

NEUTRONES CONTRA EL CÁNCER



IGNACIO PORRAS

Director de la Cátedra Universitaria "Neutrones para Medicina" y presidente de la International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT)
DEPARTAMENTO DE FÍSICA ATÓMICA, MOLECULAR Y NUCLEAR. UNIVERSIDAD DE GRANADA

INTRODUCCIÓN

La radioterapia del cáncer en sus diferentes formas es indudablemente una de las aplicaciones más beneficiosas de la física atómica y nuclear. Desde sus inicios, que datan de los años finales del siglo XIX, ha procurado ir avanzando cada vez más en su selectividad (dañar en mayor medida al tumor que a los tejidos sanos).

Posiblemente el primer tratamiento del cáncer con radiaciones se llevó a cabo el 28 de enero de 1896 por Emil H. Grubbe con su máquina de rayos X en el Hahnemann Hospital en Chicago, a una paciente de 55 años de un cáncer de mama recurrente. Pero fue sin duda Marie Curie, a principios del siglo XX, la que impulsó esta incipiente idea de emplear radiaciones para el tratamiento del cáncer mediante los materiales radiactivos descubiertos por ella, con la idea de aplicar mejor las radiaciones obtenidas a partir de elementos como el radio (Figura 1, izquierda) [1].

Con el objetivo de concentrar más el efecto de la radiación en el volumen a tratar, se desarrollaron en las últimas décadas la irradiación mediante protones o iones de carbono (Figura 1, derecha), partículas cargadas que depositan la mayor parte de su energía al final de su trayectoria, con lo que se consigue un máximo de dosis de radiación absorbida en la profundidad deseada [2]. Estas son las formas de radioterapia más precisas espacialmente, y requieren de una definición precisa del tumor mediante técnicas de imagen.

Sin embargo, existen tumores de mal pronóstico para los que son difíciles de aplicar las técnicas disponibles de radioterapia. Esto ocurre en casos de tumores cerebrales difusos como el Glioblastoma Multiforme que se infiltran en el

cerebro sano, o en cánceres localmente recurrentes como los de cabeza y cuello que no pueden volver a irradiarse porque se superaría el límite de dosis de los órganos de riesgo de la zona, o en el caso de metástasis múltiples en órganos críticos, como puede suceder como ejemplo en el hígado para ciertos casos de cáncer de colon. El motivo es que en todos estos casos sería deseable una selectividad a nivel celular, pues las células sanas y tumorales se encuentran entremezcladas. Una esperanza a estos casos la ofrece la terapia mediante captura de neutrones, que responde a la siguiente pregunta: ¿cómo podríamos irradiar a las células tumorales desde dentro de las mismas, con una radiación de muy corto alcance, para que no afecte a las vecinas, sin necesidad de que circule un elemento radiactivo por el cuerpo?

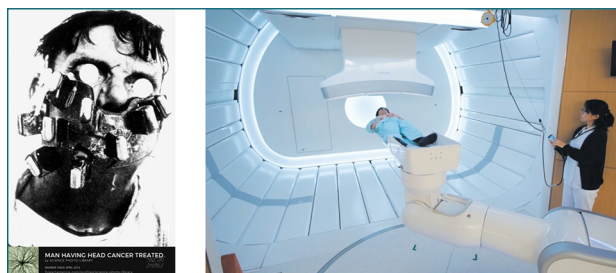


Figura 1. Ilustración de la evolución de la radioterapia, desde las aplicaciones de fuentes de radio en 1920 (izquierda, fuente: <https://fineartamerica.com/featured/man-having-head-cancer-treated-by-radium-therapy-science-photo-library.html>) a las más sofisticadas técnicas de irradiación actuales con iones de carbono (derecha, fuente: <https://www.nature.com/articles/d42473-020-00056-5>).

LA TERAPIA MEDIANTE CAPTURA DE NEUTRONES POR BORO (BNCT)

La terapia mediante captura de neutrones por boro (BNCT) es una forma experimental de radioterapia que tiene la característica única de administrar la dosis de radiación selectivamente a nivel celular. Se basa en la inducción de una reacción nuclear dentro de la célula tumoral, produciendo partículas cargadas de alta energía y con un alcance menor que el tamaño celular.

A la búsqueda de las partículas más eficientes

Comparemos los distintos tipos de radiaciones emitidas por los núcleos radiactivos: alfa, beta y gamma. Las partículas alfa son núcleos de ^4He , iones muy pesados comparados con los electrones con los que va colisionando al atravesar el medio. Su interacción se realiza mediante una pérdida de energía continua debida a un gran número de colisiones con los átomos y moléculas a los cuales ioniza,

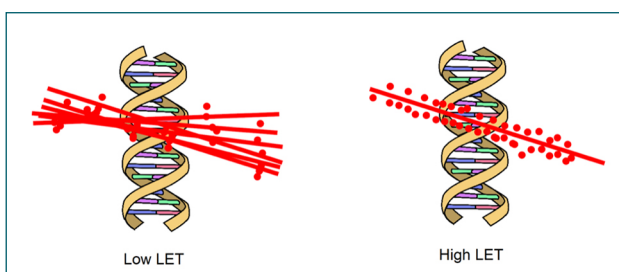


Figura 2. Ilustración del efecto de radiaciones de baja y alta LET en el ADN: las últimas tienen mayor capacidad de producir roturas dobles en el mismo. Fuente: S. Gnesin, Physical Basis. Theranostic, Bruselas 2017. https://humanhealth.iaea.org/HHW/NuclearMedicine/IntCourseTheragnosticsMR/Gnesin_Physical_basis_2october2017.pdf

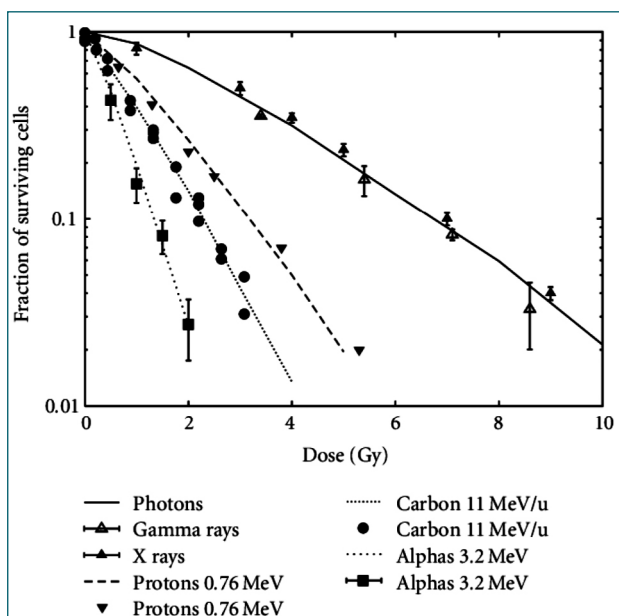


Figura 3. Fracción de células que sobreviven a la irradiación con distintas dosis (medidas en Gy = J/kg), para distintos tipos de radiación. Se observa como, por ejemplo, para 2 Gy de radiación con partículas alfa de 3.2 MeV sobreviven menos del 3% de las células mientras que para conseguir un efecto similar con fotones se precisan más de 8 Gy. Fuente: F. Ballarín, "From DNA Radiation Damage to Cell Death: Theoretical Approaches", J. Nucleic Acids, 350608, 2010. <https://doi.org/10.4061/2010/350608>

produciendo una traza de iones muy densa. Sin embargo, la radiación beta (bien electrones o positrones), realizan colisiones más esporádicas en las que pueden perder una mayor fracción de energía, sufriendo mayores desviaciones. La traza de iones producida es por tanto menos densa. Igual sucede con la radiación gamma (fotones de alta energía), que son más penetrantes pero la ionización la producen a partir de electrones o positrones generados en su interacción con la materia, y por tanto la densidad de iones producida es similar. Esta densidad de iones producida se cuantifica mediante la magnitud denominada *Transferencia lineal de energía (LET)*. Las radiaciones de alto LET, como las partículas alfa, son mucho más eficientes biológicamente que las de bajo LET (electrones y fotones).

Las radiaciones de alta LET son capaces de producir roturas dobles en la cadena de ADN, mucho más difíciles de reparar enzimáticamente que las roturas simples, causadas por las radiaciones de baja LET (ilustrado en la Figura 2). Este hecho tiene una dilatada evidencia experimental, que se refleja en las curvas de supervivencia de células tumorales bajo distintos tipos de radiación, como se ilustra en la Figura 3.

Como vemos, lo ideal es irradiar las células tumorales con partículas de alta LET, como son las partículas alfa de unos pocos MeV¹. Sin embargo, dichas partículas tienen un alcance muy corto en el tejido, de unas pocas micras. Para que penetren al interior del cuerpo, deberían producirse a mucha más energía (cientos de MeV) para alcanzar una célula tumoral en el interior del cuerpo. Entonces, depositarían también energía a lo largo de su trayectoria, afectando también al tejido sano.

¿Cómo conseguir que la partícula alfa se produzca dentro de la célula tumoral?

La opción más ventajosa es poder producir la partícula alfa dentro de la célula tumoral mediante la inducción de una reacción nuclear dentro de la misma. Son conocidas diferentes reacciones que producen partículas alfa en el rango de los MeV como resultado de la reacción. Necesitamos producir una de éstas a partir de una radiación que produzca poco efecto en la materia, y un elemento diana que se fije en el tumor.

Los neutrones como elemento para la irradiación

Los neutrones son partículas sin carga eléctrica y por tanto son mucho más penetrantes que las partículas cargadas, ya que las nubes electrónicas de los átomos y moléculas son transparentes para ellos. Únicamente interaccionan con los núcleos atómicos, con interacciones de corto alcance, a través de colisiones elásticas o induciendo reacciones nucleares (en este caso el neutrón se pierde). En nuestro mundo estamos sometidos, y nuestro organismo tolera perfectamente, a una irradiación por los neutrones atmosféricos,

¹El eV (electrón-voltio) es una unidad de energía comúnmente empleada para las partículas individuales (considerando como "partícula" también al fotón, paquete mínimo de la radiación electromagnética). Su equivalencia con la unidad en el Sistema Internacional es $1 \text{ eV} = 1.602 \times 10^{-19} \text{ J}$. 1 MeV denota un millón de eV, lo que se considera alta energía. Para la radiación electromagnética, los fotones de luz visible se encuentran en torno a 2 eV, los ultravioleta en torno a los 100 eV, los rayos X en el rango de las decenas de keV, y los rayos gamma en torno a los MeV.

producidos por los rayos cósmicos en su interacción con nuestra atmósfera.

Los neutrones son las únicas partículas que pueden inducir reacciones nucleares a muy baja energía, ya que no tienen que vencer la barrera coulombiana (repulsión entre cargas eléctricas) que presentan los núcleos frente a las partículas cargadas positivamente, como los protones u otros núcleos. De hecho, las reacciones inducidas por neutrones son más probables cuanto menor es la energía del neutrón.

Por ello, los neutrones más adecuados para inducir reacciones dentro del cuerpo son los neutrones denominados epitérmicos, este es un rango de energía de entre unos pocos eV a las decenas de keV. Estas energías siguen siendo bajas para no producir demasiada dosis en el cuerpo en su trayectoria pero suficiente para penetrar en el cuerpo hasta alcanzar los tumores profundos, a los que llegarían con las energías más bajas posibles (denominados térmicos), para los cuales la probabilidad de inducir las reacciones con el blanco diana sería máxima.

La reacción de captura de neutrones por boro

El único isótopo utilizado como blanco en todos los ensayos clínicos ha sido ^{10}B , debido a su altísima probabilidad de capturar neutrones de baja energía y porque la mayor parte de la energía de la reacción se libera en forma de partículas cargadas de alta LET y alcance muy corto. El ^{10}B es un isótopo estable del boro, presente en un 20% del boro natural.

La reacción de captura del neutrón por ^{10}B (ilustrada en la Figura 4) es la siguiente:

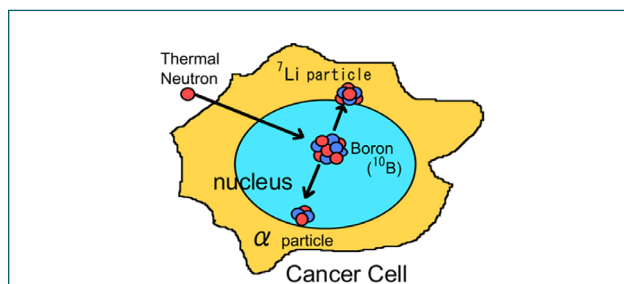
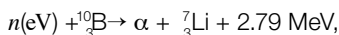


Figura 4. Representación esquemática de la reacción neutrón-boro en la célula tumoral.

en la que se libera una gran cantidad de energía, comparada con la minúscula energía incidente del neutrón. La partícula alfa resultante y el núcleo de retroceso, que comparten la mayor parte de la energía liberada, son partículas de alta LET y, por lo tanto, poseen una mayor efectividad biológica que la radioterapia convencional. Además, los productos de la reacción tienen un alcance muy corto (unos pocos micrómetros), por lo que suelen entregar toda su energía cinética dentro de la célula diana, ya que la dimensión celular típica es de 10 μm , no afectando a las células circundantes. Por estas características se ha utilizado este isótopo como diana, dando nombre a esta terapia como Terapia de Captura de Neutrones de Boro (BNCT). Solo queda pues disponer de un compuesto de boro que se fije de forma selectiva en el tumor para disponer de una terapia selectiva a nivel celular, ideal para tumores diseminados en órganos críticos.

El compuesto de boro diana

Esta terapia requiere un compuesto de boro que sea captado selectivamente por las células malignas. El compuesto debe ser no tóxico en las cantidades requeridas y presentar una absorción selectiva por parte de los tumores con respecto al tejido sano circundante. Se ha encontrado empíricamente que estas características se cumplen con un aminoácido boroado, la *borofenilalanina* (BPA) para diferentes neoplasias malignas. Con estas características, la BNCT es especialmente adecuada para el tratamiento de tumores diseminados en órganos críticos, o para recurrencias locales ya tratadas con radiación, que han alcanzado el límite de dosis de la radiación convencional. Precisamente estos cánceres se encuentran entre los de peor pronóstico, y las terapias convencionales no suelen ser efectivas para su tratamiento.

La captación selectiva de la BPA, que se produce en promedio unas 3.5 veces más en el tumor que en tejido sano, se atribuye a la sobreexpresión de los transportadores de aminoácidos como el LAT-1 en las células de los tipos de tumores tratados con BNCT hasta la fecha [3] (tumores cerebrales, cánceres de cabeza y cuello, melanoma maligno y cáncer de colon metastático).

Un poco de historia

Los primeros ensayos clínicos de BNCT se realizaron para tumores cerebrales en los años 50 por W.H. Sweet del Hospital General de Massachusetts con colaboradores del Massachusetts Institute of Technology (MIT) y el Brookhaven National Laboratory (BNL) utilizando un haz de neutrones térmicos de un reactor nuclear de investigación del BNL con varios compuestos de boro [4] (Figura 5).



Figura 5. Preparación para la irradiación de un paciente en los ensayos clínicos de los años 50 en el reactor de BNL. Fuente: J. Coderre, <https://ocw.mit.edu/courses/nuclear-engineering/22-55j-principles-of-radiation-interactions-fall-2004/lecture-notes/>

Aunque no tuvieron todo el éxito deseado, atribuido principalmente a la insuficiente selectividad de los compuestos utilizados, abrieron un campo de investigación para el que se podían esperar grandes avances. A continuación, Hiroshi Hatanaka, quien participó en estos estudios como becario desarrolló en Japón un intenso programa de ensayos clínicos para tumores cerebrales con BNCT [5], introduciendo un nuevo compuesto, el borocaptato de sodio ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, llamado BSH). Este compuesto tenía la peculiaridad de atravesar la barrera hematoencefálica dañada de los tumores mientras que no atravesaba la barrera intacta del cerebro sano, por lo que se conseguía cierta selectividad (Figura 6).

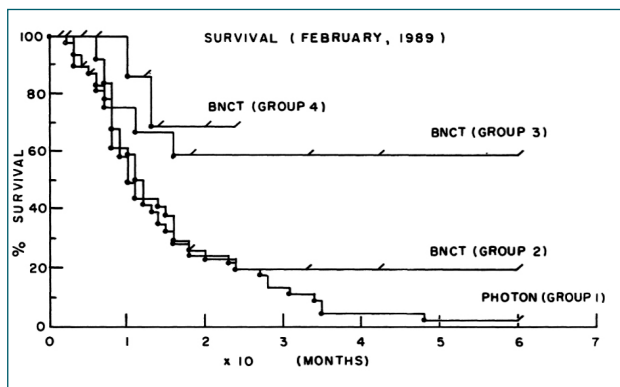


Figura 6. Gráfica Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes tras los ensayos clínicos de Hatanaka [5] de tratamientos BNCT para el glioma de grado III-IV. El grupo 1 corresponde a 46 pacientes bajo terapias convencionales (incluida la irradiación con fotones). El grupo 2 corresponde a todos los pacientes de BNCT tratados entre 1968 y 1985, de los cuales aquellos que tenían el tumor dentro de los 6 cm de la superficie del cerebro (12 pacientes) se clasifican en el Grupo 3. El grupo 4 corresponde a los tratamientos de BNCT realizados en los últimos tres años. (Plenum Press, Nueva York, e-ISBN-13:978-1-4684-5802-2).

Una fuerte limitación de esos primeros ensayos clínicos fue la escasa penetrabilidad de los neutrones térmicos, que requirió el uso de técnicas intraoperatorias (extracción de la tapa del cráneo) para llegar a los tumores profundos. Un gran avance en el campo ocurrió algunos años más tarde cuando el grupo de Y. Mishima introdujo un compuesto más selectivo, la BPA [6] mencionada anteriormente, y se lograron modificar los haces de neutrones de los reactores haciéndolos más energéticos, en el rango epitérmico (hasta 10 keV). Esto permitió que los neutrones, termalizados dentro del cuerpo, alcanzaran regiones más profundas reduciendo la dosis de radiación en la superficie y eliminando la necesidad de retirar el tejido óseo.

La BNCT moderna: el gran papel de los reactores nucleares de investigación

Desde entonces, en los años 90, se iniciaron nuevos ensayos clínicos de lo que se puede llamar “BNCT moderna” en diferentes países, especialmente Japón, Estados Unidos, Finlandia, Países Bajos, Suecia, Argentina, Italia, República Checa y Taiwán (ver revisiones de ensayos clínicos en [7]). Se han aplicado a cánceres de mal pronóstico, normalmente en pacientes que no habían respondido a las terapias disponibles. La mayoría de los protocolos se han centrado en tumores cerebrales como el glioblastoma multiforme (GBM) [8-9] (Figura 7) y los cánceres recurrentes de cabeza y cuello [10-11] (Figura 8). Además de esto, también se han realizado ensayos para el melanoma maligno [12] y para el tratamiento de metástasis múltiples en el hígado por irradiación extracorpórea (Figura 9) [13].

En todos estos ensayos clínicos, el haz de neutrones proviene de reactores nucleares de investigación, porque eran la única posibilidad de aplicar el flujo de neutrones requerido: al menos 10^9 neutrones/(s cm²). Los reactores de investigación son reactores de fisión de uranio de potencia muy inferior a los de las centrales nucleares (oscilan entre los 250 kW del reactor FIR-1 de Helsinki y los casi 60 MW que alcanza el reactor del Instituto Laue-Langevin (ILL) de Grenoble). Estos reactores se emplean sobre todo como fuentes de neutrones en experimentación, y normalmente los haces de neutrones son de energías térmicas (una vez moderados

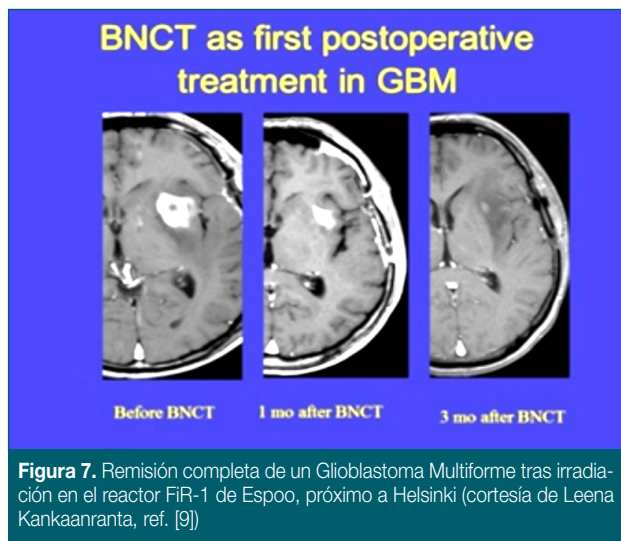


Figura 7. Remisión completa de un Glioblastoma Multiforme tras irradiación en el reactor FIR-1 de Espoo, próximo a Helsinki (cortesía de Leena Kankaanranta, ref. [9]).



Figura 8. Resultado típico del tratamiento con BNCT en cánceres malignos de cabeza y cuello recurrentes [10]: a la izquierda, estado de la paciente antes del tratamiento con BNCT, con una recidiva local de un tumor previamente tratado con radioterapia convencional. A la derecha, la misma paciente, 2 años después del tratamiento con BNCT, que muestra una desaparición completa de la masa tumoral y una regeneración gradual del tejido (Cortesía del Dr. Itsuro Kato, Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Universidad de Osaka). En los tumores de cabeza y cuello, la BNCT ha demostrado ser un tratamiento eficaz en pacientes en los que no es posible otro tipo de tratamiento (en este ejemplo, no sería posible volver a aplicar la radioterapia habitual, una vez alcanzada la dosis máxima permitida).

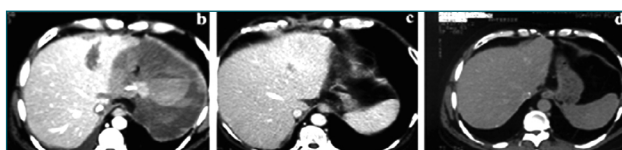


Figura 9. Desaparición de las metástasis múltiples en el hígado de un cáncer de colon tras un ensayo clínico de BNCT extracorpórea realizado en Pavía (Italia). Cortesía del Prof. Saverio Altieri [13].

en el interior del reactor). Supuso un gran esfuerzo conseguir producir haces epitérmicos de neutrones mediante extracción de los neutrones producidos en el núcleo mediante moderación parcial y filtrado de neutrones rápidos. Asimismo, se realizó un gran esfuerzo en reducir la contaminación de radiación gamma, siendo el hecho más destacable la sustitución del agua del moderador del reactor KURR de Kyoto por agua pesada, lo que reducía enormemente las capturas de neutrones por hidrógeno, que producen rayos gamma de 2.224 MeV.

Los resultados clínicos han sido enormemente prometedores. En el informe de NUPPEC de 2014 [14], un estudio estadístico de diferentes ensayos clínicos muestra una tasa de

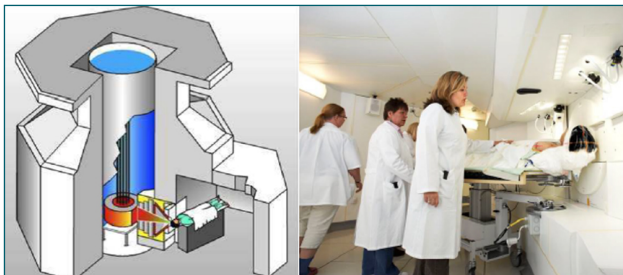


Figura 10. Croquis de la instalación de BNCT en el reactor FIR1 en Finlandia y una foto de la sala de tratamiento.

supervivencia a 5 años de más del 10% después de BNCT para el GBM, mucho más alta que las terapias convencionales para las cuales es de un pequeño porcentaje. Aún mayor es la supervivencia reportada para los cánceres de cabeza y cuello, en los que para muchos casos sigue una remisión completa después de BNCT. Los efectos adversos suelen ser de bajo grado [9], que remiten en pocos días, mientras que los síntomas, a menudo muy graves, de la propia enfermedad se reducen drásticamente.

PERSPECTIVAS FUTURAS EN BNCT

La línea de I+D de la que se espera un mayor impacto inminente en cuanto a la expansión de la BNCT como terapia es el desarrollo de instalaciones hospitalarias. Esta terapia sigue siendo una terapia experimental por la falta aún de ensayos clínicos masivos debido a la escasez de fuentes de neutrones. Hay que recordar que los reactores nucleares de investigación son escasos, en muchos casos viejos y próximos a ser desmantelados, y por su costo no son rentables como inversión para una terapia experimental. Pero sobre todo no pueden construirse dentro de un hospital, lo que dificulta su uso clínico.

Sin embargo, en los últimos años, la tecnología de aceleradores de partículas ha conseguido desarrollar aceleradores compactos de alta intensidad que pueden producir un flujo de neutrones suficiente para la terapia a través del bombardeo de blancos de litio o berilio. Esto abre una nueva era para BNCT, con diferentes proyectos en el mundo de instalaciones hospitalarias para BNCT basadas en aceleradores, que describiremos a continuación.

La BNCT futura: las instalaciones basadas en aceleradores

Como se mencionaba anteriormente, se está produciendo en estos años un cambio tecnológico del que se espera una gran expansión para la BNCT, a través de los proyectos de desarrollo de instalaciones basadas en aceleradores, que pueden llevarse a cabo dentro de hospitales. La producción de neutrones mediante aceleradores se basa en la aceleración de protones o deuterones y su colisión con un blanco donde se producen los neutrones. Las dos reacciones más populares son ${}^7\text{Li}(p,n)$ y ${}^9\text{Be}(p,n)$. La primera de ellas se produce a relativamente baja energía de los protones (umbral a 1.88 MeV) y es de todas las reacciones mostradas la que produce neutrones de menor energía. Sin embargo, dada su relativamente baja tasa de producción cerca del umbral, requiere de altas intensidades (20-30 mA) para obtener el flujo de neutrones suficiente para la terapia. Con la reacción ${}^9\text{Be}(p,n)$ se necesita una mayor energía de protones pero menor intensidad del haz. De hecho, el primer sistema

de producción de neutrones para BNCT con acelerador se consiguió mediante esta reacción a partir de un ciclotrón de 1 mA de corriente, eso sí, acelerando protones a 30 MeV, lo que implica la producción de neutrones de alta energía que precisan ser moderados ampliamente hasta alcanzar el rango epitérmico.

En la Tabla 1 se relacionan los distintos proyectos (en diferentes fases de desarrollo) en el mundo, que superan ampliamente el número de instalaciones donde se han llevado a cabo ensayos clínicos de BNCT en toda su historia.

En cualquiera de las opciones planteadas, el espectro de neutrones obtenido en el blanco de producción es demasiado energético para la terapia. Como hemos mencionado, las energías adecuadas para la terapia son las que se encuentran en el rango epitérmico, desde unos pocos eV a alrededor de los 10 keV. Por tanto es preciso conseguir una moderación parcial de los neutrones, lo cual es complicado porque cualquier material de moderación produce una dispersión del haz y una pérdida de flujo. Por ello se emplean materiales como moderador principal MgF_2 , AlF , LiF , AlF , D_2O , BeO , MgO , Al_2O_3 o combinaciones de ellos. Alrededor de dicho moderador se incorpora un reflector de neutrones (normalmente plomo o bismuto), para reflejar parte de los neutrones que escapan del moderador. Esto se acompaña de colimadores de materiales absorbentes como el polietileno borado o litiado o el LiF para que el haz solamente escape por la abertura. Además deben filtrarse los neutrones rápidos (en el caso de producción a alta energía) con filtros de hierro y los gamma secundarios con bismuto o plomo. Todo eso conforma el dispositivo de perfilado de haz denominado *Beam Shaping Assembly* (BSA), que es clave para obtener un espectro de neutrones adecuado para la terapia. Véase un ejemplo en la Figura 11.

Estas instalaciones se basan en aceleradores compactos que pueden instalarse en un hospital, como vemos en la Figura 12, donde se observa a la derecha la sala de tratamiento.

El proyecto NéMeSis de la Universidad de Granada

El proyecto NeMeSis (*Neutrons for Medicine and basic Sciences*) es el único proyecto en España para BNCT. Es una iniciativa de la Universidad de Granada (UGR) y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) hacia una instalación para la terapia BNCT mediante acelerador y para la producción de radioisótopos para medicina nuclear [19]. Se basa en las siguientes ideas originales: un diseño de una BSA que produce un haz óptimo de neutrones a la más baja energía de todos los diseños existentes, y la producción de radioisótopos mediante dos vías: mediante reacciones inducidas por deuterones obtenidos en el mismo acelerador y mediante captura de los neutrones producidos, lo cual permitiría, en la misma instalación abordar procesos que se llevan a cabo en dos instalaciones muy diferentes: ciclotrones y reactores nucleares, respectivamente.

Esta instalación se basa en una BSA diseñada para acoplarse a un acelerador existente en el mercado, de la compañía Neutron Therapeutics, un acelerador lineal electrostático que acelera protones hasta 2.6 MeV con una corriente que puede superar los 30 mA. Este acelerador ya está en fase de certificación en la instalación NuBeam de Helsinki. La

Project	Location	Accelerator	Beam energy	Intensity	Reaction	Neutron max. E	Current status
C-BENS	Particle Radiation Oncology Research Center of Kyoto University in Kumatori, Japan	Cyclotron	30 MeV	1 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	28 MeV	experimental use
NeuCure	Southern Tohoku BNCT Research Center, Fukushima, Japan	Cyclotron	30 MeV	1 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	28 MeV	patient treatment
NeuCure	Kansai BNCT Medical Center, Osaka Medical College, Osaka, Japan	Cyclotron	30 MeV	1 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	28 MeV	patient treatment
NCC CICS-1	National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan	RFQ	2.5 MeV	20 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	phase I clinical trial
CICS-1	Edogawa Hospital BNCT Center, Japan	RFQ	2.5 MeV	20 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	under construction
iBNCT	Ibaraki Neutron Medical Research Center, University of Tsukuba, Japan	RFQ+DTL	8 MeV	10 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	6.1 MeV	experimental use
nuBeam	Helsinki University Hospital, Finland	Electrostatic	2.6 MeV	30 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.89 MeV	commissioning
nuBeam	Shonan Kamakura General Hospital in Kanagawa Prefecture, Japan	Electrostatic	2.6 MeV	30 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.89 MeV	installing
NeuPex	Xiamen Humanity Hospital, Xiamen City, China	Electrostatic Tandem	2.5 MeV	10 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	commissioning
Alphabeam	Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italy	Electrostatic Tandem	2.5 MeV	10 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	under construction
VITA	Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk, Russia	Electrostatic Tandem	2.5 MeV	10 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	experimental use
VITA	Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia	Electrostatic Tandem	2.5 MeV	10 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	under construction
NUANS	Nagoya University, Japan	Electrostatic	2.8 MeV	15 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	1.1 MeV	experimental use
SARAF-LiLiT	Soreq Nuclear Research Center, Israel	RFQ+HWR	2.5 MeV	20 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	experimental use
ESQ	CNEA, Buenos Aires, Argentina	Electrostatic Tandem	1.4 MeV 2.5 MeV	30 mA 30 mA	$^9\text{Be}(d,n)$ $^7\text{Li}(p,n)$	5.7 MeV 0.79 MeV	under construction
D-BNCT	Dongguan Neutron Science Center &, Dongguan People's Hospital, China	RFQ	3.5 MeV	10 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	1.79 MeV	under construction
A-BNCT	Gachon University Gil Medical Center, Songdo, Incheon, South Korea	RFQ+DTL	10 MeV	8 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	8.1 MeV	preclinical trial
HF ADNF	Birmingham University, UK	Electrostatic	2.6 MeV	30 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.89 MeV	under construction
Legnaro-RFQ	Legnaro National Laboratory, Italian Institute of Nuclear Physics (INFN), Legnaro (Padova), Italy	RFQ	5 MeV	50 mA	$^9\text{Be}(p,n)$	3.1 MeV	under development
AB-BNCT Berkeley	Lawrence Berkeley National Lab., California, USA	Electrostatic	2.5 MeV	50 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.79 MeV	conceptual design
NeMeSis	Universidad de Granada & Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain	Electrostatic	2.1 MeV	30 mA	$^7\text{Li}(p,n)$	0.35 MeV	conceptual design

Tabla 1. Listado de proyectos de instalaciones para BNCT basadas en acelerador y situación a finales de 2021. Otros proyectos en marcha no listados en esta tabla por no conocerse sus parámetros son: KIRAMS AB-BNCT del Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Corea del Sur, con acelerador electrostático suministrado por CNEA, Argentina; CYCIAE-14B-BNCT del China Institute of Atomic Energy (CIAE), Beijing, China, con un ciclotrón de 14 MeV; Mazu AB-BNCT del Mazu Hospital, Putian City, Fugian Province, China, con RFQ; IPPE Obninsk, Rusia con Generador en cascada KG-2.5, y la instalación para investigación E_LibANS basada en un Linac de electrones de la Universidad de Torino, Italia. Actualización de las referencias: www.isnct.net y [15-17].

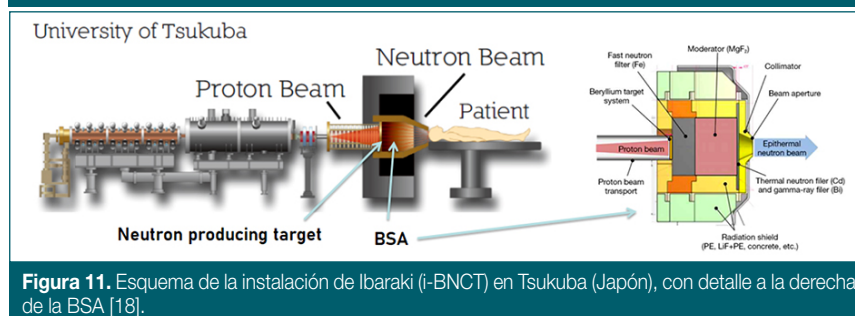


Figura 11. Esquema de la instalación de Ibaraki (i-BNCT) en Tsukuba (Japón), con detalle a la derecha de la BSA [18].



Figura 12. Instalación para BNCT en el Hospital Universitario de Helsinki (cortesía de Neutron Therapeutics, Inc.).

BSA diseñada y patentada por la Universidad de Granada [20] (Figura 13) consigue producir neutrones a la energía del protón más baja considerada hasta el momento: 2.1 MeV, lo que implica una supresión completa de los neutrones rápidos por encima de 350 keV, que son los que más afectan al tejido sano, como se puede observar en la Figura 14. Cabe esperar, por tanto, una mejora terapéutica de este diseño frente al resto de instalaciones debido a la supresión mencionada de los neutrones rápidos.

La producción de radioisótopos para el diagnóstico PET es posible en la instalación mediante rutas alternativas con deuterones [21], ya que el acelerador puede también acelerar dichas partículas, que, por su mayor radio nuclear, vencen la barrera culombiana más fácilmente que los protones (actualmente empleados para esta producción). Esta aplicación permitiría disponer de radioisótopos de vida ultra corta como el ^{11}C (20 minutos de periodo de semidesintegración), que deben por tanto ser producidos *in situ*, y que permitirán

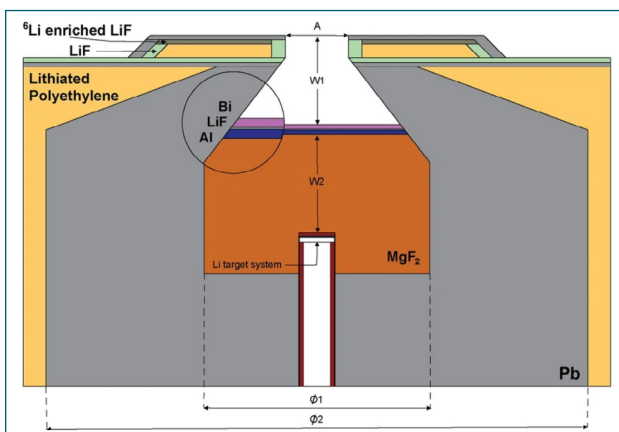


Figura 13. Corte transversal de la BSA diseñada por la Universidad de Granada [20]. La estructura tiene simetría cilíndrica. El haz de protones entra desde abajo y el haz de neutrones sale por la abertura superior. Su posición para acoplar al acelerador sería rotada 90°.

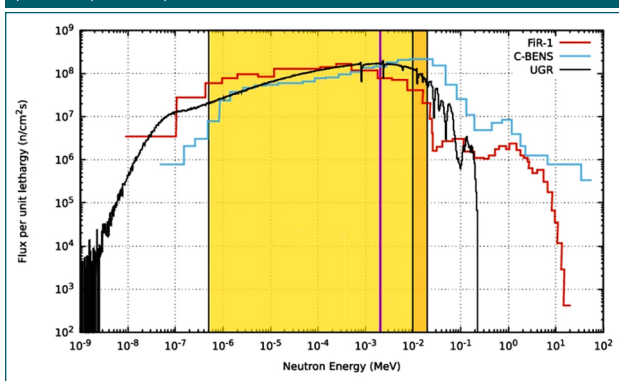


Figura 14. Flujo de neutrones producido por la BSA de la UGR (curva en color negro) en función de la energía de los mismos, comparada con el espectro del reactor FIR-1 de Helsinki y la instalación basada en acelerador C-BENS de Kyoto. La zona sombreada en amarillo muestra el rango epitérmico, y la línea morada vertical indica la energía óptima, donde se encuentra el máximo del espectro de la UGR. Nótese la completa supresión de los neutrones menos deseados, los de energías por encima de 200 keV.

nuevos procedimientos de diagnóstico que pueden mejorar la precisión de los actuales, limitados al uso del ^{18}F .

En cuanto a la producción de radioisótopos con neutrones, se está estudiando la producción de ^{99}Mo (generador del $^{99\text{m}}\text{Tc}$) y ^{177}Lu , entre otros, a partir del haz de neutrones de flujo superior a $10^9 \text{ n/(s cm}^2\text{)}$. El primero de estos radioisótopos es con diferencia el más empleado en medicina nuclear en el mundo, y su disponibilidad ya se ha visto comprometida en el pasado, puesto que se produce solamente en unos pocos reactores en el mundo. Cuando se producen paradas en algunos de ellos (tanto programadas como inesperadas) se resiente la distribución mundial de dicho isótopo, como sucedió en 2009 durante la denominada *crisis del molibdeno*, que condujo a la cancelación de procedimientos de diagnóstico vitales por todo el mundo [22-23]. Desde entonces las organizaciones internacionales (OCDE, IAEA) abogan por el desarrollo de nuevas fuentes de producción [24-25], que al menos puedan abastecer localmente a los hospitales de la región. En cuanto al segundo, el ^{177}Lu es un radioisótopo de uso emergente en la terapia del cáncer, concretamente de los tumores neuroendocrinos, a los que se dirige preferentemente cuando se une a péptidos como el DOTATATE [26]. Su disponibilidad está limitada también a la producción en muy escasos reactores nucleares.

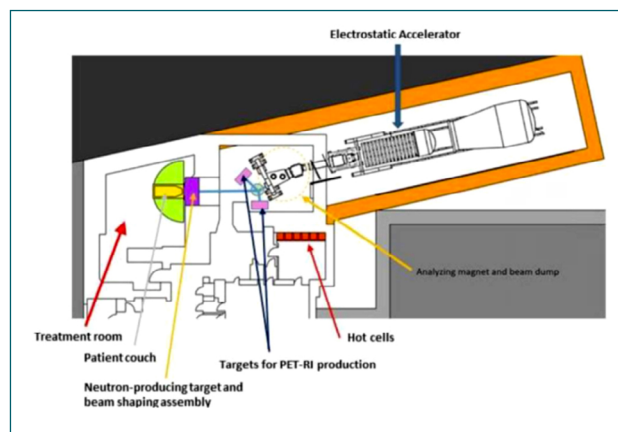


Figura 15. Esquema de la instalación propuesta en el proyecto NéMeSis en Granada.

Todas estas aplicaciones aportan valor añadido a la instalación, y la hacen muy rentable. En la Figura 15 se muestra el esquema de la instalación propuesta en Granada, aprovechando unos búnkeres de radioterapia en el antiguo hospital Clínico de Granada.

Esta instalación está enfocada a la investigación tanto preclínica como clínica. Desde su funcionamiento, se podrían llevar a cabo ensayos clínicos de la BNCT con BPA (compuesto aprobado para uso clínico), incorporando paulatinamente todas las mejoras que se vayan encontrando a partir de la investigación. Este campo es un paradigma de investigación interdisciplinar, donde físicos, ingenieros, biólogos, químicos, farmacólogos y, por supuesto médicos (oncólogos, cirujanos y otros especialistas) trabajan en estrecha relación en un problema con diferentes facetas. Existen posibles vías de mejora en la mayoría de estos aspectos, y en ellos participa muy activamente el grupo de neutrones de la Universidad de Granada, como la búsqueda de nuevos compuestos y nanopartículas de alto contenido en boro (en colaboración con el Instituto de Ciencia de los Materiales de Barcelona [27]), y la obtención de datos nucleares [28-29] y radiobiológicos [30-31] precisos para una mejora de la planificación de los tratamientos.

CONCLUSIONES

La Terapia mediante Captura de Neutrones por Boro (BNCT), debido a su carácter selectivo a nivel celular, es una esperanza real para el tratamiento de los tumores de peor pronóstico, aquellos diseminados en órganos críticos, en los casos para los que las terapias actuales no se muestren efectivas. La nueva generación de instalaciones basadas en aceleradores de partículas va a acercar a la práctica clínica habitual esta forma de radioterapia que ya ha mostrado su capacidad en tumores cerebrales y de cabeza y cuello. Una de estas iniciativas es el proyecto NéMeSis de la Universidad de Granada, cuyo espectro de neutrones es óptimo para la terapia y que pretende asimismo producir radioisótopos para medicina nuclear. Esta instalación permitirá ir incorporando mejoras provenientes de la investigación en distintos aspectos multidisciplinares de esta terapia.

AGRADECIMIENTOS

El autor quiere manifestar su reconocimiento a todos los miembros del grupo de investigación en neutrones y aplicaciones médicas de la Universidad de Granada: J. Praena,

F. Arias de Saavedra, M.P. Sabariego, M. Pedrosa-Rivera, P. Torres-Sánchez, F. García-Infantes, I. López-Casas, E. López-Melero, I. Torres-Torres y A. Verdura del Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear; C. Ruiz-Ruiz, M.J. Ruiz-Magaña, P. Álvarez, M. Porras-Quesada y C. Méndez-Malagón del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología; A. Roldán-Aranda, del Departamento de Electrónica y Tecnología de Computadores; los servicios de Oncología Radioterápica (dirigido por J. Expósito-Hernández), Medicina Nuclear (por J.M. Llamas-Elvira) y Radiofísica (por J.L. Osorio) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, así como agradecer la colaboración en la investigación del Instituto de Ciencia de los Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC, Dra. R. Núñez), de la Universidad de Zaragoza (Prof. M. Resano), del Instituto Laue-Langevin de Grenoble (Francia), de la *n_TOF collaboration* del CERN, Ginebra (Suiza) y de la Universidad de Pavia (Italia).

Asimismo, agradece enormemente las ayudas a la investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación, de la Junta de Andalucía, del Campus de Excelencia CEI Biotic Granada, de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC, con una ayuda específica aportada por Bridgestone España-First Stop), y de los donantes de la Cátedra Neutrones para Medicina: Fundación ACS, y las asociaciones Capitán Antonio, La Kuadrilla de Iznalloz, Sonriendo se Puede Ganar y Costaleros Contra el Cáncer.

REFERENCIAS

- [1]. G. Martín Martín, Marie-Sklodowska Curie, pionera de la Física Médica y fuente de inspiración para mujeres científicas, *Rev Fis Med* 2017; 18(1):35-40. <https://revistadefisicamedica.es/index.php/rfm/article/view/239>
- [2]. Consejo de Seguridad Nuclear, Iones contra el cancer, *Alfa: Revista de seguridad nuclear y protección radiológica* 2021; 45:6-11. <https://www.csn.es/documents/10182/13557/Alfa+45>
- [3]. A. Wittig, W.A. Sauerwein and J.A. Coderre, Mechanisms of Transport of p-Borono-Phenylalanine through the Cell Membrane. *Radiat. Res.* 2000; 153:173-180.
- [4]. D.N. Slatkin, A History of Boron Neutron Capture Therapy Of Brain Tumours. *Brain* 1991; 114:1609-1629.
- [5]. H. Hatanaka, Clinical Results of Boron Neutron Capture Therapy, in *Neutron Beam Design, Development, and Performance for Neutron Capture Therapy*, edited by O.K. Harling, J.A. Bernard and R.G. Zamenhof, Basic Life Science series vol. 54, pg. 15-22 (Plenum Press, New York, 1990).
- [6]. Y. Mishima, C. Honda, M. Ichihashi et al., Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound. *Lancet* 1989; 2:388-389.
- [7]. T.D. Malouff, D.S. Seneviratne, D.K. Ebner, et al., Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications. *Frontiers in Oncology* 2021; 11:351.
- [8]. S.-I. Miyatake, S. Kawabata, K. Yokoyama et al., Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *J. Neuro-Oncol.* 2009; 91:199-206.
- [9]. L. Kankaanranta, T. Seppälä, H. Koivunoro et al., L-borono-phenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for glioblastoma or anaplastic astrocytoma progressing after external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80:369-376.
- [10]. I. Kato, K. Ono, Y. Sakurai et al., Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Appl. Radiat. Isot.* 2004; 61:1069-1073.
- [11]. L. Kankaanranta, T. Seppälä, H. Koivunoro et al., 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.* 2012; 82: e67-75.
- [12]. P.R. Menéndez, B. M. Roth, M. D. Pereira et al., BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results. *Appl. Radiat. Isot.* 2009; 67:S50-53.
- [13]. A. Zonta, T. Pinelli, U. Prati et al., Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: what was learned and what is still to be learned. *Appl. Radiat. Isot.* 2009; 67:S67-75.
- [14]. Nuclear Physics European Collaboration Committee (NUPECC), Nuclear Physics for Medicine, European Science Foundation Report: <http://www.nupecc.org/pub/npmed2014.pdf>
- [15]. A.J. Kreiner, J. Bergueiro, D. Cartelli et al., Present status of Accelerator-Based BNCT Rep. *Pract. Oncol. Radiother.* 2016; 21:95-101.
- [16]. I. Porras, J. Praena, F. Arias de Saavedra et al., Perspectives on Neutron Capture Therapy of Cancer, in *Proceedings of the 15th International Conference on Nuclear Reaction Mechanisms*, edited by F. Cerutti, A. Ferrari, T. Kawano, F. Salvat-Pujol, and P. Talou, CERN-Proceedings-2019-001 (CERN, Geneva, 2019), pp. 295-304.
- [17]. I. Porras, Applications of Neutron Optics to Biomedicine: BNCT in *Advances in Neutron Optics: Fundamentals and Applications in Materials Science and Biomedicine* (1st ed.) M.L. Calvo & R.F. Álvarez-Estrada (Eds.). (2019). CRC Press.
- [18]. H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai et al., Project of development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba. *Appl. Radiat. Isot.* 2014; 88:211-215.
- [19]. I. Porras, J. Praena, F. Arias de Saavedra et al., BNCT research activities at the Granada group and the project NeMeSis: Neutrons for medicine and sciences, towards an accelerator-based facility for new BNCT therapies, medical isotope production and other scientific neutron applications. *Appl. Radiat. Isot.* 2020; 165:109247.
- [20]. P. Torres-Sánchez, I. Porras, N. Ramos-Chernenko et al., Optimized beam shaping assembly for a 2.1-MeV proton-accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. *Sci. Rep.* 2021; 11:7576.
- [21]. F. Arias de Saavedra, I. Porras & J. Praena, Routes for the production of isotopes for PET with high intensity deuterium accelerators, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* 2018; 887:50-53.
- [22]. European Nuclear Society, The Medical Isotope Crisis, <http://www.euronuclear.org/1-information/news/medical-isotope-crisis.htm>
- [23]. T.J. Ruth, The Medical Isotope Crisis: How We Got Here and Where We Are Going. *J. Nucl. Med. Technol.* 2014; 42:245-248.
- [24]. European Observatory on the supply of medical radioisotopes, http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/medical/doc/observatory_mission.pdf
- [25]. IAEA Activities to Help Ensure the Supply of Medical Isotopes, <http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Newsletters/NEFW-04-03.pdf>
- [26]. A. Cesko, Lutetium-177 Dotatate Therapy, Revolutionizing the Way Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors are Treated. *J. Nucl. Med.* 2020; 61(suppl 1): 3072
- [27]. A. Ferrer-Ugalde, S Sandoval, KR Pulagam, A Muñoz-Juan, A Laromaine, J Llop, G Tobias, R Núñez, Radiolabeled Cobaltabis(dicarbollide) Anion-Graphene Oxide Nanocomposites for In Vivo Bioimaging and Boron Delivery. *ACS Appl. Nano Mater.* 2021, 4, 1613-1625
- [28]. J. Praena, I. Porras, M. Sabaté-Gilarte et al., The $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ and $^{35}\text{Cl}(n,p)^{35}\text{S}$ reactions at *n_TOF-EAR2*: dosimetry in BNCT and astrophysics. CERN Document Server: CERN-INTC-2017-039/INTC-P-510, <https://cds.cern.ch/record/2266484> (2017)
- [29]. I. Porras, T. Wright, S. Bennett et al., Measurement of the $^{35}\text{Cl}(n,g)$ cross section at *n_TOF EAR1*. CERN Document Server: CERN-INTC-2018-010/INTC-P-541 <https://cds.cern.ch/record/2299695/> (2018).
- [30]. M. Pedrosa-Rivera, M.J. Ruiz-Magaña, I. Porras, J. Praena, P. Torres-Sánchez, M.P. Sabariego et al. Neutron radiobiology studies with a pure cold neutron beam. *Nuclear Instruments & Methods In Physics Research Section B* 462:24-31 (2020)
- [31]. M. Pedrosa-Rivera, J. Praena, I. Porras, M.P. Sabariego, U. Köster, M. Haertlein et al. Thermal Neutron Relative Biological Effectiveness Factors for Boron Neutron Capture Therapy from In Vitro Irradiations. *Cells* 9 (10): 2144 (2020). ■