

**Área temática:** Tecnología Nuclear y el Desarrollo de Ciencias Básicas Relacionadas

## **Estudio de dosimetría computacional y biodistribución de boro para la irradiación ex – situ de pulmón usando BCNT en el reactor RA-3**

§Garabalino M.A.<sup>a</sup>, §Fariás R.O.<sup>a,b</sup>, Ferraris S.<sup>c</sup>, Santa María J.<sup>c</sup>, Lange F.<sup>c</sup>, Trivillin V. A.<sup>a,b</sup>, Monti Hughes A.<sup>a</sup>, Pozzi E.C.C.<sup>a</sup>, Thorp S.<sup>a</sup>, Curotto P.<sup>a</sup>, Miller M.<sup>a</sup>, Santa Cruz G.A.<sup>a</sup>, Bortolussi S.<sup>d</sup>, Altieri S.<sup>d</sup>, Portu A.<sup>a,b</sup>, Saint Martin G.<sup>a</sup>, Schwint A.E.<sup>a,b</sup> y González, S.J.<sup>a,b</sup>.

<sup>a</sup>Comisión Nacional de Energía Atómica

<sup>b</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

<sup>c</sup>CIDME, Universidad Maimónides.

<sup>d</sup>Dipto. di Fisica Nucleare e Teorica (U. Pavia) y Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Pavia, Italia.

**Contacto:** [garabalino@cnea.gov.ar](mailto:garabalino@cnea.gov.ar) y/o [farias@tandar.cnea.gov.ar](mailto:farias@tandar.cnea.gov.ar)

**Resumen:** En el marco del proyecto preclínico de BNCT ex – situ para el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico difuso se han llevado a cabo estudios de biodistribución de boro en un modelo ovino y estudios de dosimetría computacional en pulmón humano para evaluar la potencial eficacia terapéutica de la técnica propuesta. En este trabajo se presentan los resultados preliminares que sustentan que el modelo ovino resulta adecuado para representar al ser humano en términos de cinética y captación de boro en los diferentes tejidos de interés. Asimismo, la estimación del potencial terapéutico del tratamiento propuesto en humanos en base a los datos de captación de boro en el modelo de animal grande resulta en una probabilidad de control tumoral promisorio aún en las condiciones más conservativas analizadas.

### **A study of computational dosimetry and boron biodistribution for ex – situ lung BNCT at RA-3 Reactor**

**Abstract:** Within the context of the preclinical ex-situ BNCT Project for the treatment of diffuse lung metastases, we performed boron biodistribution studies in a sheep model and computational dosimetry studies in human lung to evaluate the potential therapeutic efficacy of the proposed technique. Herein we report preliminary data that supports the use of the sheep model as an adequate human surrogate in terms of boron kinetics and uptake in clinically relevant tissues. Furthermore, the estimation of the potential therapeutic efficacy of the proposed treatment in humans, based on boron uptake values in the large animal model, yields promising tumor control probability values even in the most conservative scenario considered.

**Introducción:** La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) es una modalidad de tratamiento del cáncer que se encuentra en etapa de ensayo clínico en distintos países del mundo, incluida Argentina. La misma consiste en administrar selectivamente a tumor un compuesto que transporta al elemento no radioactivo  $^{10}\text{B}$  y la subsiguiente irradiación con un haz de neutrones térmicos. La reacción de captura entre un neutrón térmico y un átomo de  $^{10}\text{B}$  genera una partícula alfa ( $^4\text{He}$ ) y un núcleo de  $^7\text{Li}$ , fragmentos de alta densidad de ionización (LET), gran eficiencia para la producción de daños complejos en el ADN y corto alcance (5 a 9  $\mu\text{m}$ ) en el tejido (Locher, 1936). De esta manera, la reacción de captura afectará mayoritariamente a las células tumorales, sin producir daño significativo al tejido normal (Coderre y Morris, 1999).

Los resultados alentadores de las experiencias clínicas en Japón y EE.UU. utilizando BNCT propulsaron la continuación y generación de nuevos protocolos clínicos en el mundo (Argentina,

Italia, Finlandia, Suecia, Holanda, República Checa, Taiwán), ampliándose en estos últimos años el espectro de aplicaciones del BNCT al tratamiento de otras enfermedades (González et al., 2004; Burian et al., 2002). Más recientemente, se ha explorado el potencial terapéutico de BNCT para tratar in-situ tumores de cabeza y cuello (~~Error! No se encuentra el origen de la referencia.~~, 2004; Kankaanranta et al., 2012) y mesotelioma pulmonar (Suzuki et al., 2008), y para tratar ex-situ (es decir, extrayendo el órgano afectado para su tratamiento fuera del paciente y reimplantándolo posteriormente) metástasis de hígado multifocales, bilobulares, no resecables quirúrgicamente, seguido de autotransplante total de hígado (Zonta et al., 2006; Pinelli et al., 2002), o, a nivel experimental, autotransplante parcial de hígado (Cardoso et al., 2007).

El presente trabajo se enmarca en el proyecto multi-institucional (CNEA, U. Maimónides, Inst. A. Roffo y Fundación Favaloro) que tiene como objetivo primordial estudiar la factibilidad de aplicar BNCT ex-situ al tratamiento de pacientes con metástasis múltiples en ambos pulmones. El pulmón es el sitio de metástasis más frecuente para muchos tipos de tumores y, para algunos determinados tipos de cáncer, es el único asiento de lesiones metastásicas. Cuando las mismas son múltiples, no existe un tratamiento curativo efectivo, aún con los nuevos agentes quimioestáticos disponibles, resultando en una mortalidad del 100% a muy corto plazo.

Tal como fue propuesto y aplicado anteriormente para metástasis multifocales de hígado en humanos, el tratamiento BNCT ex-situ del pulmón comprende la irradiación extracorpórea del órgano, seguida de la re-implantación. La irradiación del pulmón aislado permitiría el tratamiento de todos los tumores independientemente de sus posiciones, formas y tamaños. De esta forma se logra maximizar la dosis entregada al volumen tumoral ya que el único órgano limitante de dosis es el pulmón sano. Además, la técnica de autotransplante permite evitar los efectos de rechazo existentes en el trasplante habitual, ya que el paciente recibe su propio pulmón tratado. El hecho que BNCT sea además una modalidad terapéutica de targeting “biológico” y no conformacional la haría particularmente útil para el tratamiento de metástasis difusas en pulmón porque permitiría tratar células infiltrantes en tejido sano que no son localizables geoméricamente.

La hipótesis de trabajo en el marco del proyecto mencionado es la factibilidad de entregar una dosis terapéutica al tejido tumoral, sin exceder la radiotolerancia del volumen pulmonar sano. Dado que el uso de un animal grande permitiría reproducir y modelar diversos aspectos del tratamiento en humano, la evaluación de factibilidad y radiotoxicidad se realizará a partir de un protocolo novel de irradiación ex-situ en pulmón normal de oveja.

En este trabajo se presentan los primeros estudios de cinética de captación del compuesto borado BPA (p- Borofenilalanina) realizados como parte de la primera etapa del estudio pre-clínico de radiotolerancia en pulmón de oveja. En base al estudio de los límites dosimétricos para pulmón sano adecuados para el tratamiento propuesto y a los resultados de captación de compuesto borado obtenidos en el modelo animal, se presenta la dosimetría tridimensional asociada al tratamiento de pulmón humano en la facilidad biomédica del reactor RA-3.

### **Materiales y métodos:**

Proponiendo el pulmón ovino como modelo pre-clínico de pulmón humano, se realizaron experiencias en oveja con el objetivo de poner a punto la técnica quirúrgica de ablación y autotransplante necesaria para el tratamiento de BNCT ex-situ. Asimismo, se realizaron estudios de cinética de captación de BPA en pulmón sano y los datos obtenidos fueron utilizados para el cálculo dosimétrico del tratamiento en seres humanos.

Estudio de cinética de Captación de la BPA en ovinos sanos.

Se realizaron dos estudios de cinética de captación de boro con el pulmón in-vivo (es decir, sin explante de pulmón y perfusión con solución de preservación) y uno mediando el explante y perfusión del mismo. Para los estudios de captación de boro en ovejas sanas se utilizó una solución de BPA-fructosa 0,14 M preparada de acuerdo con el procedimiento reportado previamente por Yoshino et al., 1989. Esta solución fue administrada mediante infusión intravenosa (i.v.) con una bomba de infusión durante 45 minutos a un flujo tal que se obtuviera una dosis final de 350 mg BPA/Kg, equivalente a  $18 \text{ mg}^{10}\text{B/Kg}$ .

Los estudios de cinética se realizaron con una duración de 5 horas a partir del comienzo de la infusión. A lo largo de todo el procedimiento se tomaron muestras de sangre, piel y orina, a intervalos de tiempo variables entre 5 y 30 minutos, según el tejido en cuestión. Las muestras de pulmón izquierdo y músculo se tomaron a partir del fin de infusión, comenzando las extracciones tan rápido como fue posible el acceso a dichos tejidos (aproximadamente, 15 minutos luego del fin de la infusión). La determinación de la captación de boro en condiciones de explante del órgano se realizó considerando la perfusión del órgano explantado con solución de preservación. La perfusión con solución de preservación es un procedimiento de rutina en prácticas de explante y trasplante/re-implante de órganos. Para llevar a cabo este procedimiento, se introdujo un catéter por la arteria pulmonar y se realizó la irrigación del órgano durante 30 minutos con aproximadamente 2,5 l de solución. Antes y después del procedimiento de perfusión, se tomaron muestras de diferentes zonas del pulmón con el fin de evaluar no sólo la concentración de boro pre y pos lavado del órgano sino la distribución espacial de boro resultante.

Si bien el presente trabajo se enmarca en la aplicación de BNCT ex-situ para el tratamiento de pulmón, una vez terminadas las experiencias de captación de BPA se tomaron adicionalmente muestras de corazón, diafragma, hígado y riñón como muestras de tejido de referencia en un escenario de irradiación de cáncer pulmonar in-situ.

Las muestras de sangre y tejidos se procesaron por medio de una digestión ácida para su posterior medición para determinar la concentración de boro por la técnica de Espectroscopía de Emisión Óptica por Plasma Inductivo (ICP-OES) ó por Espectroscopía por Plasma Inductivo de Masa (ICP-MS).

## Dosimetría Computacional y Planificación del Tratamiento

La planificación del tratamiento que contempla la irradiación de un pulmón humano aislado en la facilidad central de la columna térmica (FCCT) del reactor RA-3 se realizó utilizando el código MCNP v6.1. Para esto se cuenta con el modelo Monte Carlo de la FCCT que se presenta en la Figura 1, realizado por Bortolussi et al. (2010) y validado por Farías et al. (2012). La FCCT es una cavidad interna rodeada de grafito que se encuentra a 2 m del núcleo del reactor. Dentro de la cavidad hay un flujo neutrónico térmico máximo de  $10^{10} \text{ n cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  proveniente de todas direcciones, lo que lo hace cuasi uniforme en la misma.

Para la dosimetría tridimensional es necesario contar con una representación fiel del volumen a tratar. Esto se logró a partir de la construcción de un fantoma geoméricamente equivalente basado en un pulmón humano real colapsado de características morfológicas normales (Figura 2). Se realizó una Tomografía Axial Computada (TAC) del fantoma posicionado en su caja de irradiación reproduciendo las condiciones del tratamiento con una resolución de  $0.42 \times 0.42 \times 1 \text{ mm}^3$ .

La TAC del órgano en la posición de tratamiento fue segmentada y codificada en lenguaje MCNP por medio del código MultiCell (Fariás & González., 2012) que permitió obtener una reconstrucción volumétrica exacta sin incrementar excesivamente el tiempo de cálculo Monte Carlo asociado. La representación voxelizada de la geometría se introdujo virtualmente en la cavidad de irradiación (ver Figura 3), y el volumen de interés se cubrió con una grilla cúbica de cálculo de 5 mm de lado sobre la que se estimaron las tasas de dosis debidas a neutrones y fotones a partir del flujo de partículas y los valores de KERMA para pulmón.

### Prescripción de dosis y parámetros de tratamiento

La prescripción de dosis fue realizada a fin de no superar el límite dosimétrico en tejido sano según la experiencia de Suzuki et al. (2008, 2012) en el tratamiento de mesotelioma por BNCT, y las recomendaciones de Timmerman et. al. (2010) para Radioterapia Estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés) en cáncer de pulmón. Luego de un estudio sobre estas recomendaciones se decidió limitar la dosis fotón equivalente en el volumen pulmonar sano a  $D_{10GyW} < 1\%$ . La dosis fotón equivalente ( $Gy_w$ ) se obtuvo a partir de multiplicar cada componente de dosis absorbida por su eficiencia biológica relativa (RBE) y la eficiencia biológica del compuesto (CBE), considerando un end-point de tratamiento temprano (es decir, neumonitis) y el compuesto borado BPA. Los valores RBE y CBE utilizados en este trabajo se reportan en la Tabla I y corresponden a las experiencias realizadas por Coderre et al. (2008), Liu Kiger et al. (2008).

Los resultados del tratamiento planificado se analizaron a partir de las concentraciones de boro para tejido sano obtenidos en las experiencias de cinética de captación en ovejas. Se consideraron los resultados de los dos escenarios evaluados, a saber, el valor de concentración de boro en pulmón sano luego de realizar la técnica de perfusión del órgano con la solución de preservación y dicho valor sin mediar la irrigación de la solución de preservación en el momento de tratamiento. Dado que no se dispone de un modelo de metástasis pulmonar en animal grande inmunocompetente a nivel de la literatura internacional, los valores explorados para la relación entre la concentración del tejido tumoral y el tejido sano (T/N) fueron 1,6; 2,5 y 3,1. Estos valores surgen a partir de datos experimentales de biodistribución en un modelo de metástasis de cáncer de colon en pulmón de ratas (Trivillin et al. 2012, Bortolussi et al 2011), y de valores observados a partir de PET/CT en pacientes de mesotelioma tratados por BNCT reportados por Suzuki et al. (2012), respectivamente.

### Evaluación dosimétrica del tratamiento

La estimación del potencial terapéutico del tratamiento propuesto se evaluó considerando dos escenarios clínicos: a) uno muy conservativo en donde el volumen pulmonar completo es considerado tumor y b) un escenario en donde el pulmón es mayoritariamente normal pero contiene 10 nódulos difusos esféricos distribuidos uniformemente al azar en todo el volumen pulmonar. En el caso del primer escenario, se analizaron las distribuciones volumétricas de dosis en tumor y tejido sano en la totalidad del órgano tratado. Para la segunda situación clínica, se evaluó la probabilidad de control tumoral a partir de un modelo específico desarrollado para

cáncer pulmonar de células no pequeñas (Farías et al., en consideración para su publicación). Los nódulos tumorales difusos se crearon a partir de un algoritmo numérico que permite generar un número fijo de nódulos esféricos distribuidos al azar en el volumen pulmonar, con volúmenes uniformemente distribuidos entre 2 y 10 cm<sup>3</sup>. El proceso de generación se repitió un número adecuado de veces para asegurar que existe una alta chance de encontrar algún nódulo en cualquier región del volumen de tratamiento.

## **Resultados:**

### Cinética de captación de la BPA y concentración en pulmón sano de ovino

En las Fig. 4 a y 4 b se muestran los resultados de los estudios de cinética de captación de boro para sangre y pulmón en las ovejas 1 y 2, respectivamente. Los valores obtenidos experimentalmente fueron ajustados siguiendo un modelo de cinética abierto de dos compartimientos (Kiger III et al., 2001). Al finalizar la infusión del compuesto borado, los valores máximos de boro obtenidos en sangre fueron 74 ppm y 45 ppm, para las ovejas 1 y 2, respectivamente. El perfil de cinética de pulmón sigue el mismo comportamiento que el observado en sangre, alcanzando valores de concentración de boro máximos de 24 ppm y 22 ppm para las ovejas 1 y 2, respectivamente, entre 10 y 20 minutos luego de finalizada la infusión. Finalmente, los valores de boro en sangre y pulmón descienden a valores de aproximadamente 15 ppm a los 300 min del comienzo de infusión para ambos tejidos.

La Fig. 5 representa las relaciones de concentración Pulmón/Sangre (P/S) en función del tiempo para las ovejas 1 y 2. En la misma se advierte que una vez finalizada la administración del compuesto borado no hay una captación de boro significativamente diferente entre el pulmón y la sangre, y que a partir de los 120 min aproximadamente estas relaciones se mantienen constantes alrededor de un valor P/S = 1,2 en ambas ovejas hasta finalizar la experiencia.

Estos resultados sumados a los tiempos quirúrgicos actuales nos permiten proponer que un tiempo de inicio de 120 min es adecuado para la realización del tratamiento de BNCT ex – situ en pulmón.

Para estimar el factor de retención de boro luego de la perfusión del órgano con la solución de preservación se consideró la concentración medida previa perfusión a tiempo t = 300 min ( $[^{10}\text{B}] = 13.9 \text{ ppm}$ ) y el promedio de las concentraciones medidas post-perfusión ( $\langle [^{10}\text{B}_{\text{perf}}] \rangle = 6.6 \text{ ppm}$ ). En función de estos valores calculamos el factor de retención de boro ( $f_R$ ) según:

$$f_R = \frac{[^{10}\text{B}_{\text{perf}}]}{[^{10}\text{B}]}$$

La Tabla II muestra las estimaciones de la concentración de boro a t = 120 min en pulmón sano in-situ y explantado y perfundido con solución de preservación, considerando que el factor de retención calculado fue 0,48. Cabe destacar que el factor de retención obtenido para el pulmón sano ovino es igual al factor de retención observado en tejido tumoral a partir de experiencias de captación de boro en ratas con metástasis pulmonar de carcinoma de colon post perfusión (Trivillin et. al. 2012) hecho que sustentaría la hipótesis que la proporción de pérdida de boro en el tejido tumoral del ovino y humano sería igual a la estimada para el tejido normal.

### Dosimetría computacional asociada al tratamiento

A los efectos de maximizar la uniformidad de dosis en el volumen pulmonar se planificó un tratamiento rotando el contenedor con el órgano  $180^\circ$  en dirección antero-posterior al 50% del tiempo total de tratamiento.

Con esta planificación y considerando las concentraciones de boro en el órgano sano obtenidas en el modelo ovino de Tabla II, se calculó el tiempo de tratamiento necesario para alcanzar la prescripción de dosis. El tiempo total de tratamiento resultó de 6,5 min y 9,3 min para el órgano in-vivo y explantado y perfundido, respectivamente.

A partir de estos tiempos de tratamiento y considerando las tres relaciones de concentración entre tejido tumoral y tejido sano mencionadas con anterioridad, se estimó la distribución volumétrica de dosis en tumor y tejido normal. En la Figura 6 a y 6 b se presentan los histogramas acumulados dosis-volumen para el órgano in-vivo y para el explantado y perfundido, respectivamente, considerando para el cálculo de la dosis tridimensional en cada tejido que todo el órgano es sano o que todo el volumen es tumoral.

Para todas las condiciones evaluadas se puede observar que la dosis mínima en tumor es entre 4 y 20 Gy<sub>w</sub> superior a la dosis prescrita en tejido sano. Estas distribuciones de dosis en tumor se asocian a una probabilidad de control tumoral (TCP) que puede calcularse a partir de la generación aleatoria de tumores difusos en el volumen pulmonar sano, como se muestra en la Figura 7. Se calculó la TCP conforme a la distribución de dosis en cada nódulo tumoral en las condiciones sin perfusión y post-perfusión de la solución de preservación.

En la Figura 8 se presenta la distribución de probabilidad acumulada de TCP. Se puede observar que para el valor T/N más conservativo analizado (es decir,  $T/N = 1,6$ ), se predice una probabilidad del 80% de obtener una TCP superior al 60% y 40%, para el órgano in-vivo y aquel explantado y perfundido, respectivamente. En otras palabras, si se tratara de un pulmón con 10 lesiones distribuidas al azar uniformemente en el volumen pulmonar asumiendo la relación de concentración tejido tumoral/sano más baja, 8 de 10 nódulos tendrían una probabilidad de controlarse superior al 60% y 40%, según el escenario analizado.

Cuando la relación entre la concentración de boro en el tejido tumoral respecto al tejido sano se incrementa se observa, como es de esperarse, que la probabilidad de control tumoral aumenta en ambos casos.

### **Conclusión:**

Los estudios de cinética de captación de BPA en el modelo ovino demostraron un comportamiento temporal en sangre y tejido equivalente al observado en humanos, en términos no sólo cualitativos sino también cuantitativos, validando dicho modelo como un modelo pre-clínico representativo del ser humano en términos de captación de compuesto. Cuando se observa la relación temporal entre la concentración de boro en sangre y pulmón sano se concluye que a partir de los 120 minutos del comienzo de la infusión de BPA dicha relación es constante e igual a 1,2. Esto permitiría inferir indirectamente a partir de muestras de sangre la concentración de boro en pulmón previo a cada tratamiento. Considerando que el comportamiento de los perfiles de concentración de boro obtenidos para el pulmón sano in-vivo de las dos ovejas es suave, y que la toma de muestras a lo largo de tiempo se realizó de distintos sectores del órgano, puede concluirse que la distribución espacial de BPA tiene que ser uniforme en el volumen pulmonar a tratar. Más aún, no se observaron diferencias entre los valores de concentración medidos en pulmón izquierdo o derecho.

En el contexto del pulmón explantado y perfundido, se logró calcular el factor de retención de boro luego de someter el órgano a la perfusión con solución de preservación necesaria para mantener el órgano en condiciones durante el tratamiento. Se observó que el factor de retención obtenido para el pulmón sano ovino es igual al factor de retención observado en tejido tumoral a partir de experiencias de captación de boro en ratas con metástasis pulmonar de carcinoma de colon post perfusión, hecho que sustentaría la hipótesis que la proporción de pérdida de boro en el tejido tumoral del ovino y humano sería igual a la estimada para el tejido normal.

Los datos de [B] en tejidos que serían clínicamente relevantes en el caso de BNCT de pulmón *in-situ* se usarán para explorar esa opción. Considerando que no se dispone de un modelo de metástasis pulmonar en animal grande inmunocompetente a nivel de la literatura internacional, los estudios de biodistribución, eficacia terapéutica y radiotoxicidad se realizan en un modelo experimental de metástasis pulmonar en rata empleando BNCT *in-situ* y permitirán, asimismo, explorar los alcances y limitaciones de BNCT *ex-situ* vs *in-situ*.

En base a las concentraciones de boro obtenidas en el modelo ovino se simuló el tratamiento en pulmón humano en la facilidad central de la columna térmica (FCCT) del reactor RA-3, resultando el tiempo de tratamiento inferior a los 10 minutos. En estas condiciones, y con relaciones de concentración entre tejido tumoral y sano en el rango de la evidencia bibliográfica disponible, se logra una dosis equivalente en el volumen tumoral que resultaría en una probabilidad de control tumoral prometedora para un gran porcentaje de los nódulos a tratar (aún en la condición más conservativa de captación de boro por el tumor).

*<sup>§</sup>Estos autores contribuyeron en igual proporción.*

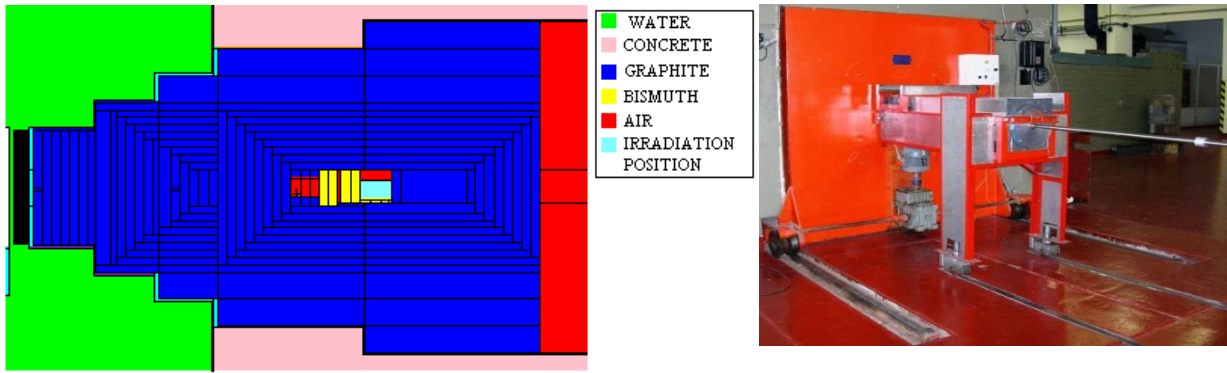


Figura 1. Modelo MCNP de la Facultad de la Columna Central Térmica (FCCT) del reactor RA-3 (izquierda); el núcleo del reactor a la izquierda no se presenta en la imagen. Vista externa de la FCCT (derecha)

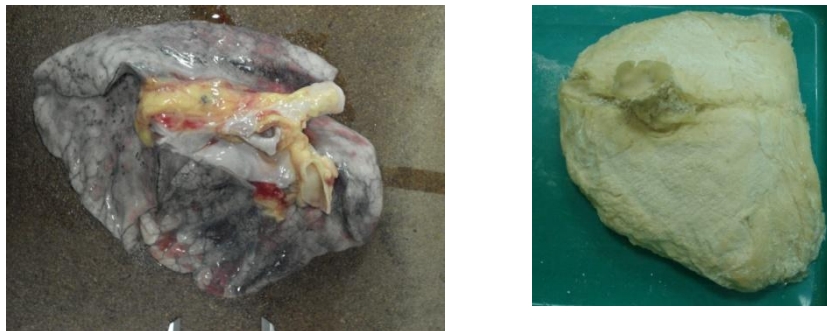


Figura 2. Vista de un pulmón humano colapsado (izquierda) y su fantoma geométrico equivalente (derecha).



Figura 3. Recreación del pulmón colapsado rodeado de la solución de preservación a partir del estudio TAC en la posición de irradiación (izquierda). Corte longitudinal MCNP de órgano reconstruido por el método MultiCell en la cavidad de tratamiento de la FCCT del reactor RA-3 (derecha)



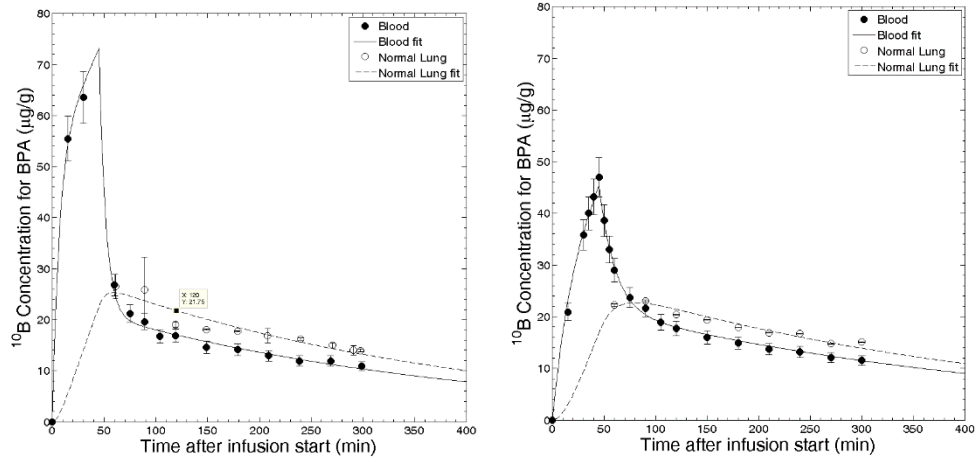


Figura 4. Perfil del comportamiento cinético del estudio de captación de boro 10 en sangre y pulmón para la oveja 1(a) y la oveja 2 (b), expresados en ppm  $^{10}\text{B}$  en función del tiempo (min).

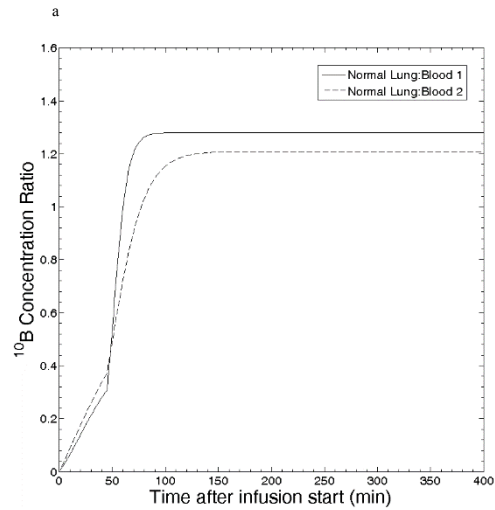


Figura 5. Perfil del comportamiento cinético de las relaciones de Pulmón/Sangre (P/S) de la oveja 1 y 2, expresados en ppm  $^{10}\text{B}$  en función del tiempo (min).

Tabla I: Factores RBE y CBE usados para convertir los valores de dosis absorbida (Gy) a dosis fotón equivalente (GyW)

Componentes de dosis en BNCT	Tejido Sano	Tumor
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	1.4	3.8
$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$	3.2	3.2
Neutrones rápidos	3.2	3.2
Rayos- $\gamma$	1	1

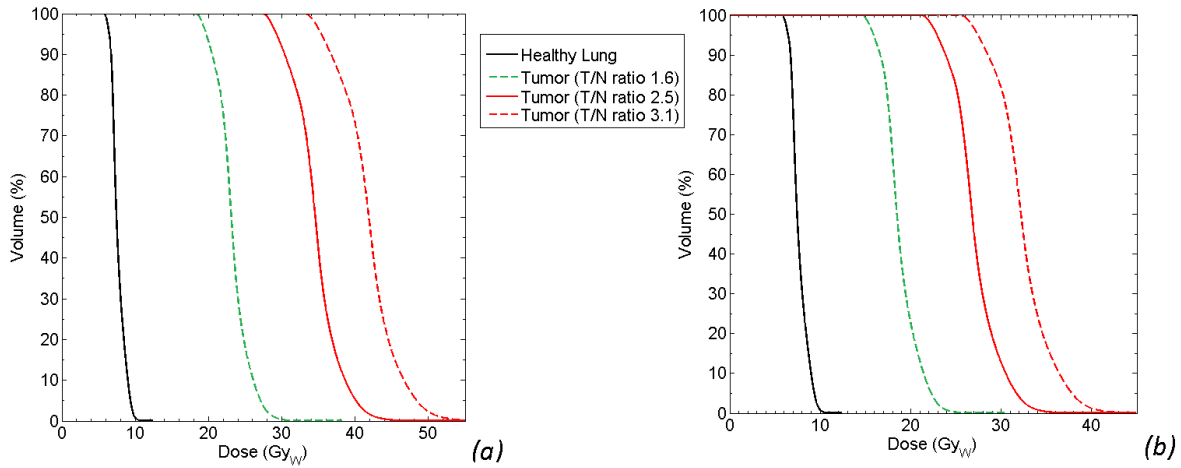


Figura 6. Histograma acumulado dosis – volumen del volumen pulmonar sano y tumoral, considerando las relaciones de concentración tumor-sano 1,6, 2,5 y 3,1 para (a) órgano in-vivo y (b) órgano explantado post-perfusión con la solución de preservación, a tiempo  $t = 120$  min.



Figura 7. Reconstrucción tridimensional del volumen pulmonar sano (color azul) en la posición de tratamiento y los centros geométricos de los nódulos tumorales simulados (color rojo).

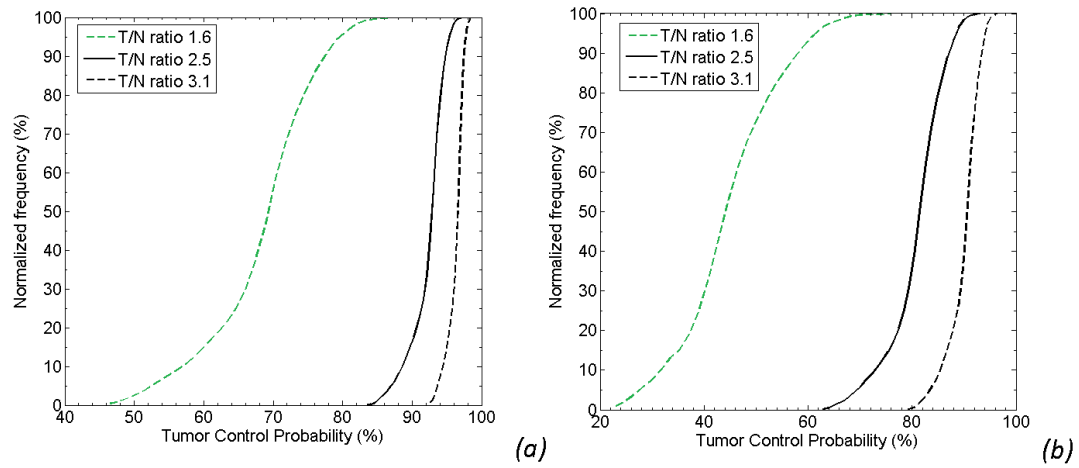


Figura 8. Distribución de probabilidad acumulada para la probabilidad de control tumoral (TCP) considerando condiciones de concentración de boro a  $t = 120$  min para (a) órgano in-vivo y (b) órgano explantado post-perfusión de la solución de preservación

Tabla II. Estimación de la concentración de  $[^{10}\text{B}]$  a  $t=120$  min en pulmón sano sin el procedimiento de perfusión de la solución de preservación y post-procedimiento. La concentración se expresa como ppm

$[^{10}\text{B}]_{\text{Pulmón}}$	$[^{10}\text{B}]_{\text{Pulmón post-perfusión}}$
21,6 ppm	10,4 ppm

## Referencias

- Bortolussi S., Bakeine J.G., et al., Boron uptake measurements in a rat model for Boron Neutron Capture Therapy of lung tumors, *Appl.Rad.Isot.*, 69(2011)394–398.
- Bortolussi S., Pinto J., Thorp S. I., Farias R.O., et al., Simulation of the neutron flux in the irradiation facility at RA-3 reactor, *Appl.Rad.Isot.* (2011)
- Burian J., Marek m., Ratai J., et al., Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at the LVR-15 reactor. In: Monduzzi Editore, Research and Development in Neutron Capture Therapy. *Proceedings of the 10<sup>th</sup>. International Congress on Neutron Capture Therapy*, 1107-1112 (2002).
- Cardoso J., Trivillin V, Heber E., Nigg D., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Itoiz M. Bumashny E., Pozzi E., Schwint A. Effect of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) on Normal Liver Regeneration: Towards a Novel Therapy for Liver Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83 (10), 699-706 (2007).
- Coderre J. A., Turcotte J. C., Riley K. J., Binns P. J., Harling O. K. and Kiger, III W. S., Boron neutron capture therapy: Cellular targeting of high linear energy transfer radiation. *Tech. Cancer Res. Treat.*2, 355–375 (2003).
- Coderre J.A. and Morris G.M., The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.*151 (1), 1-18 (1999).
- Fariás R. O., Bortolussi S., Menendez P., González S. J., Computational dosimetry study for in-situ lung BNCT, enviado (2013).
- Fariás R. O., González S. J., MultiCell model as an optimized strategy for BNCT treatment planning. *Proceedings of the 15th ICNCT*, (2012).
- Farias R.O., Bortolussi S., Thorp S.I., Pozzi E.E.C., Gadan M. A., Szejnberg M., Miller M., Altieri S. and González S.J., MCNP RA-3 Biomedical Facility Model Verification, CNEA Internal Report (2012).
- González S., Bonomi M., Santa Cruz G., Blaumann H., Calzetta Larriou O., Menéndez P., Jiménez Rebagliati R., Longhino J., Feld D., Dagrosa M., Argerich C., Castiglia S., Batistoni D., Liberman S., Roth B. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: Dosimetric Analysis and clinical outcome. *Appl. Radiat. Isotopes* 61, 1101-1105 (2004).
- Kankaanranta, L., Seppälä, T., Koivunoro, H., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, J., Salli, E., Kortensniemi, M., Uusi-Simola, J., Välimäki, P., Mäkitie, A., Seppänen, M., Minn, H., Revitzer, H., Kouri, M., Kotiluoto, P., Seren, T., Auterinen, I., Savolainen, S., Joensuu, H, Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a phase I/II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82 (1), e67-e75 (2012).
- Kato I., Ono K., Sakurai Y. et al., Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignances. *Appl. Radiat. Isotopes* 61, 1069-1072 (2004).
- Kiger III W., et al., *Radiat Res.*, 155(4):611-8 (2011).
- Liu Kiger J., Kiger III W. S., et al., Functional and Histological Changes in Rat Lung after Boron Neutron Capture Therapy, *Radiation Research* 170, 60-69 (2008).
- Locher, L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol.* 36, 1-13 (1936).
- Miller, M., Quintana, et al., 2008. New irradiation facility for biomedical applications at the RA-3 reactor thermal column. In: *Proceedings of the 13th ICNCT*, pp. 379–382.
- Monte Carlo N- Particle Transport Code, Los Alamos National Laboratory, <http://mcnp-green.lanl.gov/index.html>
- Pinelli T., Zonta A., Altieri S., et al., Taormina: From the First Idea to the Application to the Human Liver. In: Monduzzi Editore, Research and Development in Neutron Capture Therapy. *Proceedings of the 10<sup>th</sup>. International Congress on Neutron Capture Therapy*, 1065-1072 (2002).
- Suzuki M., Endo K., Satoh H. et al., A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radioth. Oncol.* 88, 192–195 (2008).
- Suzuki M., Suzuki O., Sakurai Y., Tanaka H., Kondo N., Kinashi Y., Masunaga S., Mauhashi A, Ono K. Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron cancer therapy (BNCT), *Int. Canc. Conf. J.* (2012).
- Timmerman R., Paulus R., Galvin J., Michalsky J, Straube W., Bradley J., Farikis A., Bezjak A., Videtic G., Johnstone D., Fowler J., Gore E., Choy H., Stereotactic Body Radiation therapy for inoperable Early Stage Lung Cancer, *JAMA*, March 17, 2010, Vol 303 Nro 11.
- Trivillin V. A., Garabalino M. A., Colombo L. L., Monti Hughes A., Pozzi, E. C. C., Bortolussi S., Altieri S., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Schwint A.E., Biodistribution of BPA and GB-10 for BNCT in an experimental model of lung metastases in BDIX rats. In *Proceeding of 15<sup>th</sup> International Congress on Neutron Capture Therapy*, 2012.
- Yoshino K, Suzuki A, Mori Y, Kanahana H, Honda C, Mishima Y, Kobayashi T, Kanda K Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides. *Strahlenther Onkol* 165:127–129 (1989).

Zonta, A., Prati, U., Roveda, L., Ferrari, C., Zonta, S., Clerici, A.M., Zonta, C., Pinelli, T., Fossati, F., Altieri, S., Bortolussi, S., Bruschi, P., Nano, R., Barni, S., Chiari, P., Mazzini, G. Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. *Journal of Physics: Conference Series*. 41,484-495 (2006).