

# Principios básicos de la Radiobiología de BNCT

(Boron Neutron Capture Therapy - BNCT)

Mandy Schwint

Dra. en Ciencias Biológicas (FCEyN, UBA)

Jefa División Patología de la Radiación

Departamento de Radiobiología

Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)

Investigadora Principal CONICET

mandyschwint@gmail.com  
schwint@cnea.gov.ar



Estudios traslacionales de BNCT en modelos experimentales de cancer y precancer oral, metástasis hepáticas, metástasis pulmonares y artritis reumatoidea.

Estudios clínico-veterinarios de BNCT en perros y gatos con tumores espontáneos de cabeza y cuello

---

Nuestro grupo de trabajo hoy:

Investigador Responsable: Dra. Mandy Schwint (CNEA-CONICET)

Dra. Veronica Trivillin (CNEA-CONICET)

Dra. Andrea Monti Hughes (CNEA-CONICET)

Dra. Marcela Garabalino (CNEA)

Dr. Emiliano Pozzi (CNEA)



Pasantes: Iara Santa Cruz, Paula Ramos, Ayelen Serrano, Yanina Botta, Jessica Goldfinger

División Patología de la Radiación  
Departamento de Radiobiología  
Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)

# Interdisciplinary project

## Collaborations and Acknowledgements:

---

- S Altieri, S Bortolussi et al., University of Pavia, INFN, Italy
- Lucas Colombo, Jorge E. Cardoso et al.- Instituto de Oncología Angel H. Roffo
- David W Nigg - Idaho National Lab, USA
- Frederick Hawthorne, Satish Jalisatgi et al., University of Missouri, USA
- ME Itoiz & RF Aromando - Facultad de Odontología, UBA
- Department of Chemistry, Physics, Instrumentation and Control, Research and Production Reactors, Nuclear Engineering, CNEA
- Professional and technical staff of RA-1, RA-3 and RA-6 Nuclear Reactors, CNEA
- Claudio Devida et al., ICP-MS, CNEA
- Dr. John Hopewell, Oxford University, United Kingdom
- Sergio Ferraris et al., Universidad Maimónides
- Gisele Saint Martin and Agustina Portu (CNEA)
- Sara González and Gustavo Santa Cruz et al. (CNEA)
- Vanina Medina et al., Faculty of Biochemistry, University of Buenos Aires
- Guillermo Marshall and Nahuel Olaiz, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Buenos Aires
- Veterinarians Monica Rao, María de los Angeles Cantarelli, Andrea Leiras, Paula Alessandrini

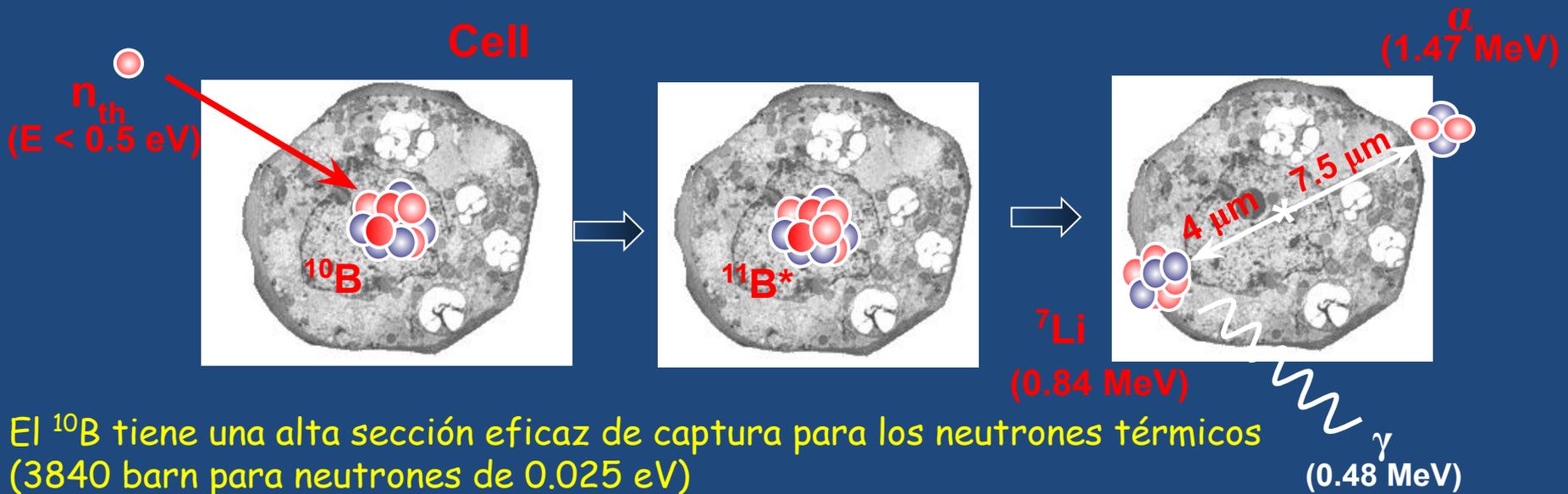
*Support: CNEA, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT); Instituto Nacional del Cancer, Ministerio de Salud, Argentina; International Institute for Nano and Molecular Medicine, University of Missouri, through Idaho National Laboratory, USA*

# QUE ES BNCT?

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro es una Modalidad Terapéutica Binaria que involucra la acumulación selectiva de portadores de  $^{10}\text{B}$  en el tumor y la subsiguiente irradiación con un haz de neutrones, generando partículas letales de un rango de 5-9 micrones.

El BNCT dañaría selectivamente las células tumorales con escaso daño al tejido normal.

# La reacción de BNCT: $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$



El  $^{10}\text{B}$  tiene una alta sección eficaz de captura para los neutrones térmicos (3840 barn para neutrones de 0.025 eV)

## Partículas Alfa y de $^7\text{Litio}$ :

Partículas de alta transferencia lineal de energía (LET)

Valores iniciales de LET en tejido: 180 a 370 keV/ $\mu\text{m}$

Pierden su energía a lo largo de distancias de menos de 10  $\mu\text{m}$

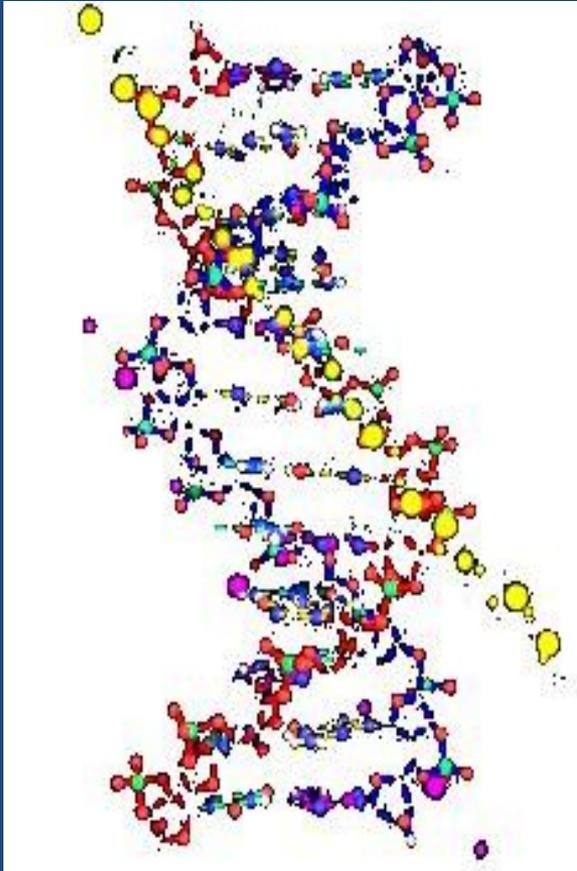
• Si el Boro-10 se incorpora preferencialmente a tumor entonces la reacción de captura ocurrirá mayormente en las células tumorales.

• Las partículas de alto LET producidas por la reacción de captura viajan solamente la distancia de aproximadamente una célula.

Así, BNCT dañaría las células tumorales selectivamente, preservando el tejido normal

# Efecto letal de las partículas de alto LET (elevada ionización específica)

---



Roturas doble cadena de ADN

Efecto directo

Poca reparación - efecto mayormente letal

Para que ocurra un número suficiente de reacciones de captura para matar a la célula, se deben acumular  $10^9$  átomos de  $^{10}\text{B}$  (aprox. 30 ppm) en cada célula neoplásica

# BNCT dose components

Los protocolos de BNCT idealmente se diseñan para maximizar la componente boro de la dosis y minimizar la dosis de fondo

- **Alpha particles:** 1.47 MeV, range 9  $\mu\text{m}$ , LET: 196 keV/ $\mu\text{m}$ , produced by the capture reaction of thermal neutrons ( $\leq 0.4$  eV) in  $^{10}\text{B}$  in the  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  reaction.
  - **$^7\text{Lithium particles}$ :** 0.84 MeV, range 5  $\mu\text{m}$ , LET: 162 keV/ $\mu\text{m}$ , produced by the capture reaction of thermal neutrons in  $^{10}\text{B}$  in the  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  reaction.
- **Gamma** component in the beam.
  - **Gamma photons:** 2.2 MeV, produced by the capture of **thermal** neutrons in **Hydrogen** in the reaction  $^1\text{H}(n, \gamma) ^2\text{H}$ .
  - **High LET protons:** 590 KeV, produced by the capture of **thermal** neutrons in **Nitrogen** in the  $^{14}\text{N}(n, p) ^{14}\text{C}$  reaction.
  - **"Recoil" protons:** > 10 KeV, produced by the collision of **fast neutrons** in the epithermal beam with **H nuclei** in the reaction  $^1\text{H}(n, n^1) p$ .



Unavoidable, non-specific background dose, from a mixture of high- and low-LET radiation components

# Dosis total de BNCT

---

Las componentes de dosis con diferentes LET tendrán diferente eficacia biológica relativa (RBE). La dosis absorbida tendrá un efecto biológico diferente según la componente de dosis que la entrega.

La eficacia biológica relativa para la componente boro de la dosis (para un determinado compuesto borado) se denomina RBE del compuesto borado o Compound Biological Effectiveness (CBE).

Los rangos cortos de las partículas alfa y de litio hacen que la microdistribución del Boro-10 relativo a la molécula blanco sea crítica a nivel radiobiológico. De esta manera, la microlocalización de Boro-10 determinará el CBE de un dado compuesto borado.

La **concentración** de boro condicionará la **dosis absorbida**, pero la **microdistribución** de boro determinará el **CBE** de la componente boro de la dosis y por lo tanto determinará la **eficacia biológica de esa dosis absorbida**.

El RBE y CBE dependerán del tejido en el cual se produce el efecto y el parametro que se use para evaluar ese efecto.

Surge la necesidad de expresar la dosis total de BNCT en unidades de dosis que permita la comparación con dosis de fotones.

Para ello se debe calcular la **dosis isofectiva**  
(S. Gonzalez y G. Santa Cruz)

# La dosis máxima que se puede administrar a tumor está condicionada por:

---

- Flujo de neutrones térmicos
- Radiosensibilidad de los órganos vitales con concentración significativa de boro-10 en la cercanía del tumor que están expuestos a scattering de neutrones
- La tolerancia de los tejidos normales con concentración significativa de boro-10 en el camino del haz de neutrones
- Contenido de boro absoluto y relativo (Tumor/Tejido Normal; Tumor/Sangre)

Si bien una relación de concentración de Boro-10 Tumor/tejido normal y Tumor/sangre  $>1$  es ventajosa, es de vital importancia una alta concentración absoluta de Boro-10 en tumor.

Esto permite reducir el flujo neutronico (y por lo tanto el tiempo de irradiación) para alcanzar la misma dosis absorbida. De esta forma se puede reducir la dosis de fondo, maximizando la componente boro de la dosis.

Se prescribe la dosis a tejido normal, teniendo en cuenta la radiotolerancia del órgano de riesgo

Como el Boro-10 "marca" la célula tumoral, BNCT es ideal para tratar micrometastasis y células tumorales infiltrantes que no pueden ser identificadas en imágenes.

Tienen menos importancia en la dosimetría los potenciales movimientos del órgano a tratar (como la respiración en el caso de pulmón).

# Radiobiological aspects- a simplified overview of differences between conventional radiotherapy and BNCT

## Conventional Radiotherapy

- Low LET
- RBE = 1 (DRF must be applied at  $< 1$  Gy/min)
- Indirect effect (free radicals)
- Tumor hypoxia and tumor cell cycle-dependent radiation sensitivity
- Predominantly single-strand breaks - sublethal damage - significant repair
- Fractionation favors normal tissue repair
- Multiple fractions
- Predominantly geometrical targeting

## BNCT

- High LET - (low LET) mixed field
- RBE  $> 1$
- Direct effect
- Overall, no manifest difference in tumor vs normal tissue sensitivity to high LET particles. Sensitivity depends largely on boron uptake and micro-localization
- Predominantly double-strand breaks - lethal damage - scarce repair
- Fractionation offers little advantage (except in the case of potential boron re-targeting)
- Single fraction
- Predominantly biological targeting - potentially effective to treat infiltrating cells and micrometastases since it is based on biological rather than geometric targeting.

# Compuestos borados: requerimientos

---

- Enriquecidos en  $^{10}\text{B}$  (abundancia natural 20%)
- Baja toxicidad sistémica a dosis terapéuticas
- Incorporación selectiva a tumor
  - La selectividad condiciona la ventaja terapéutica tumor/tejido normal.
- Clearance rápido de sangre y tejido normal y persistencia en tumor durante la irradiación.

# Compuestos borados: requerimientos

---

- El contenido absoluto de boro en tumor es muy importante
  - Debe ser suficientemente alto ( $10^9$  átomos  $^{10}\text{B}$ /célula ó aprox. 20-30 ppm) para que ocurra un número suficiente de reacciones  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ . Los productos de alto LET de esta reacción (partículas alfa y núcleos de  $^7\text{Li}$ ) son los efectores específicos de daño tumoral.
  - Concentraciones altas de boro en tumor aumentan la proporción de la dosis total entregada por la componente de dosis específica para tumor. La dosis de fondo afecta tumor y tejido normal por igual.

# Compuestos borados: requerimientos

---

Targeting de todas las poblaciones tumorales es esencial para el éxito de BNCT

Las poblaciones tumorales con escaso contenido de boro serán refractarias a BNCT.

La microdistribución de boro condiciona la eficacia terapéutica de BNCT

El factor CBE le dará un significado radiobiológico particular en términos de efecto biológico a los valores de concentración de boro obtenidos en los estudios de biodistribución.

Maximizar/optimizar la incorporación de boro a tumor es la manera más efectiva de optimizar BNCT

Por el contrario, aumentar la exposición a neutrones aumenta la dosis de fondo no específica a tejido normal sin lograr una ganancia neta en la ventaja terapéutica

Dadas las múltiples variables que condicionan la eficacia terapéutica de BNCT,  
son fundamentales  
**los estudios radiobiológicos**  
en modelos experimentales apropiados para determinar  
la real eficacia terapéutica de un protocolo de  
tratamiento.

Aunque los estudios de biodistribución de boro son orientativos, un compuesto borado que sería descartado en un estudio de biodistribución puede resultar efectivo en un estudio de BNCT o a la inversa.

El potencial terapéutico de un portador de  $^{10}\text{B}$  para BNCT solamente puede ser interpretado fehacientemente en  
**estudios radiobiológicos de BNCT *in vivo***

# Ninguno de los compuestos borados "nuevos" ha llegado a la etapa de evaluación en un estudio de biodistribución clínico

---

Aún si se identificara un portador de boro prometedor en estudios in vitro, todavía habría que atravesar diversas etapas:

- Estudios de biodistribución y toxicidad en modelos experimentales apropiados de tumor en animales
- Articulación de los datos experimentales con la clínica (estudios de biodistribución en pacientes). Esto es costoso, no tiene un beneficio directo para el paciente y debe ajustarse a estrictas normas vigentes de los organismos regulatorios.

# Short and medium-term strategy

---

Optimizing the delivery of  $^{10}\text{B}$  compounds currently authorized for use in man (BPA, GB-10 and BSH) is an excellent short and medium term strategy

The knowledge gained will also be applicable in the future to potentially "more perfect"  $^{10}\text{B}$  compounds





Gracias!