

ESTUDIOS DE DOSIMETRIA BIOLÓGICA PARA BNCT EN EL RA-1

Trivillin, V.A.¹, Heber, E.M.¹, Nigg, D.W.², Castillo, J.³, Itoiz, M.E.^{1,4}, Schwint, A.E.¹

¹ Departamento de Radiobiología, Centro Atómico Constituyentes, CNEA

² Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL), EE.UU.

³ Departamento de Reactores, Centro Atómico Constituyentes, CNEA

⁴ Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, UBA

schwint@cnea.gov.ar; trivilli@cnea.gov.ar

Introducción y objetivos

Dentro del marco del proyecto Captura Neutrónica en Boro como terapia para tumores (BNCT) propusimos y validamos el modelo de cáncer oral en la bolsa de la mejilla del hamster para estudios de BNCT. Los protocolos de carcinogénesis inducen alteraciones precancerosas y carcinomas de células escamosas muy similares a las lesiones que se desarrollan en la mucosa oral humana. Este modelo permite estudiar la respuesta al BNCT del tejido tumoral, el tejido precanceroso circundante al tumor, el tejido normal que da origen al tumor y de los tejidos normales de cabeza y cuello cuya radiotoxicidad limita la dosis que se puede administrar al tumor. Demostramos el potencial terapéutico en el cancer oral experimental en hamster de los compuestos borados borofenilalanina (BPA) (1), una porfirina borada (CuTCPH) (2), $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{11}$ (GB-10), y la combinación de GB-10 y BPA (3). Asimismo se demostró, por primera vez, mediante estudios in vivo en el RA-6 (Centro Atómico Bariloche), el éxito terapéutico de BNCT en el cancer oral experimental sin causar radiotoxicidad en los tejidos normales (4, 5). Se demostró así la posibilidad de una nueva aplicación de BNCT.

La posibilidad de realizar estudios de BNCT en este modelo experimental y en tumores espontáneos en felinos domésticos en el Reactor RA-1 situado en el Centro Atómico Constituyentes resulta de gran interés (6). La cercanía del reactor al laboratorio de investigación permite estudiar ciertas condiciones experimentales y parámetros que no pueden ser evaluados cuando los animales deben ser trasladados al Centro Atómico Bariloche para su irradiación.

El personal técnico y profesional del RA-1 realizó adaptaciones del haz térmico y de la facilidad física del RA-1 con el objetivo de elevar el flujo térmico y adecuar la facilidad a la realización de BNCT in vivo con animales pequeños y medianos. Para ello se preparó una cavidad en la columna térmica de grafito, anteriormente sólida. Esto permitió acercar la posición de irradiación al núcleo, aumentando el flujo neutrónico, posiblemente a expensas de una disminución en la naturaleza térmica del haz. Se emplea un carro y un sistema de poleas para transportar los animales hasta la posición de irradiación.

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar el haz del RA-1, realizando mediciones de dosimetría física mediante espectrometría de activación y el uso de dosímetros termoluminiscentes (TLD), desarrollar un blindaje para el cuerpo de los hamsters que permitiera realizar irradiaciones más largas sin exceder el límite de tolerancia de los tejidos normales, hacer nuevas mediciones del haz libre y en fantoma con el blindaje in situ. Habiendo realizado previamente ensayos biológicos con tiempos de exposición cortos sin protección de blindaje, se hicieron los primeros ensayos biológicos para evaluar radiotoxicidad empleando distintos tiempos de exposición en presencia del blindaje.

Materiales y métodos y resultados particulares

Investigadores de INEEL y CNEA están trabajando sobre la caracterización de la fuente de neutrones del RA-1. Datos preliminares indicaban que existía un flujo térmico (energías inferiores a 0.1 eV) del orden de $2.1 \pm 0.2 \times 10^8$ n/cm²/seg en la posición de irradiación. Mediciones de radiación gamma (incluye la componente gamma del haz y la componente de radiación gamma por captura de neutrones térmicos en hidrógeno) realizadas por el personal de Dosimetría Personal mediante la colocación de TLD en un fantoma de hamster de lucite arrojaron valores de 0.69 ± 0.12 Gy al cuerpo en 10 minutos de exposición. Experiencias realizadas en el RA-6 en las cuales el cuerpo del animal quedó protegido por un blindaje mostraron que los hamsters toleraron una dosis física total al cuerpo de 1.3 Gy entregada en un tiempo de exposición de 62 minutos sin evidenciar efectos radiotóxicos. Sobre la base de estos datos se concluyó que para realizar exposiciones más largas en el RA-1 sería necesario desarrollar un sistema de blindaje para proteger el cuerpo del animal. El grupo de INEEL realizó los correspondientes cálculos de blindaje y envió el material seleccionado, ⁶Li₂CO₃. Este material es un blindaje efectivo para neutrones térmicos. La ventaja del ⁶Li sobre el boro es que no genera radiación gamma secundaria de captura en forma significativa. Se producen únicamente protones de corto alcance que no llegan a afectar al animal. Uno de los coautores (JC) diseñó y construyó un sistema de transporte del hamster hasta la posición de irradiación dentro de la columna térmica e incorporó el blindaje a este sistema. El carro de transporte/blindaje compuesto por 2 habitáculos para alojar a 2 animales por vez fue construido totalmente en lucite dispuesto como una doble hoja. Se dejó una luz de 6 mm entre ambas hojas que se relleno con el material de blindaje. El carrito se construyó de forma tal de blindar el cuerpo del animal y dejar expuesta la bolsa de la mejilla del hamster portadora de los tumores a tratar.

El grupo de INEEL en colaboración con el personal del RA-1 realizó nuevas mediciones para caracterizar el haz en presencia del blindaje. Se realizaron mediciones en aire, en la superficie del fantoma de lucite y dentro del mismo. Asimismo se realizaron nuevas mediciones de radiación gamma con dosímetros standard termoluminiscentes (TLD) sobre el fantoma con el blindaje in situ.

El modelo de cancer oral en la bolsa de la mejilla del hamster fue validado por nosotros como fuera descrito anteriormente. Demostramos eficacia terapéutica asociada a la ausencia de radiotoxicidad en los tejidos normales mediante la realización de BNCT in vivo en el Reactor RA-6 (CAB) mediado por BPA, GB-10 y (GB-10 y BPA) administrados en forma conjunta. Dentro de este marco, la respuesta del tejido normal y el control tumoral han sido extensamente caracterizados. De esta manera, evaluamos la respuesta del modelo de cancer oral en la bolsa de la mejilla de hamster a distintos tiempos de exposición y en distintas condiciones de irradiación en el Reactor RA-1 para contribuir a la caracterización de este haz en términos de parámetros radiobiológicos.

En un estudio previo se hizo un primer conjunto de irradiaciones sin protección de blindaje y empleando tiempos cortos de exposición (10 minutos). Seis hamsters normales (no cancerizados) se irradiaron con haz solamente, nueve hamsters normales se trataron con BPA-BNCT (15.5 mg ¹⁰B/kg peso corporal) y nueve hamsters normales se trataron con GB-10-BNCT (50 mg ¹⁰B/kg peso corporal). La respuesta de animales normales, no cancerizados, es clínicamente relevante en términos de evaluar la radiotoxicidad potencial en tejidos limitantes de dosis en animales que sobrevivirán suficiente tiempo para

evidenciar efectos a largo plazo. El análisis macroscópico y el análisis histológico no mostraron efectos radiotóxicos hasta el último tiempo experimental evaluado (3 meses).

Ocho hamsters cancerizados portadores de 12 tumores fueron tratados con BPA-BNCT (15.5 mg ^{10}B /kg peso corporal) y exhibieron 50% de control tumoral (remisión completa + remisión parcial) a las 2 semanas post-tratamiento sin efectos radiotóxicos asociados. Tres hamsters cancerizados portadores de 5 tumores fueron tratados con GB-10-BNCT (50 mg ^{10}B /kg peso corporal) y exhibieron 60% de control tumoral a las 2 semanas post-tratamiento sin efectos radiotóxicos asociados. Estas irradiaciones mostraron que el tiempo de exposición de 10 minutos, aún exponiendo todo el cuerpo del animal al haz, no indujo radiotoxicidad y logró control tumoral significativo.

En el segundo conjunto de irradiaciones se empleó el dispositivo de blindaje descrito y tiempos de exposición más largos. Estas irradiaciones se realizaron para evaluar el grado de protección brindado por el dispositivo de blindaje, el tiempo máximo de exposición tolerado y el control tumoral potencial asociado a los distintos grados de radiotoxicidad de tejido normal. Se irradiaron cuatro hamsters normales con el haz solamente durante 45 minutos y un hamster normal se irradió con el haz solamente durante 60 minutos. Ninguno de los 5 hamsters evidenció efectos radiotóxicos hasta la fecha (14-76 días post-irradiación). Se irradiaron 3 hamsters normales con el haz solamente durante 75 minutos y se sacrificaron a los 9 días post-irradiación debido a radiotoxicidad severa. Un hamster normal fue tratado con BPA-BNCT (15.5 mg ^{10}B /kg peso corporal) con un tiempo de exposición de 45 minutos y hasta la fecha no ha mostrado efectos radiotóxicos (27 días post-irradiación).

Dos hamsters cancerizados portadores de 3 tumores fueron tratados con GB-10-BNCT (50 mg ^{10}B /kg peso corporal) con un tiempo de exposición de 75 minutos. Los animales murieron 6 días post-tratamiento debido a radiotoxicidad severa y exhibieron un 100% de control tumoral. Dos hamsters portadores de 10 tumores fueron tratados de forma similar usando un tiempo de exposición de 45 minutos. Los animales murieron 6-21 días post-tratamiento debido a radiotoxicidad severa y exhibieron un control tumoral de 90%. Dos hamsters portadores de 8 tumores fueron tratados con BPA-BNCT (15.5 mg ^{10}B /kg peso corporal) con un tiempo de exposición de 45 minutos. Se observaron algunos signos de radiotoxicidad asociada a un 100% de control tumoral. Un hamster portador de dos tumores fue tratado con GB-10-BNCT (50 mg ^{10}B /kg peso corporal) con un tiempo de exposición de 30 minutos. Hasta la fecha (30 días post-irradiación) no ha mostrado signos de radiotoxicidad y exhibió 50% de control tumoral. Un hamster portador de 8 tumores fue tratado con BPA-BNCT (15.5 mg ^{10}B /kg peso corporal) con un tiempo de exposición de 30 minutos. Se sacrificó el animal a los 14 días post-tratamiento debido a radiotoxicidad moderada. El control tumoral para este animal fue de 50%.

Resultados generales

En la posición de irradiación, fuera del dispositivo del blindaje, y a una potencia de 40 kW, los valores de flujo neutrónico rápido ($10 \text{ keV} < E < 17.33 \text{ MeV}$) fueron de $4.72 \times 10^7 \text{ n/cm}^2\text{seg}$ (19.5% de incerteza); los valores de flujo neutrónico epitérmico ($0.404 \text{ eV} < E < 10 \text{ keV}$) fueron de $5.28 \times 10^7 \text{ n/cm}^2\text{seg}$ (11.5% de incerteza) y los valores de flujo neutrónico térmico ($< E 0.414 \text{ eV}$) fueron de $1.51 \times 10^8 \text{ n/cm}^2\text{seg}$ (3.7% de incerteza). El valor de rate de dosis de Boro fue de $6.03 \times 10^{-2} \text{ cGy/min-ppm } ^{10}\text{B}$ y el valor de rate de dosis gamma fue de 1.3 cGy/min .

Se estimó que los valores de flujo térmico en las partes del cuerpo del hamster protegidas por el blindaje están en un rango de 20-40% del valor en la posición de la bolsa evertida no protegida por el blindaje. Las lecturas realizadas con TLD mostraron una reducción en la dosis gamma de aproximadamente 50% por efecto del blindaje. Esta reducción se debería a una reducción en la radiación gamma de captura debido a la reducción del flujo de neutrones por efecto del blindaje. La reducción fue menor que la observada para el flujo térmico en sí debido a la existencia de una componente gamma del haz y de los gamma de captura en el cadmio y en el plomo presentes en la cavidad de irradiación. Esta radiación gamma no se ve alterada por el blindaje. De esta forma la componente selectiva de Boro es solamente aproximadamente 25% de la dosis total de irradiación.

A pesar que la muestra evaluada hasta la fecha fue pequeña, los resultados del presente trabajo indican que no sería posible realizar BNCT mediado por GB-10 ó BPA en el RA-1 con tiempos de exposición superiores a 30 minutos sin exceder la tolerancia del tejido normal. Los hallazgos radiobiológicos confirmarían que la radiación de fondo que estaría causando los efectos radiotóxicos estaría originada en la componente neutrones rápidos y en la componente gamma más que en la componente neutrones térmicos para la cual el blindaje actuaría como protección.

Conclusiones

Los resultados muestran que el flujo neutrónico en el RA-1 es suficiente para realizar investigación en BNCT. No obstante, el espectro no es óptimo. Se podrían realizar mejoras para aumentar el flujo térmico (y por lo tanto la componente selectiva de boro) relativo a la dosis de fondo no selectiva de neutrones rápidos y epitérmicos. El blindaje de ${}^6\text{Li}_2\text{CO}_3$ permitiría reducir a un 20-40% el valor del flujo térmico al cuerpo del animal.

Referencias

1. The Hamster Cheek Pouch as a Model of Oral Cancer for Boron Neutron Capture Therapy Studies: Selective Delivery of Boron by Boronophenylalanine. EL Kreimann, ME Itoiz, A Dagrosa, R Garavaglia, S Farías, D Batistoni, AE Schwint. *Cancer Research* 61: 8775-8781, 2001.
2. Biodistribution of a carborane-containing porphyrin as a targeting agent for Boron Neutron Capture Therapy of oral cancer in the hamster cheek pouch. EL Kreimann, M Miura, ME Itoiz, E Heber, RN Garavaglia, D Batistoni, R Jiménez Rebagliati, MJ Roberti, PL Micca, JA Coderre, AE Schwint. *Archives of Oral Biology* 48: 223-232, 2003.
3. Biodistribution of GB-10 ($\text{Na}_2{}^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{10}$) compound for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of oral cancer in the hamster cheek pouch. E Heber, VA Trivillin, D Nigg, EL Kreimann, ME Itoiz, R Jiménez Rebagliati, D Batistoni, AE Schwint. *Archives of Oral Biology* 49: 313-324, 2004.
4. Boron Neutron Capture Therapy for the Treatment of Oral Cancer in the Hamster Cheek Pouch Model. EL Kreimann, ME Itoiz, J Longhino, H Blaumann, O Calzetta, AE Schwint. *Cancer Research (Advances in Brief)* 61: 8638, 2001.
5. Radiobiology of BNCT mediated by GB-10 and GB-10 + BPA in experimental oral cancer. VA Trivillin, EM Heber, ME Itoiz, DW Nigg, O Calzetta, H Blaumann, J Longhino, AE Schwint. *Applied Radiation and Isotopes* 61: 939-945, 2004.

6. BNCT of 3 Cases of Spontaneous Head and Neck Cancer in Feline Patients. M Rao, VA Trivillin, EM Heber, MA Cantarelli, ME Itoiz, DW Nigg, RJ Rebagliati, D Batistoni, AE Schwint. Applied Radiation and Isotopes 61: 947-952, 2004.

BIOLOGICAL DOSIMETRY STUDIES FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY AT THE RA-1 RESEARCH REACTOR FACILITY

Trivillin, V.A.¹, Heber, E.M.¹, Nigg, D.W.², Castillo, J.³, Itoiz, M.E.^{1,4}, Schwint, A.E.¹

¹Department of Radiobiology, National Atomic Energy Commission, Argentina

²Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL), USA

³Department of Reactors, National Atomic Energy Commission, Argentina

⁴Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, University of Buenos Aires, Argentina

schwint@cnea.gov.ar; trivilli@cnea.gov.ar

Abstract

Initial physical dosimetry measurements have been completed using activation spectrometry and thermoluminescent dosimeters to characterize the BNCT facility developed at the RA-1 Research Reactor operated by the National Atomic Energy Commission in Buenos Aires. Biological dosimetry was performed employing the hamster cheek pouch oral cancer model previously validated for BNCT studies by our group. Results indicate that the RA-1 neutron source produces useful dose rates for BNCT studies but that some improvements in the initial configuration will be needed to optimize the spectrum for thermal-neutron BNCT research applications.