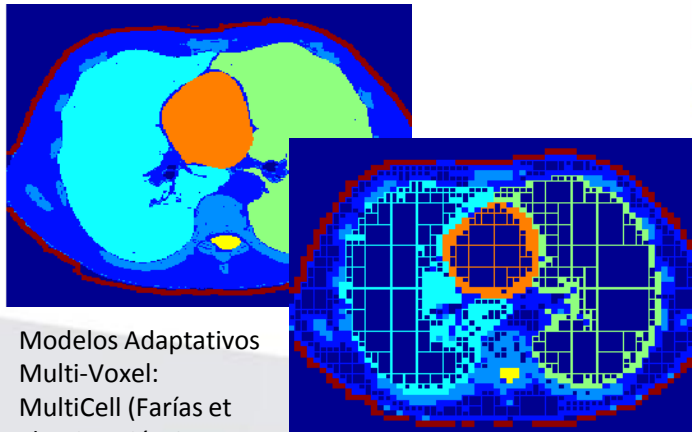
Sara J. González y col.



NCTPlan y DVHTool. Herramientas de DCyPT



Impresión 3D para posicionamiento (L. Provenzano)



Modelos Adaptativos  
Multi-Voxel:  
MultiCell (Fariás et  
al., Dirección S. J.  
González)

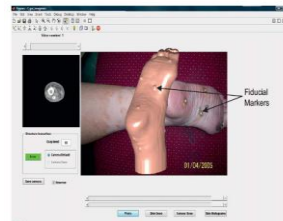


Fig. 1. Reconstruction of the patient's anatomy based on the TAC images.

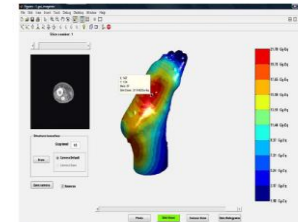


Fig. 3. Registration of the superficial dose distribution for normal skin and a picture of the patient's anatomy.



Fig. 2. Registration of the 3D reconstruction and the corresponding picture of the patient's anatomy.

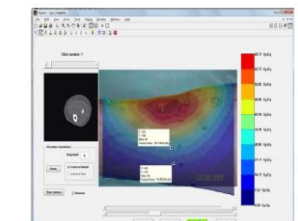
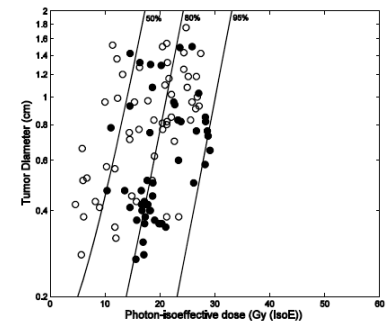


Fig. 4. Nodes 5 and 6 were too small to appear in TAC images. Dose values are obtained from the superposition.

SPHERE. Gossio, S., Carando, D.G.,  
González S.J., Appl. Radiat. Isot. 67 (7-8),  
145-148 (2009).



Formalismo de Dosis Isoefectiva  
González, Santa Cruz



# Termografía Infrarroja Dinámica

Gustavo A. Santa Cruz y col.

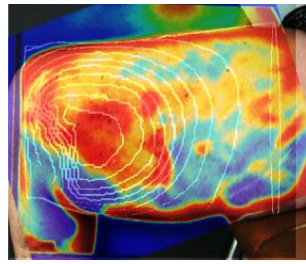


- Es la adquisición de imágenes (termogramas) de la radiancia IR de la escena observada en función del tiempo.
- Estudio de la evolución de las lesiones y decisión de los posibles tratamientos.
- No invasiva.

## Estudios en pacientes de BNCT

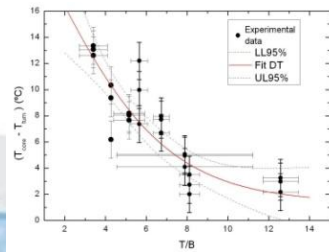
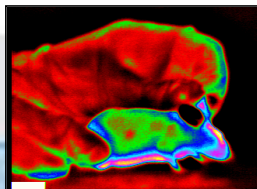


Radiation isodose contours.



Anatomy, dose and temperature (no calibration)

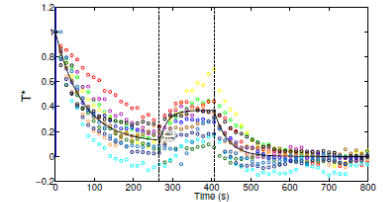
## Temperatura del tumor vs concentración de boro en ratones nude



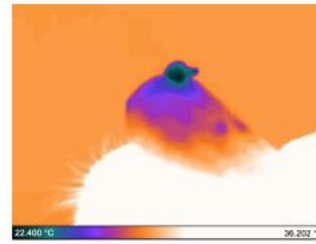
## Mucosa oral y tumor en hámsters



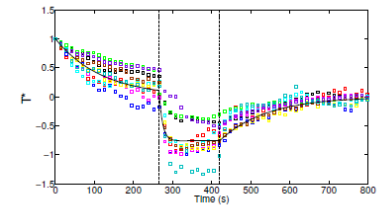
(a) Visible image.



(a) Non-irradiated normal hamster cheek pouches (n=12): "Normal thermal response".

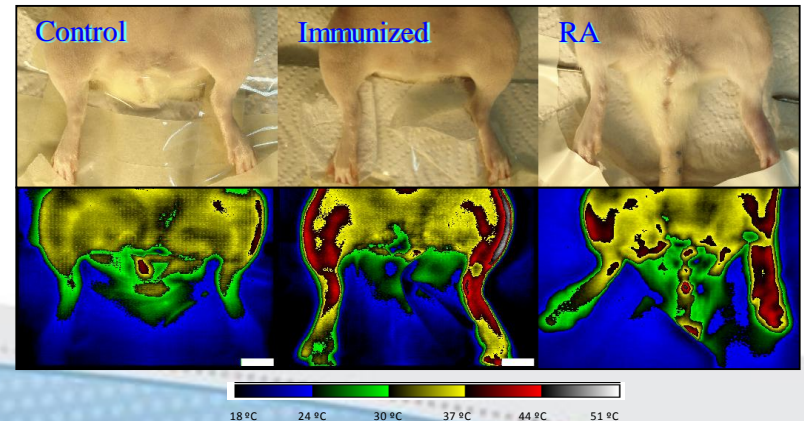


(b) IR image.



(b) Non-irradiated tumors (n=10): "tumor thermal response".

## Artritis reumatoide en ratas





# Imagenología del Boro

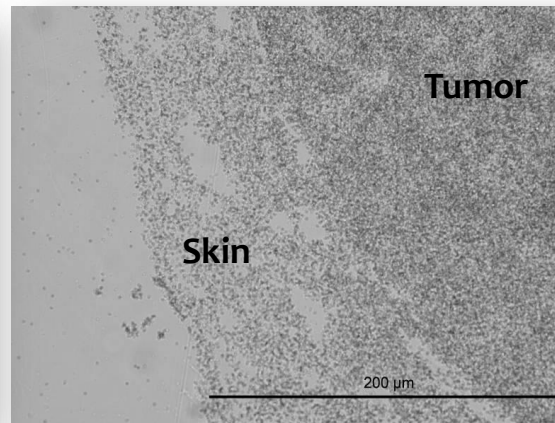
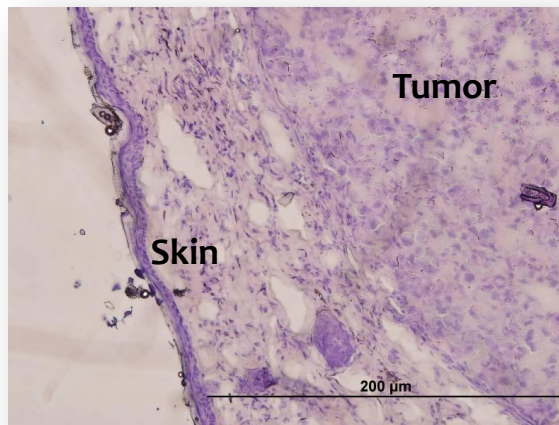


# Autorradiografía Cuantitativa con Detectores de Trazas Nucleares (NTD)

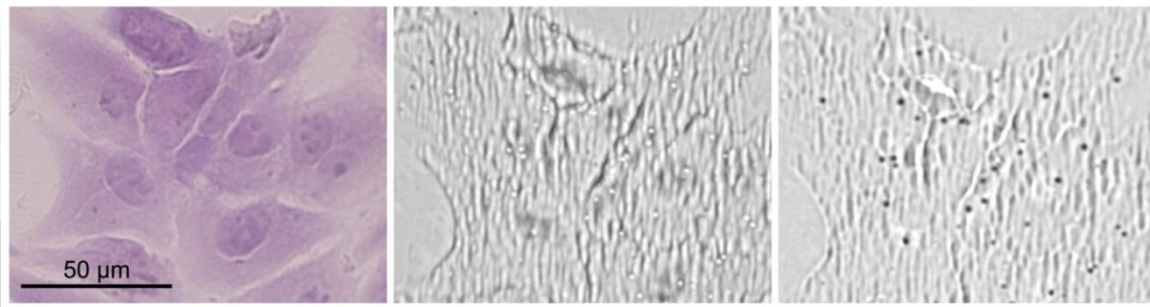


Gisele Saint Martin, Agustina Portu y col.

Objetivo en BNCT: obtener la distribución espacial de  $^{10}\text{B}$  o incluso de  $^{14}\text{N}$  en un corte de tejido, para derivar un mapa de distribución de estos elementos.



Crio-sección de un melanoma y su correspondiente imagen autorradiográfica.



Cultivo celular de melanoma humano (MEL-J) sobre Lexan, incubado con BPA y formación de improntas celulares mediante la exposición de la muestra a radiación UV-C, revelables con el mismo proceso que las trazas.

Reacciones de interés en BNCT:

$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li} \Rightarrow$  dosis terapéutica

$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C} \Rightarrow$  dosis inevitable

No registran radiación gamma.

**Dependiendo del material del detector, es posible detectar trazas de protones, lo que hace de la técnica también capaz de observar distribuciones de  $^{14}\text{N}$ , si se utiliza un campo puro de neutrones térmicos.**





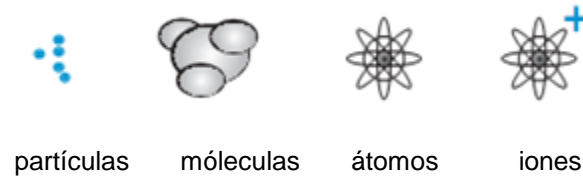
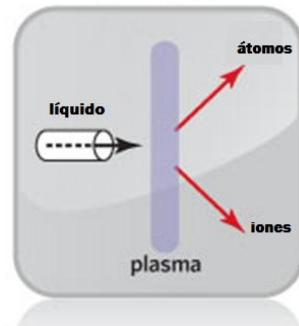
# Química del Boro (y otros elementos)

# Química del Boro

Susana Nievas, María S. Olivera y col.



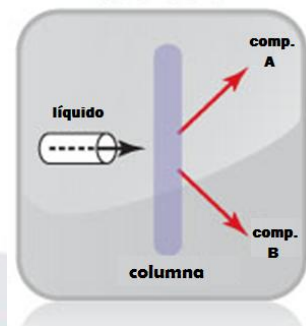
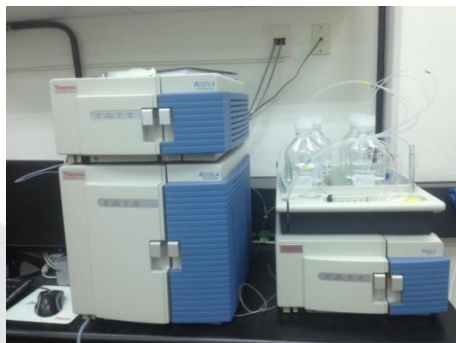
ICP-OES (inductively coupled plasma optical emission spectroscopy)



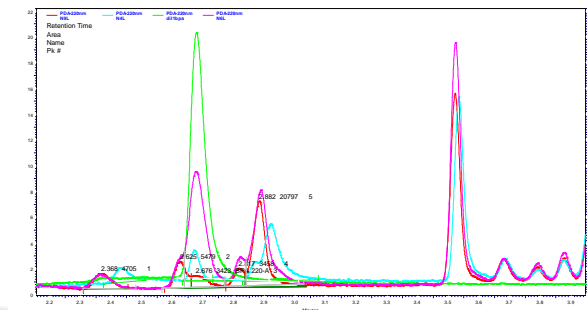
Espectro de emisión  
del elemento

Cuantificamos el B globalmente, como un total en la muestra en cuestión.

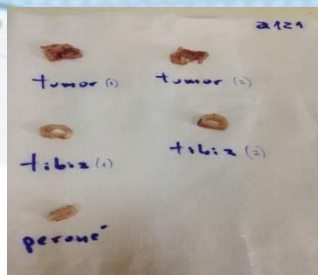
HPLC (high performance liquid chromatography)



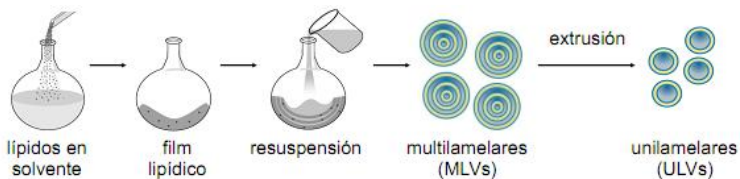
Fase móvil  
tiempo



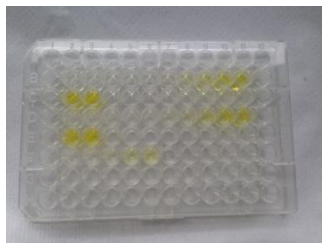
# Biodistribuciones en animales



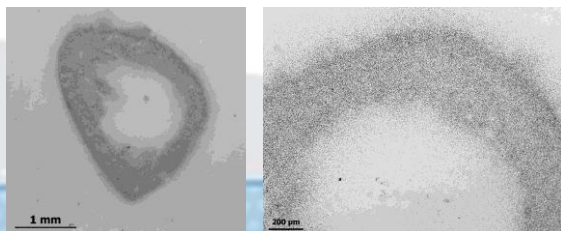
## Síntesis de liposomas



## Captación en células



## Muestras y patrones para autorradiografía



Medición en ICP





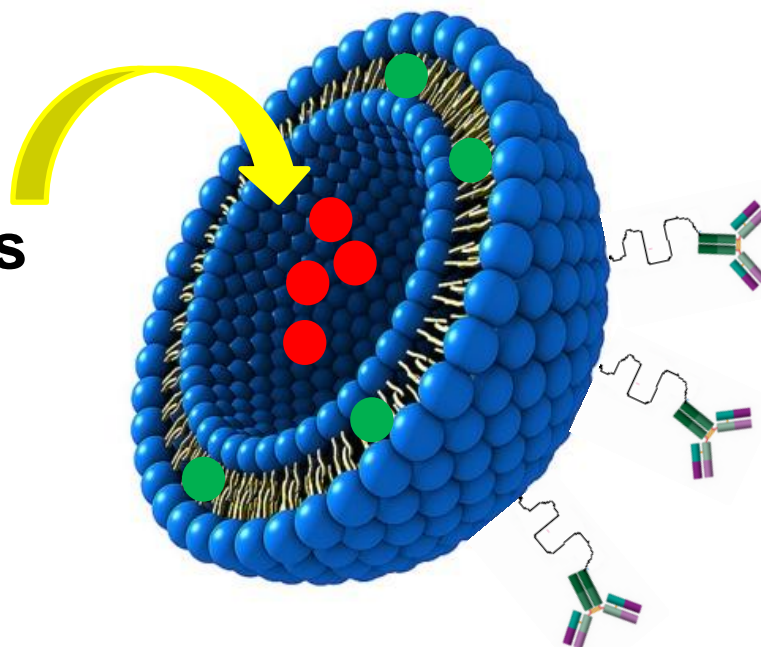
# Nanovehículos para BNCT

# Nanovehículos para BNCT

Lucía Policastro, Mario Gadan y col.

## Liposomas

**Compuestos  
Borados**

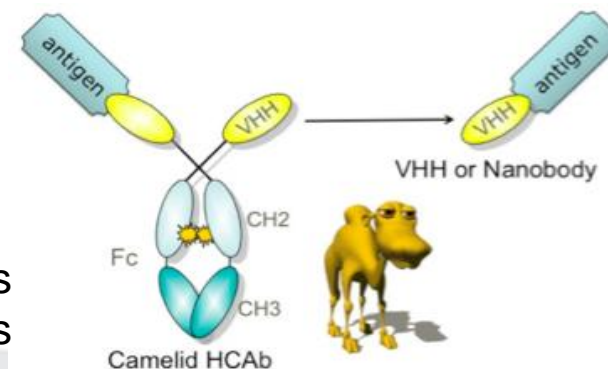


**Trastuzumab**

**Cetuximab**

**Péptidos sensibles a pH**

**Nanoanticuerpos**



Pequeños  
Económicos  
Fácil manipulación genética



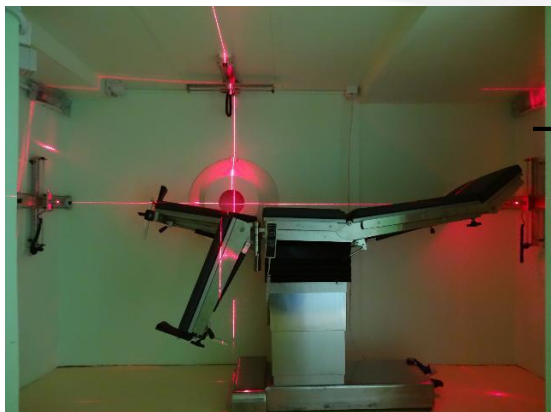
# Reactores RA-3 y RA-6



# Facilidad Clínica (y preclínica) del Reactor RA-6

## Centro Atómico Bariloche

Juan Longhino y col.



Cantidad	Libre en aire	Fantoma de referencia
Flujo térmico ( $\text{n cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ )	$2.55 (1) \times 10^8$	$1.11 (4) \times 10^9$
Flujo Epitérmico ( $\text{n cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ )	$2.25 (1) \times 10^8$	$1.88 (1) \times 10^8$
Flujo Rápido ( $\text{n cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ )	$1.7 (3) \times 10^7$	$1.55 (4) \times 10^7$
Tasa de dosis gamma ( $\text{cGy/min}$ )	3.84 (1.3%)	8.62 (0.8%)
Tasa de dosis neutrons rápidos ( $\text{cGy/min}$ )	1.66 (2.8%)	1.80 (2.6%)

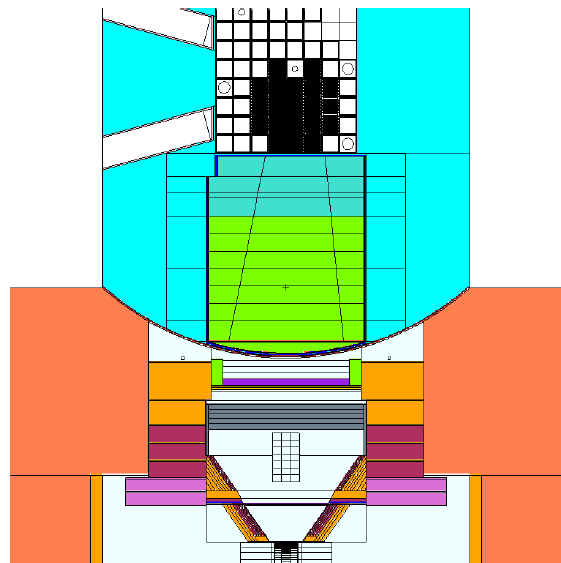
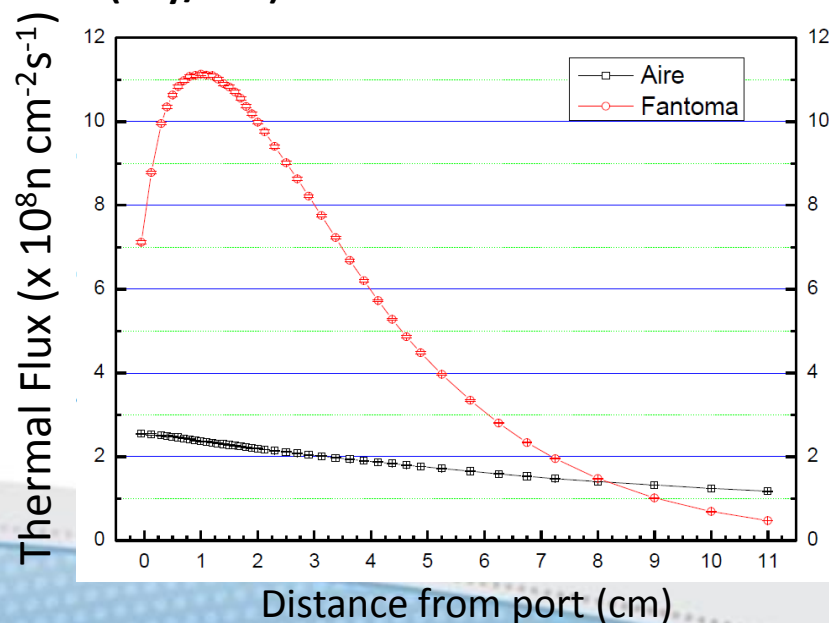


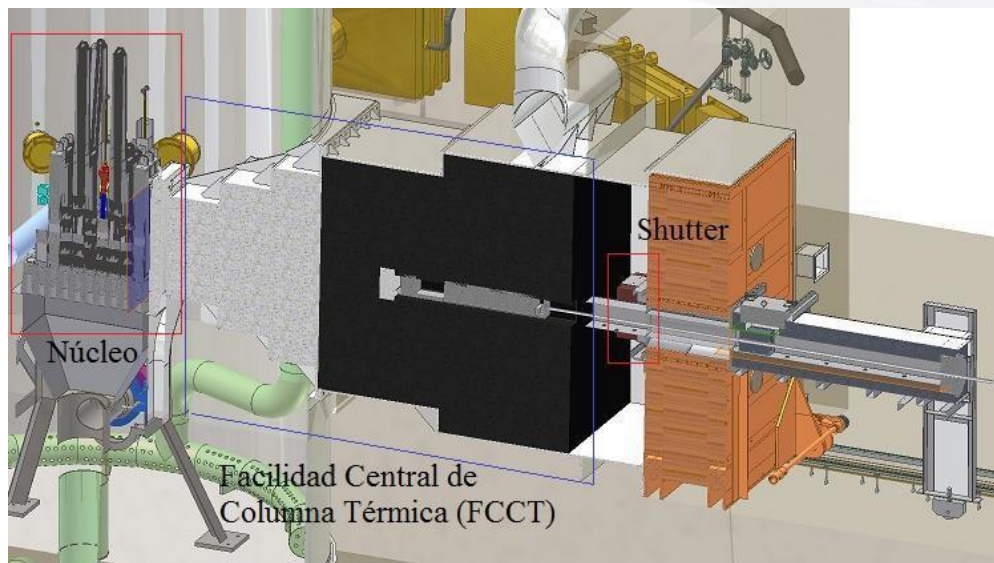
Figura 3: Corte transversal completo del modelo integrado de cálculo de la facilidad hipotérmica B2 de BNCT en el RA-6.



# Facilidad Biomédica del Reactor RA-3

## Centro Atómico Ezeiza

RA-3, Instrumentación, DCyPT, INFN Pavia, Radiobiología, Favaloro, etc.

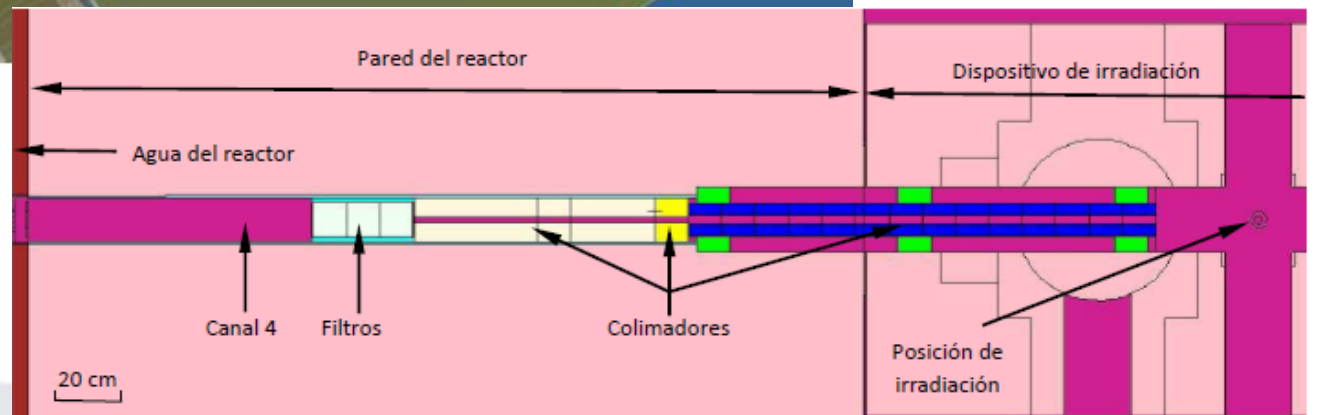
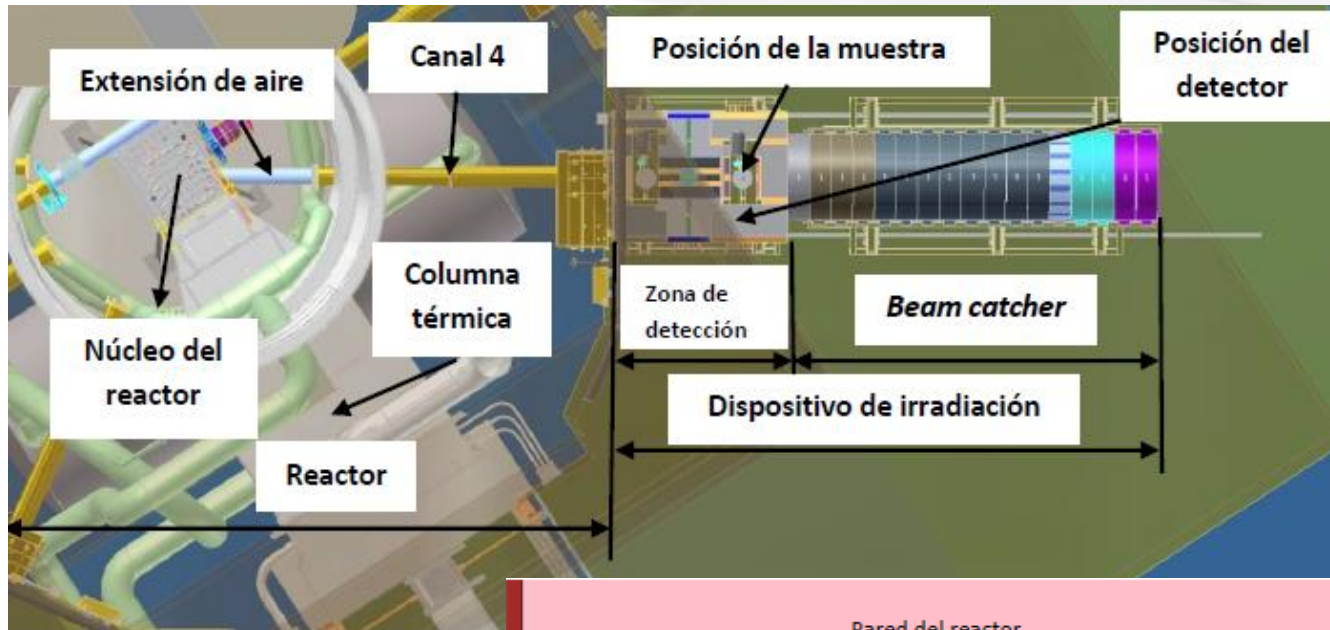


- **Facilidad biomédica de irradiación en columna térmica del reactor RA-3**
  - Alto flujo neutrónico a bajas energías,  $10^{10} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ .
  - Neutrones térmicos incidentes desde todas las direcciones.
  - Baja contribución de dosis debido a fotones, 11 cGy/min.
- **Dosimetría 3D computacional**
  - Modelo Monte Carlo del transporte de neutrones y fotones en la columna térmica.
  - Sistema de planificación de tratamientos para órganos en la facilidad.

# Facilidad de Prompt-Gamma Neutron Activation Analysis, PGNA



Silvia Thorp , Manuel Szejnberg, Marcelo Miller, Matías Valero, RA-3 y col.



■ Aire 
 ■ Agua 
 ■ Aluminio 
 ■ Delrin 
 ■ Bismuto 
 ■ Zafiro 
 ■ Concreto 
 ■ Plomo 
 ■ Grafito





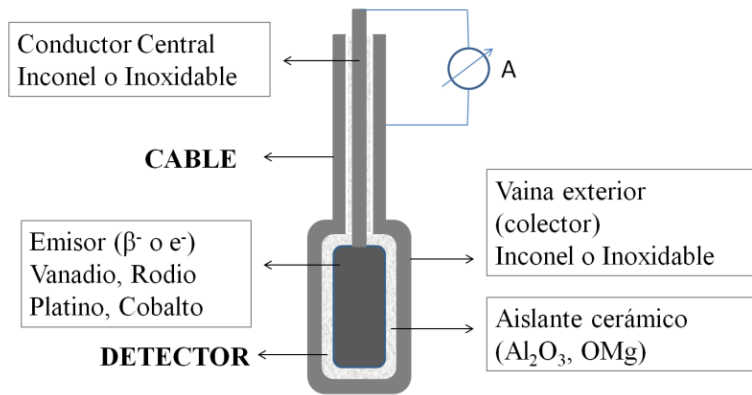
# INSTRUMENTACIÓN NUCLEAR Y DETECTORES

# Instrumentación

Marcelo Miller, Silvia Thorp y col.



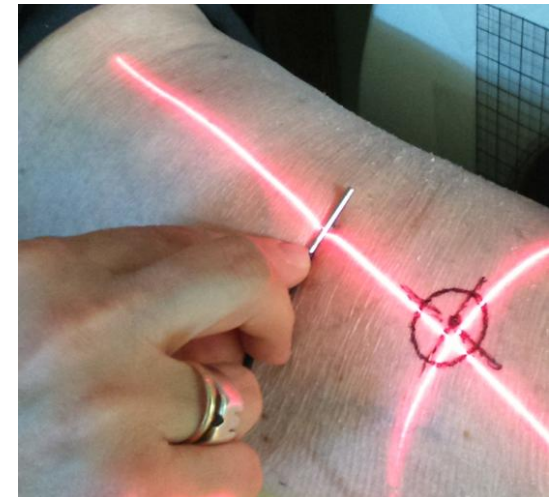
## Detectores Autoenergizados SPND (Self Powered Neutron Detectors)



Específicamente diseñados para el monitoreo online de irradiaciones de pacientes

### Colaboraciones:

Reactor RA-3:PGNAA, Radiobiología, Irradiación de órganos  
Reactor RA-6 :Monitores de haz, instrumentación



Detectores autoenergizados  
miniatura



# FÍSICA MÉDICA



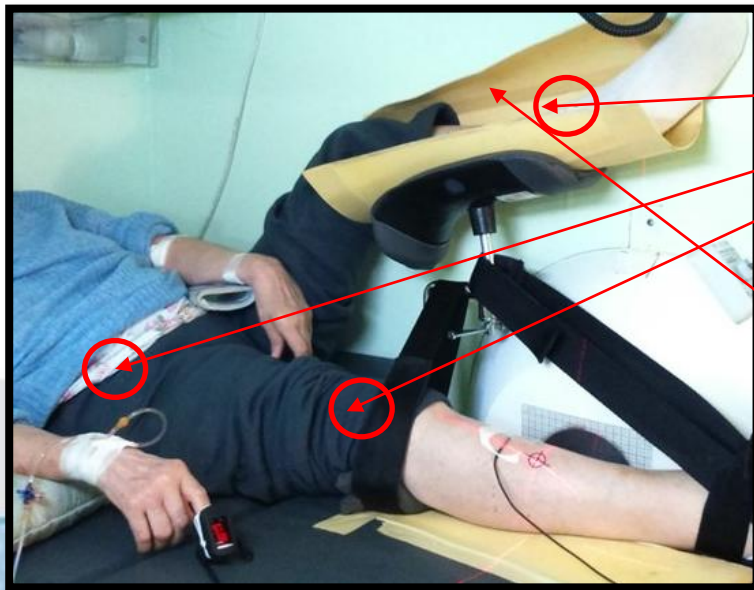
# PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN PACIENTES, QA del HAZ de BNCT del RA6

Física Médica y Reactor RA-6

Diana Feld, Mariana Casal, Juan Longhino y col.



Sala de Simulación, I. Roffo



Blindajes de neutrones

Dosímetros TLD



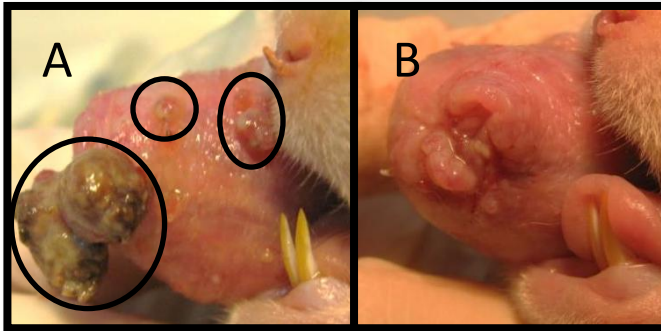
# Radiobiología

# Irradiaciones de pequeños animales en el RA-3

Mandy Schwint y col: Radiobiología OMHyPAR

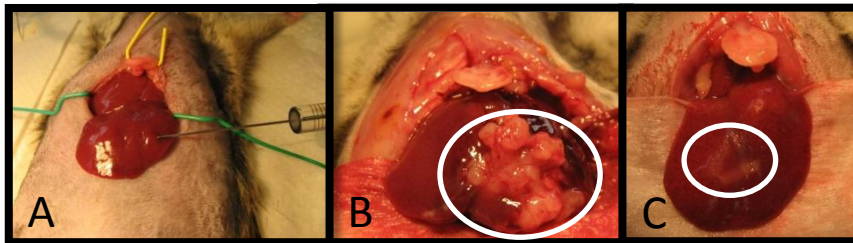


Cáncer oral en hámsters.



Ejemplo del efecto terapéutico de BNCT en tumor: (A) Bolsa cancerizada pre BNCT con tres tumores; (B) Bolsa cancerizada 28 días post BNCT, en donde se exhibe la remisión total de los tres tumores evaluados.

Metástasis hepáticas en ratas



(A) Inoculación subcapsular de células singenéticas de cáncer de colon en el hígado de ratas BDIX; (B) Tumor pre BNCT; (C) Tumor post BNCT.

Metástasis pulmonares en ratas



Pre BNCT



Inoculada sin BNCT, 5 semanas post inoculación

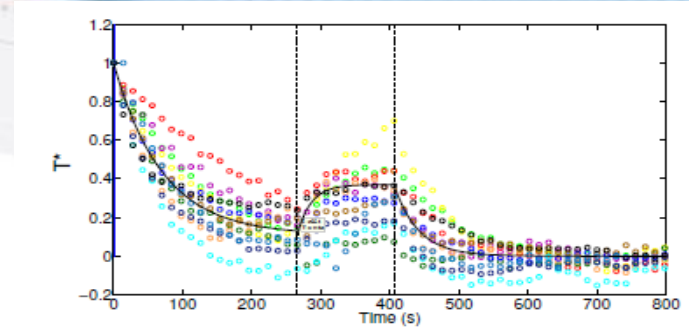
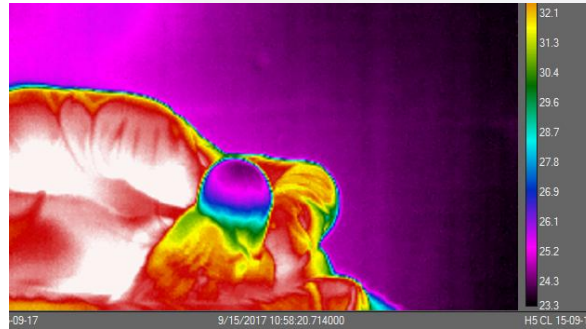


Inoculada con BNCT, 5 semanas post inoculación, 2 semanas post BNCT

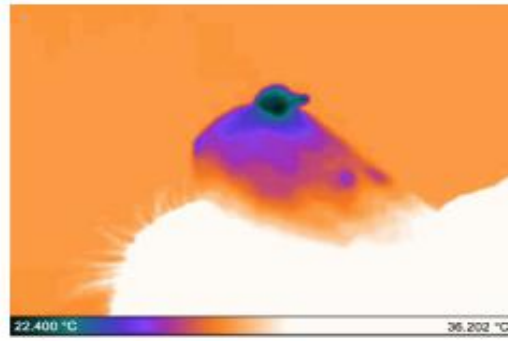


# TERMOGRAFIA INFRARROJA EN EL MODELO DE CÁNCER BUCAL

*Herrera, Monti Hughes, Schwint, Salva, Padra, Santa Cruz 2017*

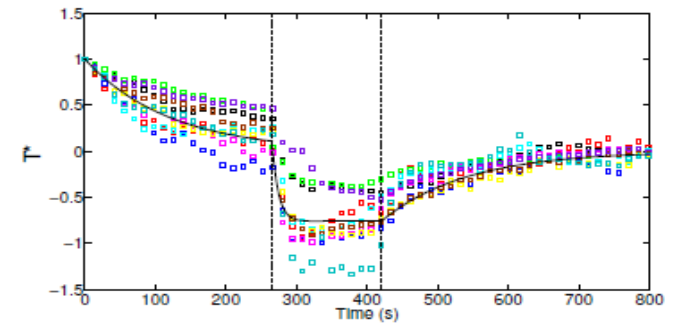


(a) Non-irradiated normal hamster cheek pouches ( $n=12$ ): "Normal thermal response".



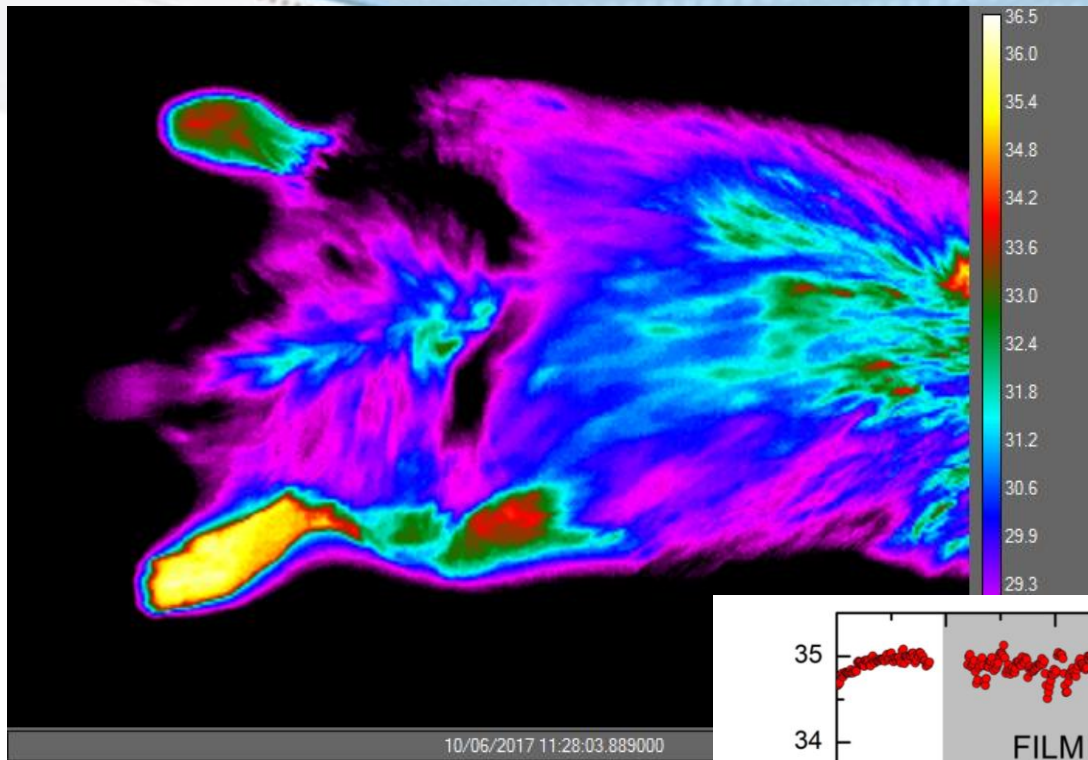
(a) Visible image.

(b) IR image.



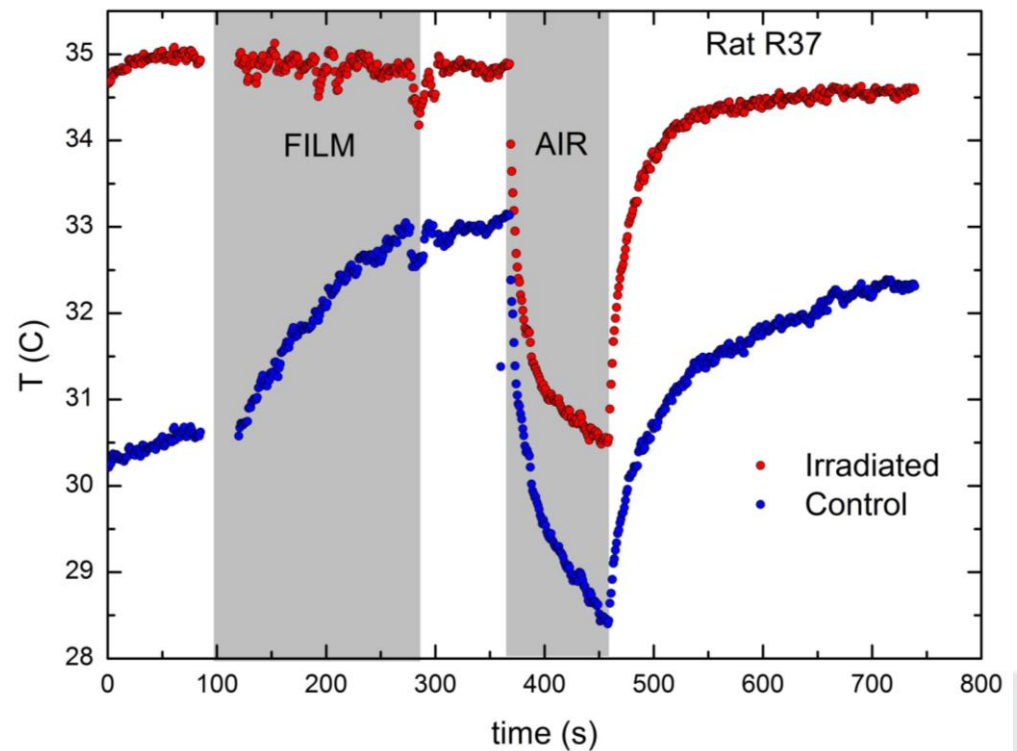
(b) Non-irradiated tumors ( $n = 10$ ): "tumor thermal response".

Caracterizamos termográficamente y ajustamos mediante un modelo matemático el comportamiento térmico de tejido precanceroso, normal y tumor sin irradiar. Estos comportamientos se compararon con tejidos tratados con BNCT.



Reacción aguda post irradiación

Trivillin, Monti Hughes, Schwint,  
Santa Cruz 2017  
(unpublished)

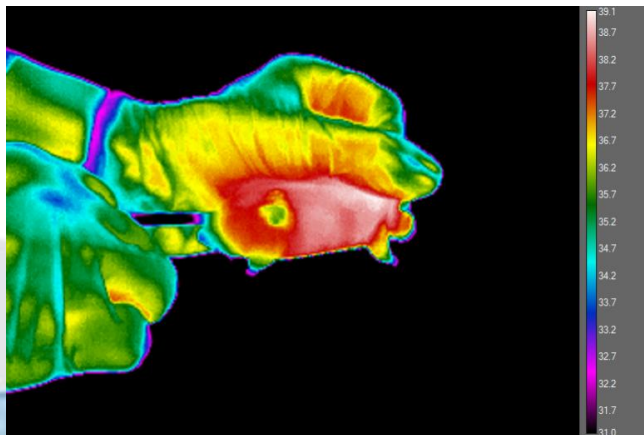
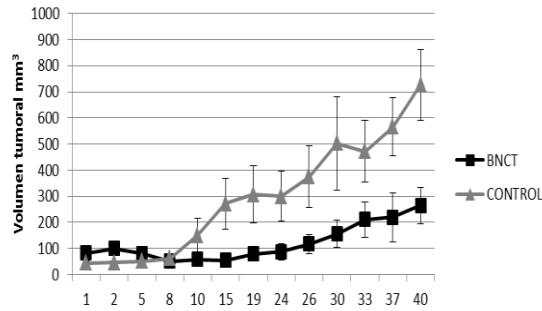


# Irradiaciones de pequeños animales en el RA-6

Alejandra Dagrosa y col: Radiobiología CTyM



Crecimiento Tumoral



- Estudios para la optimización individual de la terapia por captura neutrónica en boro (BNCT) para el tratamiento del **melanoma**.
- Estudios de nuevas estrategias para la aplicación de BNCT al tratamiento del cáncer de **tiroides**.
- Efectos biológicos a nivel celular de BNCT y gamma.
- Describir los mecanismos que forman parte de la respuesta de **daño al ADN** (RDA)
- Estudiar los efectos biológicos de **manipular la respuesta celular** bloqueando vías de reparación activadas en cuanto a supervivencia celular y mecanismos de muerte.





# ENSAYOS PRE-CLÍNICOS Y CLÍNICOS VETERINARIOS

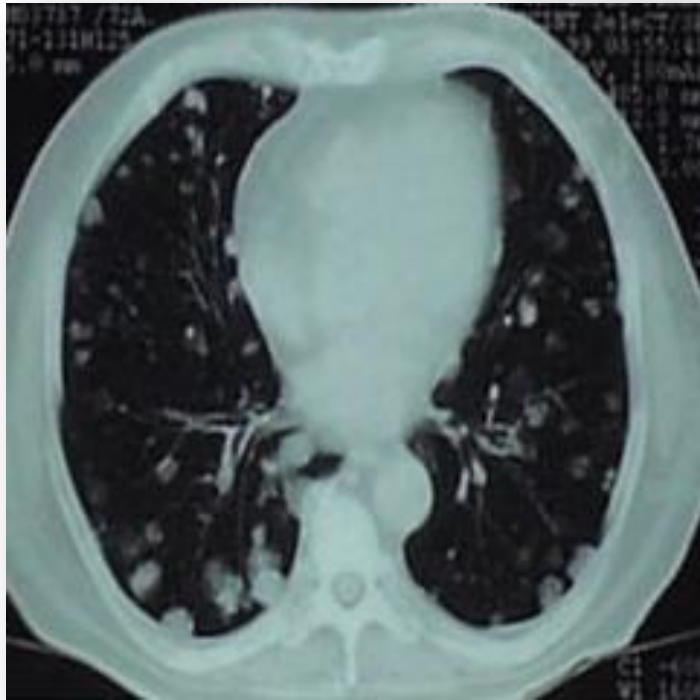
## Modelos en animales de laboratorio

- Melanoma y cáncer de tiroides en ratones nude.
  - Cáncer oral en hámsters.
- Metástasis hepáticas y pulmonares en ratas.
  - Artritis reumatoidea en ratas y conejos.

## Protocolos en animales grandes

- Radiotolerancia de pulmón sano en ovejas mediante la técnica de irradiación ex-situ.
- Estudios clínicos veterinarios de BNCT para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello en perros y gatos con tumores espontáneos sin opción terapéutica.

# Tratamiento ex-situ de metástasis difusas en pulmón



Tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica difusa en pulmón sin una terapia curativa disponible.

*Appl Radiat Isot.* 2009 Jul;67(7-8 Suppl):S67-75. doi: [10.1016/j.apradiso.2009.03.087](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.087). Epub 2009 Mar 28.

**Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: what was learned and what is still to be learned.**

Zonta A<sup>1</sup>, Pinelli T, Prati U, Roveda L, Ferrari C, Clerici AM, Zonta C, Mazzini G, Dionigi P, Altieri S, Bortolussi S, Bruschi P, Fossati E.

**HOY: ensayos pre-clínicos en ovejas**

**UNIVERSIDAD MAIMÓNIDES (CIDME)  
REACTOR RA-3 CENTRO ATÓMICO EZEIZA**

# Procedimiento de Tratamiento



Infusión BPA



Quirófano  
Cirugía  
de extracción del órgano



Transporte



Transporte

Quirófano  
Cirugía  
Re-implante del órgano



Hospital

Reactor RA – 3  
Irradiación del órgano



neutrones **Térmicos**

Centro Atómico Ezeiza

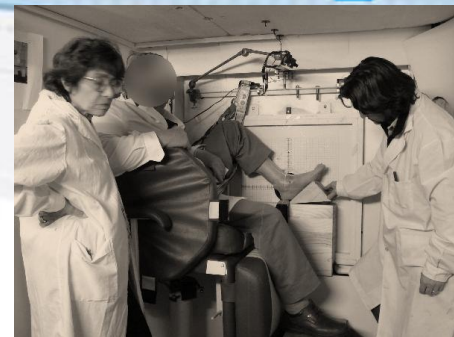


# Optimización del procedimiento



- Quirófano CIDME - Maimónides
  - Puesta a punto de la técnica quirúrgica (procedimientos con recuperación aguda y tiempos de isquemia corto y largo)
  - Estudios de biodistribución en pulmón.
- CAC-CAE - CNEA
  - Estudios dosimétricos de planificación de tratamientos.
  - Estudios de biodistribución de compuestos borados en el modelo experimental de **metástasis en pulmón en ratas**.
- **Habiendo recibido de ARN la correspondiente autorización para la práctica, el 9 de junio de 2014 se llevó a cabo por primera vez en el mundo la primera irradiación ex-situ de pulmón de oveja, mediando cirugía de explante-reimplante con recuperación no asistida, repitiéndose a mediados de 2015 con recuperación completa del animal.**





# 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 Nº 21190/0/1/ 06-20  
Nº de Resolución del Directorio: 382/2015 A.R. N. Vencimiento: 15/06/2020.





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



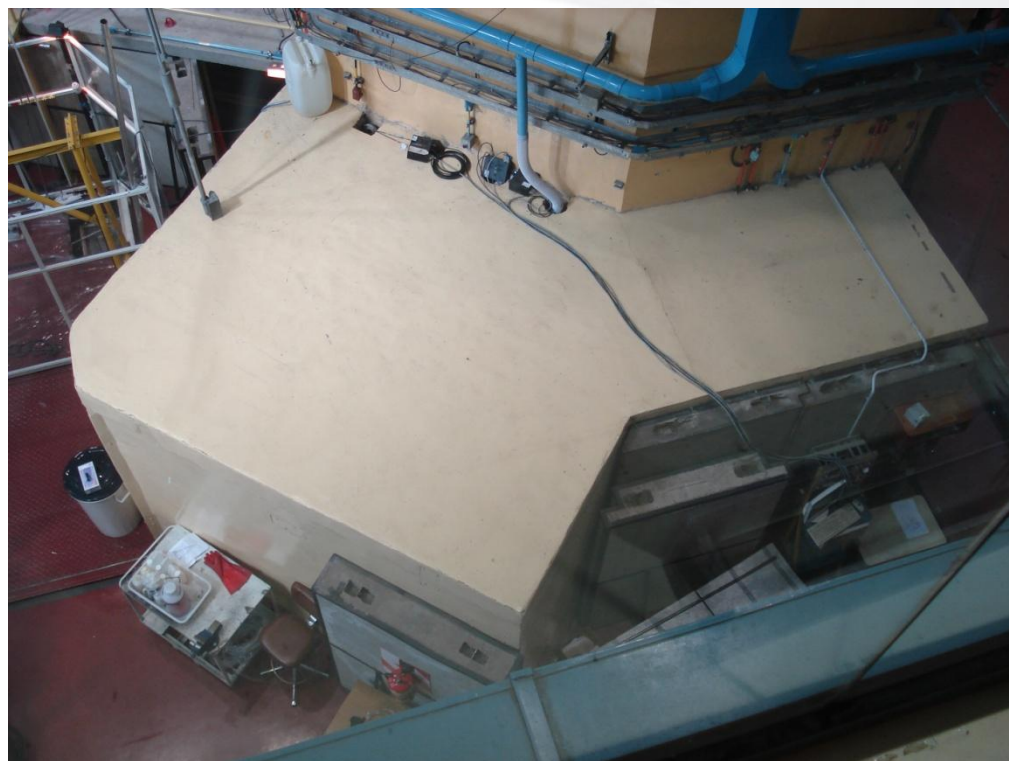


# Reactor de Investigación RA-6

- 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

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

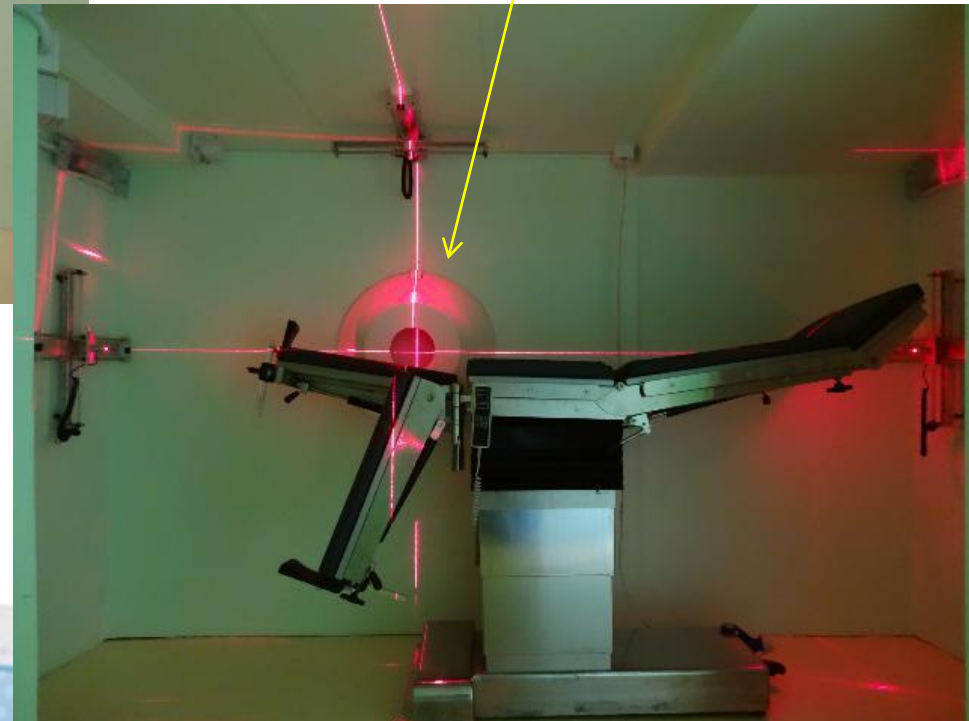


3 m ancho.

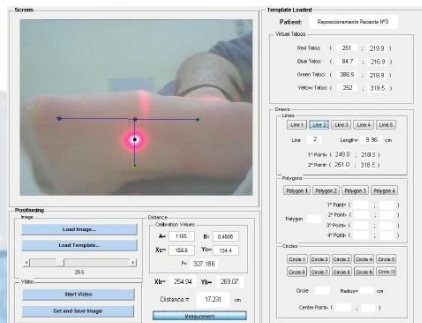
Cono protuberante de 15 cm.

Nueva camilla electromecánica.

Nuevo sistema de láseres de posicionamiento y marcación.



Sistema de visualización interno.





# MELANOMA



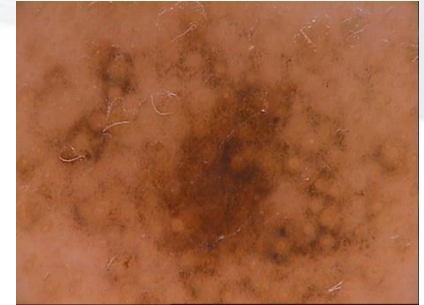
## CLASIFICACIÓN (*patrón de crecimiento*)

- Superficial (SSM) 65%
  - Lentigo maligna (LMM) 5%
  - Acral lentiginous (ALM) 5%
  - **Nodular (NM)** **25%**
- Radial
- Vertical**

SSM



LMM



ALM



NM



Prognosis	Breslow thickness	5-year survival
	In situ	90–100%
Stage I	< 1 mm	80–90%
Stage II	1–2 mm	70–80%
Stage III	2.1–4 mm	60–70%
<b>Stage IV</b>	<b>&gt; 4 mm</b>	<b>50%</b>



## BNCT for skin melanoma in extremities: Updated Argentine clinical results

P.R. Menéndez <sup>a,\*</sup>, B.M.C. Roth <sup>a</sup>, M.D. Pereira <sup>a,b,c</sup>, M.R. Casal <sup>a</sup>, S.J. González <sup>b,d</sup>, D.B. Feld <sup>b</sup>, G.A. Santa Cruz <sup>b</sup>, J. Kessler <sup>b</sup>, J. Longhino <sup>b</sup>, H. Blaumann <sup>b</sup>, R. Jiménez Rebagliati <sup>b</sup>, O.A. Calzetta Larrieu <sup>b</sup>, C. Fernández <sup>b</sup>, S.I. Nieves <sup>b</sup>, S.J. Liberman <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Av. San Martín 5481, (1417) Cdad. de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Comisión Nacional de Energía Atómica, Av. del Libertador 8250, (1429) Cdad. de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, PAV 22393, Córdoba 831, (1054) Cdad. de Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> CONICET, Avda. Rivadavia 1917, (1033) Cdad. de Buenos Aires, Argentina



**Table 1**

Patient data, treatment dose and tumor response

Patient	Field	CB	Tum dose (Gy-Eq)	Clin.response	TIFP. (Mon)	TOFP (Mon)	Normal tissue MTD/ MDD (Gy-Eq)	Acute toxicity	Status post BNCT (May/08) and time of follow-up
#1 D.E.	Lower Leg	11.4	13.4–31.4	21/25 CR 1/25 PR 3/25 NC	3	1	16.5/15.8	G1	Not alive 18 Mon MTS: lung
	Upper Leg	12.8	27.4–36.8	NA	< 1	0	2.0/18.5	G1	
#2 M.A.	Leg	14.7	21.7–51.5	1/11 CR 10/11 NC	1	NA	22.0/22.6	G1	Not alive 18 Mon MTS: lung
#3 L.G.	Calf	15.3	4.1–57.2	4/4 CR	–	–	–	–	–
	Heel	14.0	43.5–48.2	3/3 CR	–	–	–	–	–
	Foot sole	13.0	51.0–51.5	4/4 CR	–	–	–	–	–
#4 M.T.M.	Leg	14.3	16.2–51.1	6/9 CR 1/9 PR 2/9 NC	–	–	–	–	MTS: inguinal
#5	Heel	16.3	22.7–69.3	10/20 CR	–	2	24.0/27.5	G3	Not alive

88 nódulos totales (in field)

63% Respuesta Completa (CR)

72% Respuesta Objetiva (OR)

9 áreas de piel

6/9 epitelitis G1

3/9 epitelitis G3

## PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR RECURRENT AND METASTATIC MALIGNANT MELANOMA: PROGNOSTIC FACTORS FOR TUMOR RESPONSE AND LONG-TERM OUTCOME: A 20-YEAR EXPERIENCE

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 44, No. 3, pp. 607–618, 1999

**Results:** At 3 months follow-up, complete response (CR) was achieved in 7 (64%) and overall response [complete (CR) and partial response (PR)] in all (100%) UICC IIB patients, in 25 (44%) and 44 (77%) of 57 UICC III patients, and in 9 (17%) and 26 (49%) of 53 UICC IV patients.



# Caso clínico

## Octubre de 2015

# Paciente y Diagnóstico

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

Antecedentes: Hipertensión arterial, osteoporosis, artritis reumatoidea, erisipela miembro inferior izquierdo, glaucoma.

Medicación actual: 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.



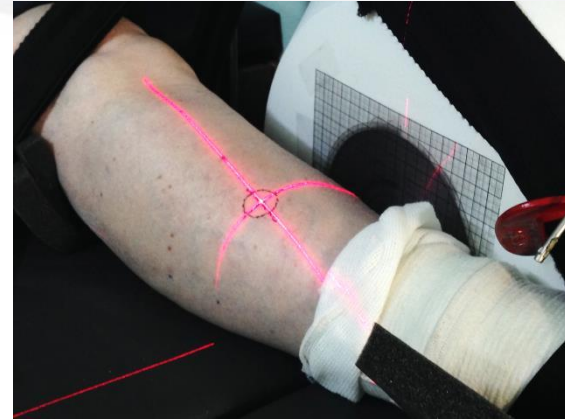
Rep: M David Pereira



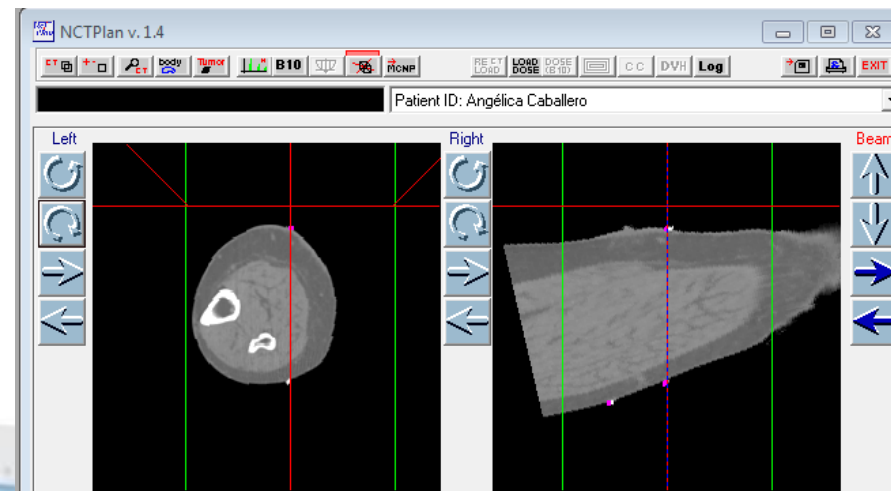
# Marcaciones en Sala de Simulación (Roffo)



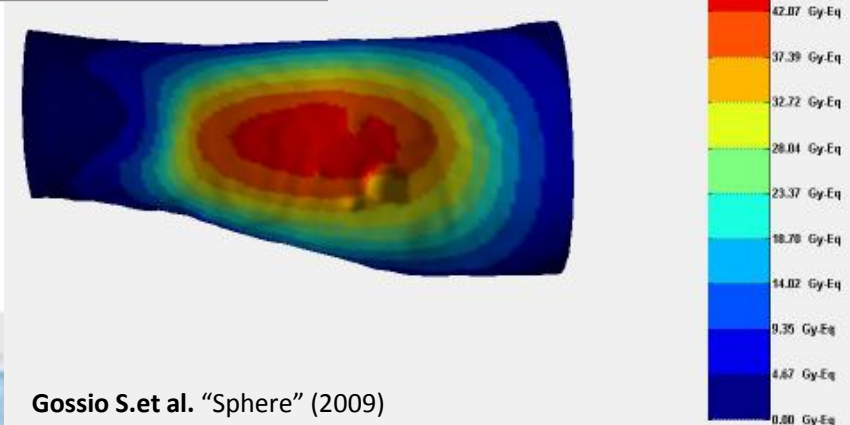
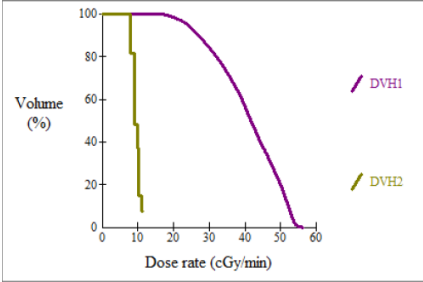
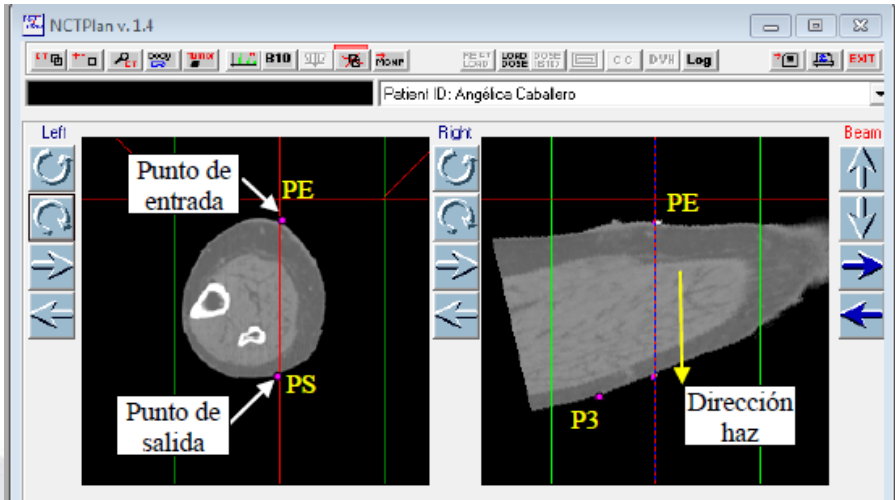
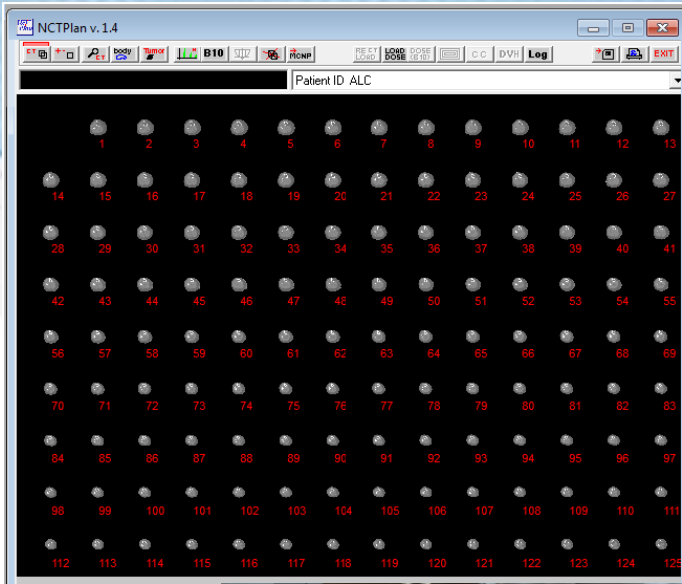
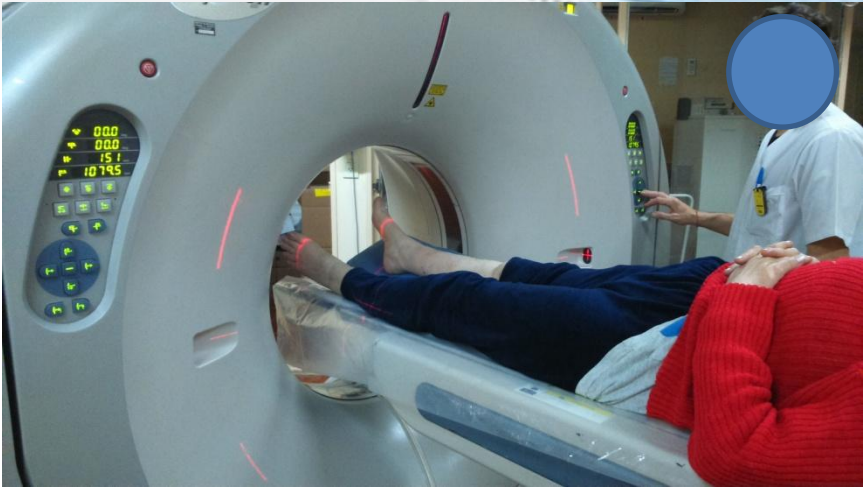
- Para el reposicionamiento en Sala de Irradiación (RA-6)



- 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

TUE, OCT 13, 2015 DETAILS

Aerolineas Argentinas  
AR 1672

EARLY 4 MINS

DEPARTS  
AEP Buenos Aires  
9:48AM TERM/GATE  
A/05

ARRIVES  
BRC San Carlos de Bariloche  
12:06PM




Viaje del  
paciente,  
acompañante y  
parte del equipo  
clínico.



BPA



  
MC Métodos de Control S. A.

**Certificado de Análisis**

Certificado de Análisis N°: **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	Límite 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

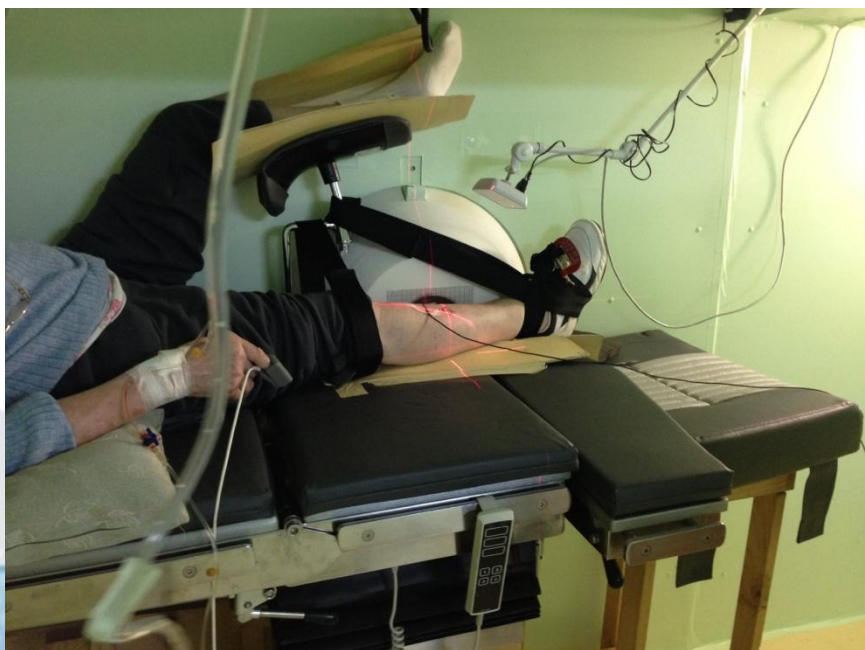
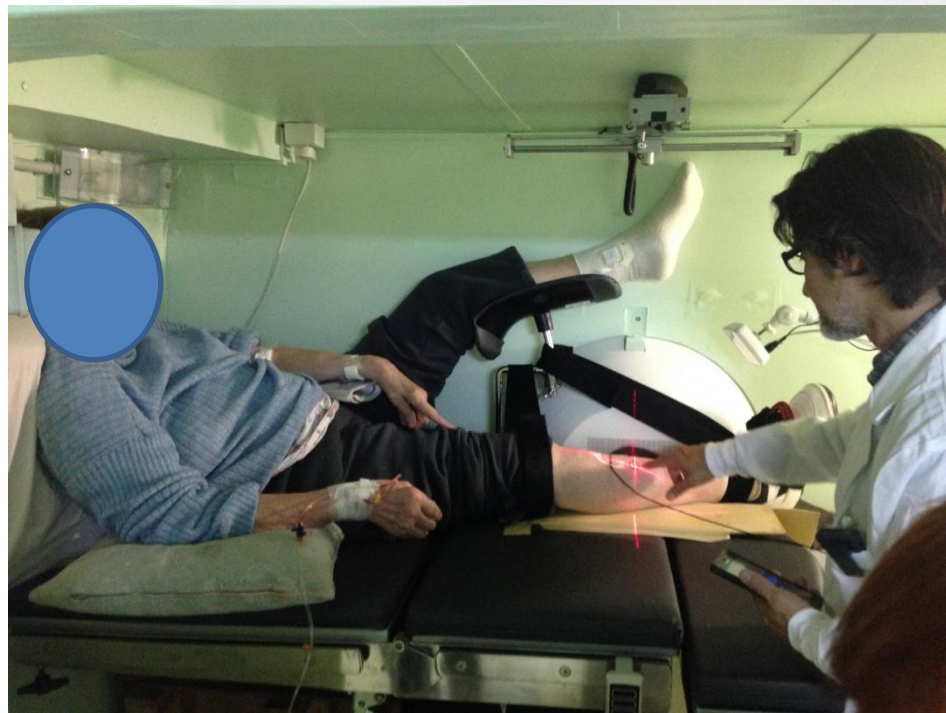
Práctica de Posicionamiento

Verificación de elementos y dispositivos

Reuniones



## Día previo a la irradiación: práctica de Posicionamiento

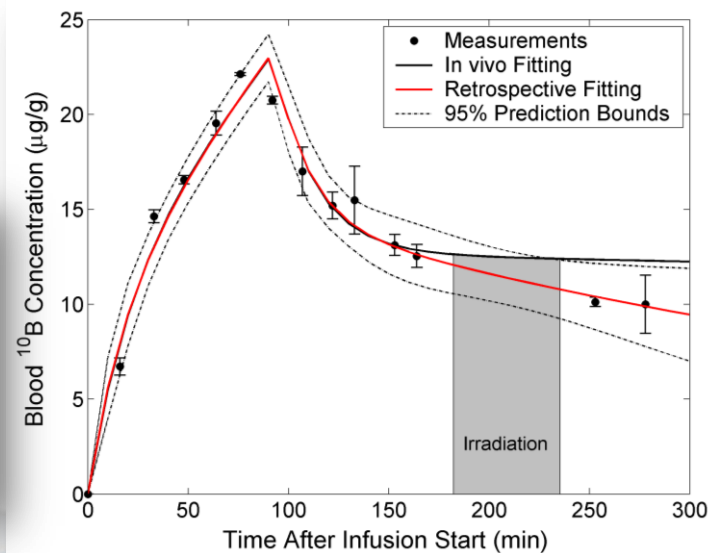
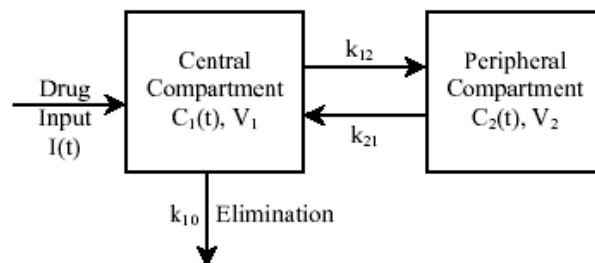


13 de octubre de 2015

# Infusión del compuesto de $^{10}\text{B}$

## Infusión de $^{10}\text{BPA}$ - Fructosa

- $T_{\text{inf}} \sim 90 \text{ min.}$
- Dosis  $\sim 350 \text{ mg/Kg}$
- Extracción de muestras de sangre cada 15 min. para el análisis del contenido de  $^{10}\text{B}$
- Ajuste por un modelo de 2 compartimentos



14 de octubre de 2015

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



# Irradiación del paciente

13 de octubre de 2015



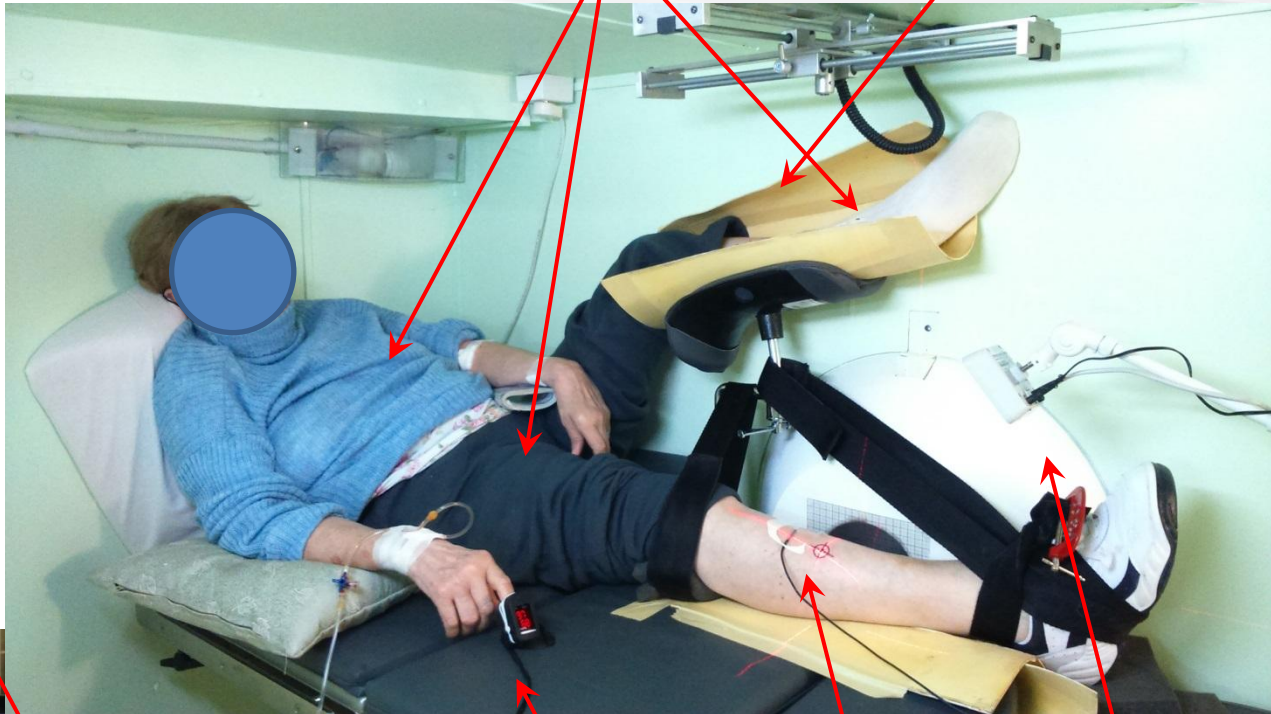
Protección

Sala de irradiación  
(CAB)

Cámaras de video  
de seguridad  
Intercomunicador

TLDs

Placa litiada

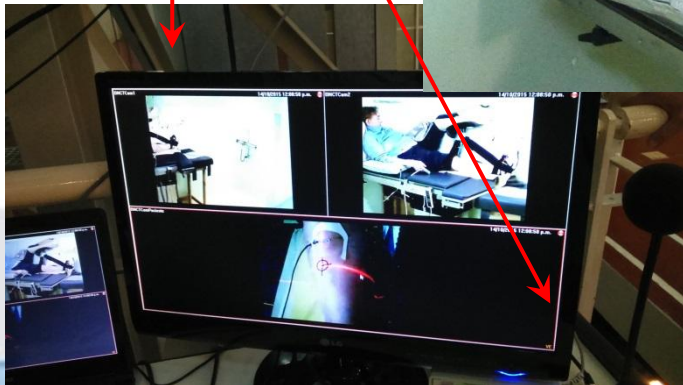


Cámara de Video Local

Oximetría de pulso

Monitoreo

Detector autoenergizado  
Para seguimiento de flujo de n local



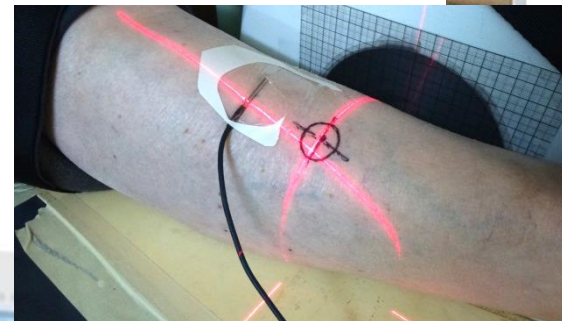
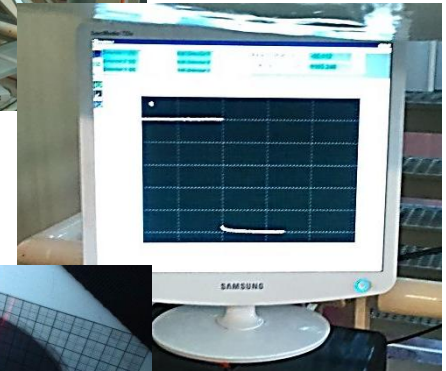
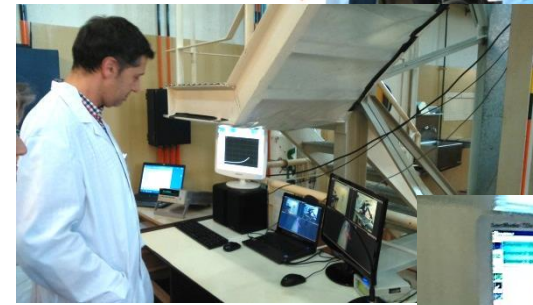


# Irradiación



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...





# Análisis Retrospectivo y Seguimiento

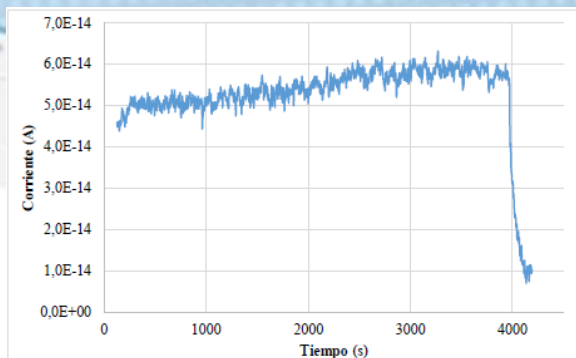


Figura 3. Evolución temporal de la lectura del SPNd durante la irradiación de paciente.

## Señal del SPNd

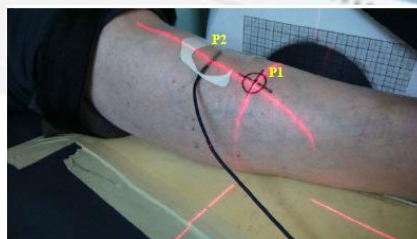


Figura 1. Posición pre-irradiación. Imagen DSC\_1711.jpg.

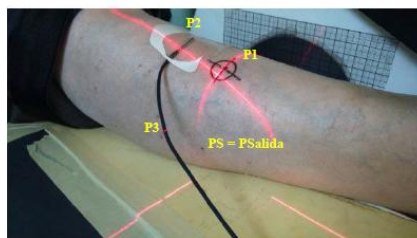
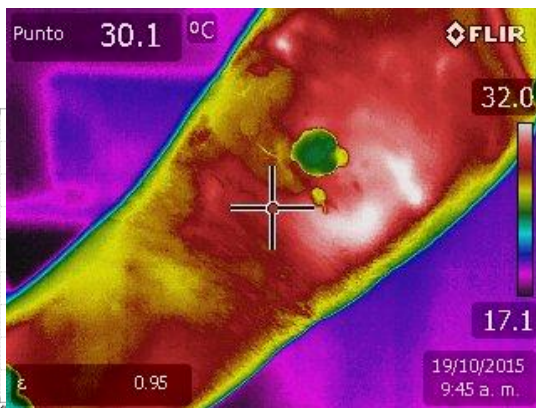
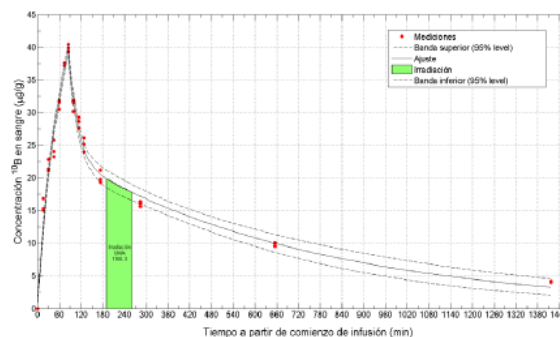


Figura 2. Posición post-irradiación. Imagen DSC\_1726.jpg.

## Cambios en la posición



## 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 <sup>10</sup> B Promedio Retrospectiva (ppm)	
$C_{\text{sangre}}$	18.8 [17.5, 20.1]
$C_{\text{piel}}$	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	UMR
$\int (t_{\text{IA}} = 69.9 \text{ min})$	$\int (t_{\text{IR}} = 66.6 \text{ min})$
1165.3	1111.0

$\int t_{\text{IA}}$  y  $t_{\text{IR}}$  son tiempos de irradiación on-off, no tiempos reales.

Tabla IV: Datos de dosis máxima prescrita 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.



14 de Octubre de 2015

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

Rep: M David Pereira



18 de Noviembre de 2015

## Evolución clínica a 1 año del tratamiento.



14 de Octubre de 2015

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



1 año más tarde



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



# Conclusiones al presente:

- NO SE OBSERVARON EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE INFUSIÓN O IRRADIACIÓN.
- TOXICIDAD ACEPTABLE PARA EL NIVEL DE DOSIS PRESCRIPTO, RELACIONADA CON LA DOSIS EN PIEL Y CON EL ÁREA ANATÓMICA.
- SE OBSERVÓ BENEFICIO CLÍNICO EN TODAS LAS ÁREAS TRATADAS.
- EN VARIOS PACIENTES, SE OBSERVÓ PERSISTENCIA DEL CONTROL TUMORAL.
- PROTOCOLO CLÍNICO: ACTIVO y reclutando pacientes.



# **NUEVOS BLANCOS DE TRATAMIENTO: TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**

# BNCT para cáncer de Cabeza y Cuello

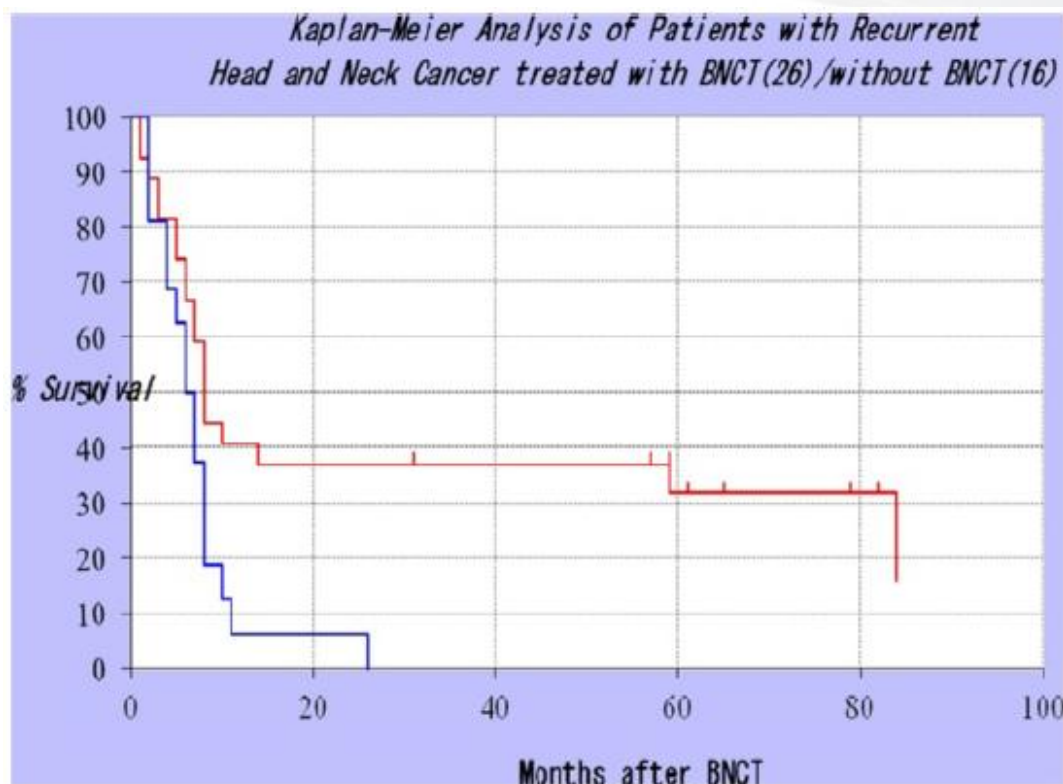
- Recurrentes
- No tratados Inoperables

Japón: (2001- )

Finlandia: (2003- )

Taiwan: (2010- )

Más de 300 casos.  
Protocolos Fases I/II





# Response of locally advanced/recurrent head and neck cancer to BNCT

Estudio	Nro. de pacientes	Tasa de respuesta tumoral
Kato et al. Applied Rad. Isot., 2009.	26	88% (22/25) (CR 12, PR 10)
Kankaanranta et al. Red Journal, 2012	30	76% (22/29) (CR 13, PR 9)
Aihara et al. Applied Rad. Isot., 2014.	20	90% (18/20) (CR 11, PR 7)
Suzuki et al. J. Of Rad. Research, 2014.	62	76% (22/29) (CR 13, PR 9)
Wang et al. Red Journal, 2016.	17	71% (12/17) (CR 6, PR 6)

Total en protocolos: 155



# **TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: PROYECTO EN CNEA**

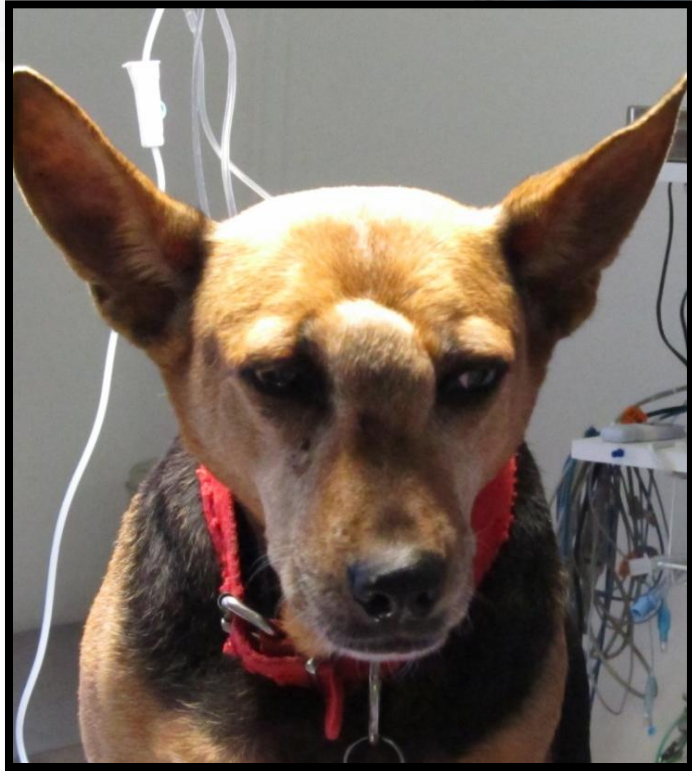
# ESTUDIOS CLÍNICOS VETERINARIOS

## TRATAMIENTOS VETERINARIOS CON BPA-BNCT PARA PERROS CON TUMORES DE CABEZA Y CUELLO ESPONTÁNEOS

### OBJETIVOS

- ❖ Probar la capacidad del actual haz de BNCT para tratar lesiones más grandes y más profundas;
- ❖ Implementar planes de tratamiento con varios portales, definidos a través de estudios de TC para neoplasias malignas de C&C;
- ❖ Recopilar información pre-clínica sobre seguridad y eficacia de BNCT para C&C, con el fin de presentar nuevos protocolos para los seres humanos en un futuro próximo;
- ❖ Explorar las ventajas y limitaciones de regímenes de BNCT fraccionados y el re-tratamiento en términos de control de tumores y complicaciones del NT.





Paciente: Lucy  
Junio 30, 2015

## Estudios clínicos-veterinarios para cáncer de C&C

Diagnóstico histopatológico (4 Junio 2015):

**Carcinoma de células escamosas** bien diferenciado de la cavidad nasal y senos paranasales, de gran volumen.

**No es susceptible de cirugía y no responde a la quimioterapia.**

Síntomas clínicos: secreción nasal, sangrado, tos, dificultad para respirar, apatía, disminución del apetito.

No se prevé ninguna alternativa terapéutica (estándar) y la eutanasia sería la única opción, teniendo en cuenta su corta esperanza de vida (1 mes).

El tratamiento de BNCT basado en BPA se ofreció como opción a la familia de Lucy.

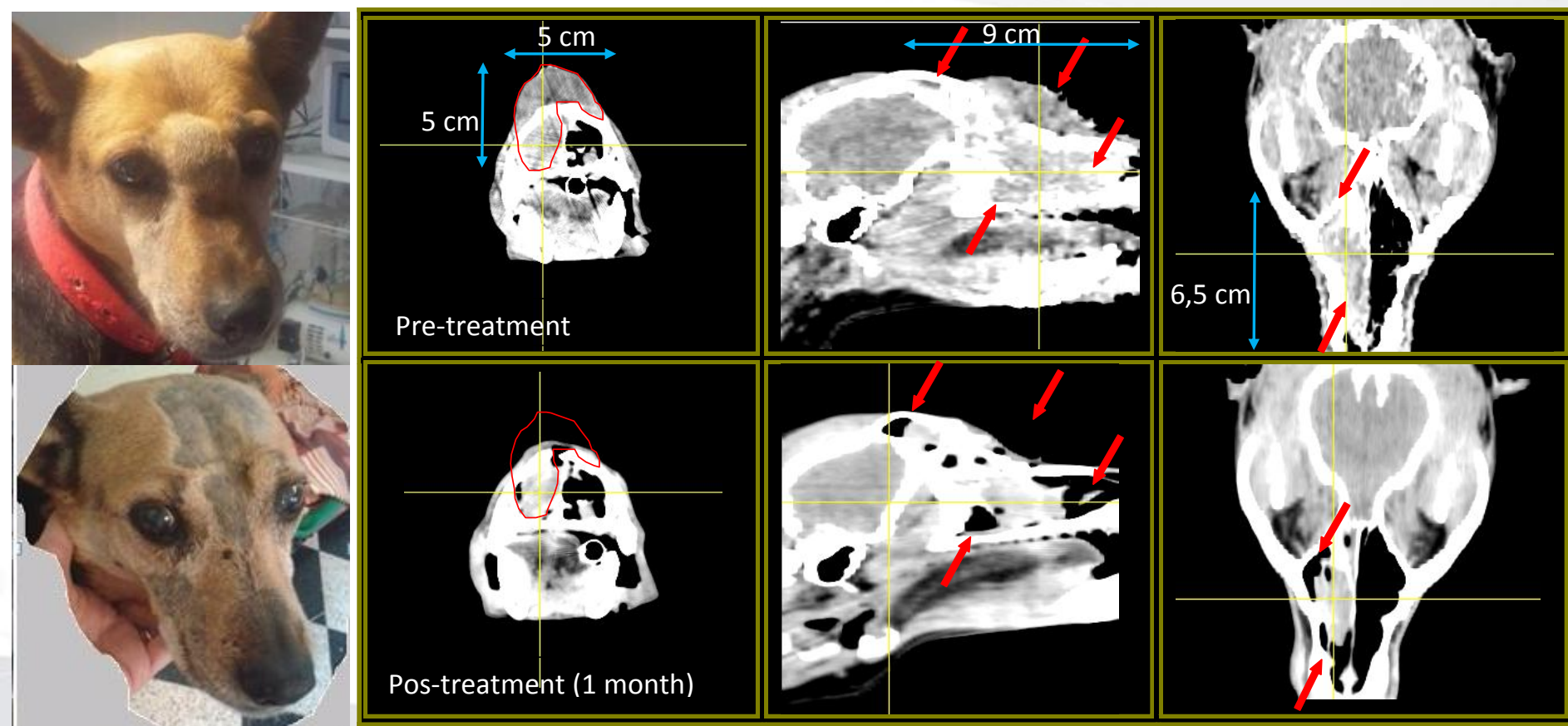
# Tratamiento BNCT bajo anestesia general, regulado y controlado remotamente (17 de julio, 2015)





# Seguimiento

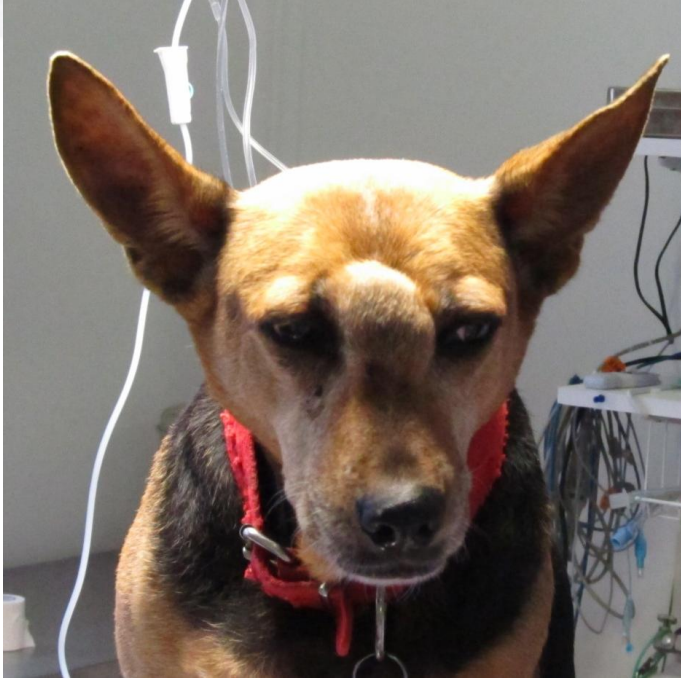
Durante 8 meses, el perro exhibió signos clínicos óptimos. La CT, tomada un mes después de la segunda fracción, mostró una reducción del volumen tumoral de más del 50%. La toxicidad aguda después de cada una de las fracciones comprendió mucositis reversible que respondió al tratamiento con corticoides. No se observó toxicidad a mediano o largo plazo



→ El perro se trató de nuevo con 2 fracciones de BPA-BNCT (dos portales por fracción), con 3 semanas de diferencia, en junio de 2016.



**30 DE JUNIO 2015**



Sobrevida: 14 meses  
en excelente estado  
físico.



**13 DE AGOSTO  
2015** (6 DÍAS POST  
SEGUNDA  
IRRADIACIÓN)



**Paciente: SENSHI** (Octubre 2016): carcinoma nasal

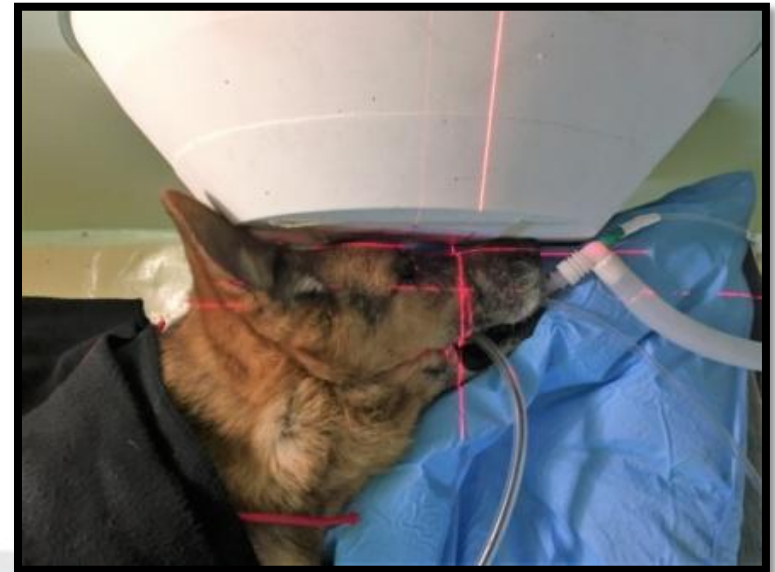
1 Tratamiento (2 aplicaciones).

Expectativa de vida: 1 mes. Control tumoral a los 2 meses: reducción al 50%.

1. Infusión IV BPA-fructosa

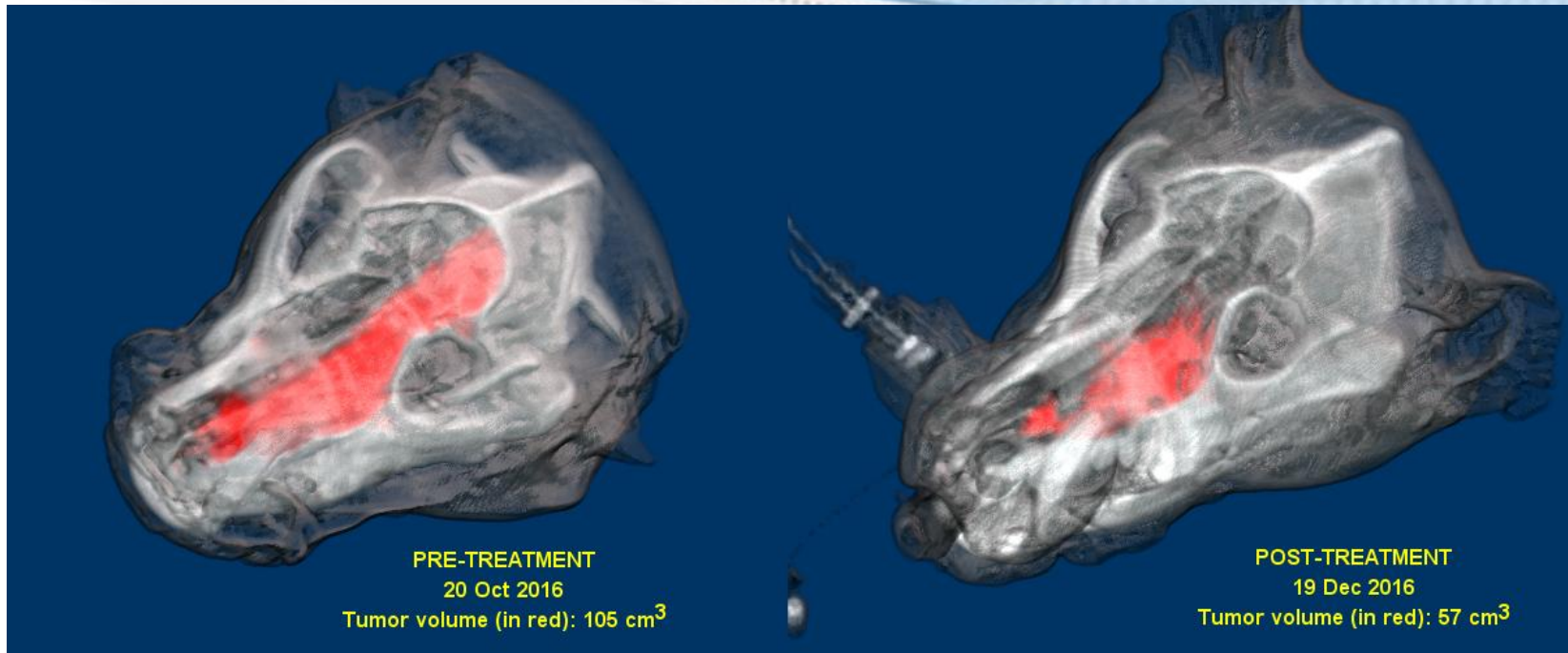


2. Irradiación con neutrones (RA-6)





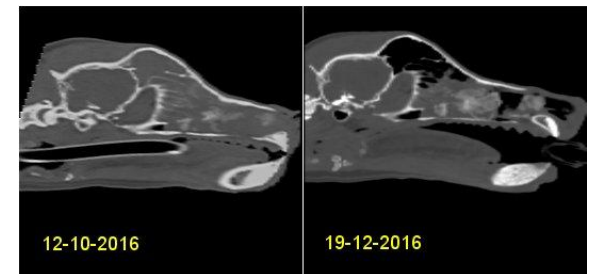
# Seguimiento



Efectos tóxicos pos BNCT: **somnolencia moderada** que respondió a tratamientos con corticoides. No se observó otra toxicidad en el mediano plazo.

Respuesta tumoral a 1 mes pos BNCT : **50% (reducción)**.

**Sobrevida: 1 año.**





# Paciente: Mora 1

(Febrero 2018): Melanoma  
amelanocítico

1 Tratamiento (2 aplicaciones).  
07-03-18 y 12-04-18

Mejóro significativamente su  
calidad de vida: empezó a comer,  
volvió a ladrar y a correr.



1. Infusión  
BPA



2. Irradiación



Pre-  
tratamiento:



14 de Febrero  
2018



14 de  
febrero  
2018

7 días 2da  
irradiación



19  
abril  
2018

19 de Abril  
2018