

ESTUDIOS EXPERIMENTALES PARA OPTIMIZAR BNCT PARA TRATAR DISTINTAS PATOLOGÍAS

Verónica A. Trivillin^{1,2}, Marcela A. Garabalino¹, Andrea Monti Hughes¹, Emiliano C.C. Pozzi¹, Elisa M. Heber¹, Amanda E. Schwint^{1,2}

¹Gerencia de Área Aplicaciones de la Tecnología Nuclear, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

RESUMEN

La Captura Neutrónica en Boro (BNCT) es una terapia binaria que combina la administración de compuestos borados que se acumulan preferencialmente en el tumor y la irradiación externa con neutrones. La reacción de captura entre el ^{10}B y neutrones de baja energía genera partículas de alta transferencia lineal de energía, rango corto (5 a 10 micrómetros) y alta eficacia biológica relativa (RBE). Así, BNCT dañaría los tejidos tumorales sin producir daño significativo al tejido normal. Dado que los resultados de los ensayos clínicos son alentadores, pero pueden ser mejorados, surgió la necesidad de realizar estudios sistemáticos a nivel experimental que contribuyeran a comprender los distintos aspectos de la radiobiología de BNCT para optimizar su eficacia terapéutica, reducir su radiotoxicidad y explorar su posible aplicación a otras patologías.

Dentro del marco del proyecto multidisciplinario BNCT que impulsa la CNEA, nuestro grupo trabaja desde el año 2000 en distintos modelos animales con el objetivo de contribuir al conocimiento de BNCT para el tratamiento de distintas patologías. Destacamos las valiosas colaboraciones con grupos dentro y fuera de CNEA, nacionales e internacionales, que hacen posible nuestro trabajo.

Nuestros estudios en los modelos experimentales de cáncer y precáncer bucal en la bolsa de la mejilla del hámster, en modelos en rata de metástasis hepáticas y, más recientemente, de metástasis difusas en pulmón, y en un modelo de artritis reumatoidea en conejos, permitieron establecer la eficacia terapéutica de BNCT para estas patologías y diseñar nuevas estrategias de tratamiento que potencien el control de la patología, reduciendo la toxicidad. Si bien hemos demostrado el potencial terapéutico de diversos compuestos borados de nueva generación, nuestros estudios priorizan la optimización del uso de compuestos borados aprobados para su uso en humanos, buscando acortar la brecha entre la investigación y la aplicación clínica.

1. INTRODUCCION

La técnica de Captura Neutrónica en Boro (BNCT) aplica la tecnología nuclear al área biomédica. BNCT es una modalidad de tratamiento binario que combina la administración de compuestos borados que se acumulan selectivamente en el tumor y la irradiación externa con neutrones. El ^{10}B interactúa con neutrones de baja energía desencadenando una reacción de captura que da lugar a la formación de una partícula alfa (^4He) y un núcleo de ^7Li de alta transferencia lineal de energía (LET), rango corto (5 a 10 micrómetros) y alta eficacia biológica relativa (RBE) (Coderre y Morris, 1999). Esta modalidad terapéutica permitiría así dañar los tejidos tumorales sin producir daño significativo al tejido normal. Dado que se trata de una terapia basada en el "targeting" biológico mediante la incorporación selectiva de portadores de boro a las células blanco y no en un "targeting" conformacional, permite el

tratamiento de micrometástasis no detectables, células infiltrantes y focos precancerosos, con escaso daño al tejido circundante.

Los ensayos clínicos de BNCT realizados y/o en curso para el tratamiento de Glioblastoma Multiforme y Melanoma, y más recientemente, de cáncer de cabeza y cuello, metástasis hepáticas y tumores en pulmón, en EE.UU., Europa, Argentina, Taiwan y Japón empleando reactores nucleares como fuentes de neutrones han demostrado una ventaja terapéutica potencial para esta técnica (ej. Barth et al., 2012). Sin embargo, la eficacia terapéutica de BNCT puede ser optimizada. Algunos estudios traslacionales de BNCT han sido realizados por otros grupos empleando modelos *in vitro* y modelos tumorales en animales basados en la implantación de células tumorales en tejido sano (ej. Barth et al., 2005). Son muy escasos los grupos a nivel mundial que están en condiciones de realizar estudios de BNCT *in vivo*. La comunidad internacional reconoce la importancia y necesidad de realizar estudios radiobiológicos en modelos animales adecuados que permitan contribuir al conocimiento de la radiobiología de BNCT para optimizar su eficacia terapéutica y explorar su aplicación a nuevas patologías.

2. APORTES DE NUESTRO GRUPO DE TRABAJO

Nuestro trabajo de investigación se entronca dentro del proyecto multidisciplinario de BNCT como terapia para tumores que desarrolla la CNEA, orientado a realizar aportes en el campo de la investigación y del desarrollo tecnológico en el área de Salud y Radiobiología. El objetivo general de nuestro proyecto es realizar estudios experimentales en modelos animales orientados a optimizar la eficacia terapéutica de BNCT y reducir su toxicidad en tejidos limitantes de dosis, y explorar su aplicación a distintas patologías a nivel experimental. Se evalúan nuevas estrategias y protocolos de tratamiento, nuevos compuestos borados y protocolos de administración, nuevos "end-points" de seguimiento, y se analizan los mecanismos radiobiológicos involucrados en la respuesta de tumor y los tejidos limitantes de dosis. Se realizan estudios específicos orientados a la articulación del trabajo experimental con la aplicación clínica. Destacamos las valiosas colaboraciones con grupos dentro y fuera de CNEA, nacionales e internacionales, que hacen posible nuestro trabajo.

Nuestro grupo propuso una nueva aplicación de BNCT y demostró por primera vez la eficacia terapéutica de BNCT para tratar el cáncer bucal en un modelo experimental en la bolsa de la mejilla del hámster (Kreimann et al., 2001a, b), analizó nuevos protocolos de tratamiento y algunos aspectos del mecanismo de acción de BNCT. Asimismo, se evaluaron nuevos agentes portadores de boro y nuevos protocolos de administración, se ensayaron nuevos protocolos de tratamiento empleando compuestos borados aprobados para su uso en humanos, se exploró el potencial terapéutico de BNCT para inhibir el desarrollo de segundos tumores primarios a partir de tejido precanceroso en un modelo de precáncer bucal en hámster, y se demostró la factibilidad de tratar tumores espontáneos de cabeza y cuello en felinos domésticos con BNCT (por ejemplo Kreimann et al., 2003; Heber et al., 2004, 2006, 2007, 2010, 2012, 2014; Rao et al., 2004; Trivillin et al., 2004, 2006, 2008; Monti Hughes et al., 2009, 2011, 2013, 2015, Pozzi et al., 2009; Aromando et al., 2010; Molinari et al., 2011, 2012 a y b, 2015; Garabalino et al., 2013, 2014). Dada la importancia del desarrollo potencial de mucositis en el tejido precanceroso como efecto tóxico que limita la dosis que se puede administrar a tumor, hemos hecho estudios orientados a minimizar la incidencia de mucositis

severa en tejido precanceroso sin detrimento de la eficacia terapéutica. Se han ensayado distintas estrategias, entre ellas el uso de radioprotectores (Monti Hughes et al., ICNCT16 Finlandia 2014). Nuestros estudios iniciales en el modelo de hámster fueron los precursores de los ensayos clínicos de BNCT para tumores de cabeza y cuello en Japón (Kato et al., 2004) y más recientemente en Finlandia (Kankaanranta et al., 2012).

En el marco del más reciente interés internacional de evaluar el potencial de BNCT para tratar metástasis colorectales de hígado multifocales, bilobulares, no resecables quirúrgicamente (Zonta et al., 2006) estudiamos la potencial radiotoxicidad de BNCT en hígado sano a nivel experimental (Cardoso et al., 2007), realizamos estudios de biodistribución de compuestos borados y demostramos el potencial terapéutico de BNCT en un modelo experimental de metástasis hepáticas en ratas BDIX (Garabalino et al., 2011; Pozzi et al., 2012; Pozzi et al., 2013).

Más recientemente se propuso BNCT para el tratamiento de tumores difusos no resecables en pulmón. En este contexto, en un modelo experimental de metástasis difusa en pulmón de cáncer colorectal en ratas BDIX, realizamos estudios de biodistribución de los compuestos borados borofenilalanina (BPA) y decahidrodecaborato de sodio (GB-10) y la combinación de ambos compuestos (Trivillin et al., ARI 2014). Demostramos el efecto terapéutico de BNCT empleando el parámetro % de masa pulmonar/masa corporal como indicador de desarrollo tumoral (Trivillin et al., ICNCT16 Finlandia 2014), y parámetros complementarios macroscópicos e histológicos para robustecer la evaluación (Trivillin et al., AATN 2014). También se han iniciado estudios de sobrevida asociados a la medición de saturación de oxígeno en sangre.

Asimismo, se exploran nuevas aplicaciones de BNCT como el tratamiento de artritis reumatoidea (AR) con el objeto de dañar selectivamente la membrana sinovial patológica. La aplicación de BNCT al tratamiento de la AR (BNCS ó Boron Neutron Capture Synovectomy) ha sido investigada por Yanch et al. (1999) en conejos con resultados alentadores. La estructura y función de la membrana sinovial patológica favorecerían la incorporación selectiva de compuestos borados. No se habían realizado estudios sistemáticos que permitan estudiar la radiobiología, eficacia y potencial radiotoxicidad de BNCS. En colaboración con el LABOATEM de la Universidad Nacional de Rosario se realizó la puesta a punto del sistema de muestreo en un modelo de artritis inducida por antígeno (AIA) en conejos hembras *New Zealand* y se realizaron estudios de biodistribución de los compuestos borados BPA y GB-10 para determinar las concentraciones absolutas de boro en el tejido blanco y en los tejidos normales que se desea preservar (Trivillin et al., 2014). A partir de estos datos se pueden realizar los correspondientes cálculos dosimétricos para determinar el potencial terapéutico de un determinado protocolo de administración de compuesto/s borado/s. Se han iniciado los primeros estudios de BNCT en este modelo a baja dosis en el Reactor Nuclear RA-1.

Si bien parte de nuestro trabajo ha estado dedicado a evaluar el potencial terapéutico de compuestos borados de nueva generación tales como liposomas borados en colaboración con la Universidad de Missouri, EE.UU. (Heber et al., 2012, 2014), una gran proporción de nuestros estudios ha tenido como objetivo diseñar y evaluar estrategias para optimizar la biodistribución y microdistribución de los compuestos borados aprobados para su uso en humanos (BPA, GB-10 y BSH), buscando acortar la brecha entre la investigación y la aplicación clínica.

3. CONCLUSIONES

Los estudios radiobiológicos de BNCT ya realizados por nuestro grupo y estudios en curso permiten estudiar la radiobiología de BNCT, diseñar nuevos protocolos de tratamiento que optimizan la eficacia terapéutica de la técnica y reducen la toxicidad en tejidos limitantes de dosis, y explorar su potencial aplicación a nuevas patologías. Los experimentos están orientados a articular la investigación con la aplicación clínica. Los estudios dedicados a optimizar el uso de los compuestos borados ya aprobados para su uso en humanos favorecen la extrapolación a un escenario clínico. El reciente desarrollo de aceleradores como fuente de neutrones para BNCT favorecería la realización de nuevos ensayos clínicos y eventualmente, los ensayos clínicos randomizados, tan necesarios para establecer la ventaja terapéutica de BNCT para diversas patologías. Asimismo, el uso de aceleradores, aún incipiente, plantea a futuro la necesidad de realizar estudios radiobiológicos en modelos animales usando esta fuente de neutrones.

4. COLABORACIONES

- David W Nigg – Idaho National Lab, EE.UU.
- Frederick Hawthorne, Satish Jalisetgi y col. - University of Missouri, EE.UU.
- Saverio Altieri, Silva Bortolussi y col. – Università Pavia & INFN, Italia.
- ME Itoiz & RF Aromando – Facultad de Odontología, UBA.
- Departamentos de Química, Física, Instrumentación y Control, Reactores de Investigación y Producción, CNEA.
- Profesionales y técnicos de los reactores nucleares RA-1, RA-3 y RA-6, CNEA.
- Gisele Saint Martin y Agustina Portu – CNEA.
- Sara González, Gustavo Santa Cruz y col. - CNEA
- Lucas Colombo y Jorge E. Cardoso – Instituto de Oncología Angel H. Roffo.
- John Hopewell – Oxford University, Reino Unido.
- Sergio Ferraris, Juan Santa María y col. - Universidad Maimónides.
- Nahuel Olaiz y Guillermo Marshall – FCEyN, UBA.
- Sara Feldman y col. - LABOATEM, Universidad Nacional de Rosario.
- Vanina Medina y Diego Martinel Lamas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Financiación: CNEA, CONICET, ANPCyT, Argentina, y University of Missouri y Idaho National Lab (EE.UU.).

5. REFERENCIAS

Aromando R.F., Trivillin V.A., Heber E.M., Pozzi E., Schwint A.E., Itoiz M.E., "Early effect of boron neutron capture therapy mediated by boronophenylalanine (BPA-BNCT) on mast cells in premalignant tissue and tumors of the hamster cheek pouch", *Oral Oncol*, **46**(5):355-9, (2010).

Barth R.F., Coderre J.A., Vicente M.G., Blue T.E., "Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects", *Clin Cancer Res*, **11**(11):3987-4002, (2005).

Barth R.F., Vicente M.G., Harling O.K., Kiger 3rd W.S., Riley K.J., Binns P.J., Wagner F.M., Suzuki M., Aihara T., Kato I., Kawabata S., "Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer", *Radiat Oncol*, **7**(146):1-21 (2012).

Cardoso J.E., Trivillin V.A., Heber E.M., Nigg D.W., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Itoiz M.E., Bumashny E., Pozzi E., Schwint A.E., "Effect of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) on normal liver regeneration: towards a novel therapy for liver metastases", *Int J Radiat Biol*, **83**(10): 699-706, (2007).

Coderre J.A., Morris G.M., "The Radiation Biology of Boron Neutron Capture Therapy", *Radiat Res*, **151**(1):1-18, (1999).

Garabalino M.A., Monti Hughes A., Molinari A.J., Heber E.M., Pozzi E.C.C., Cardoso J.E., Colombo L.L., Nievas S., Nigg D.W., Aromando R.F., Itoiz M.E., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for the treatment of liver metastases: biodistribution studies of boron compounds in an experimental model", *Radiat Environ Biophys*, **50**: 199-207, (2011).

Garabalino M.A., Heber E.M., Monti Hughes A., González S.J., Molinari A.J., Pozzi E.C., Nievas S., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Bauer W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Biodistribution of sodium borocaptate (BSH) for boron neutron capture therapy (BNCT) in an oral cancer model", *Radiat Environ Biophys*, **52**(3):351-61, (2013).

Garabalino M.A., Heber E.M., Monti Hughes A., Pozzi E.C., Molinari A.J., Nigg D.W., Bauer W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron biodistribution for BNCT in the hamster cheek pouch oral cancer model: combined administration of BSH and BPA", *Appl Radiat Isot*, **88**:64-8, (2014).

Heber E., Trivillin V.A., Nigg D., Kreimann E.L., Itoiz M.E., Rebagliati R.J., Batistoni D., Schwint A.E., "Biodistribution of GB-10 (Na₂(¹⁰B)₁₀H₁₀ compound for boron neutron capture therapy (BNCT) in an experimental model of oral cancer in the hamster cheek pouch", *Arch Oral Biol*, **49**(4):313-24, (2004).

Heber E.M., Trivillin V.A., Nigg D.W., Itoiz M.E., Gonzalez B.N., Rebagliati R.J., Batistoni D., Kreimann E.L., Schwint A.E., "Homogeneous boron targeting of heterogeneous tumors for boron neutron capture therapy (BNCT): chemical analyses in the hamster cheek pouch oral cancer model", *Arch Oral Biol*, **51**(10):922-9, (2006).

Heber E.M., Aromando R.F., Trivillin V.A., Itoiz M.E., Nigg D.W., Kreimann E.L., Schwint A.E., "Therapeutic effect of boron neutron capture therapy (BNCT) on field cancerized tissue: inhibition of DNA synthesis and lag in the development of second primary tumors in precancerous tissue around treated tumors in DMBA-induced carcinogenesis in the hamster cheek pouch oral cancer model", *Arch Oral Biol*, **52**(3):273-9, (2007).

Heber E.M., Monti Hughes A., Pozzi E.C., Itoiz M.E., Aromando R.F., Molinari A.J., Garabalino M.A., Nigg D.W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Development of a model of

tissue with potentially malignant disorders (PMD) in the hamster cheek pouch to explore the long-term potential therapeutic and/or toxic effects of different therapeutic modalities", *Arch Oral Biol*, **55**(1):46-51 (2010).

Heber E.M., Kueffer P.J., Lee M.W. Jr., Hawthorne M.F., Garabalino M.A., Molinari A.J., Nigg D.W., Bauer W., Hughes A.M., Pozzi E.C., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron delivery with liposomes for boron neutron capture therapy (BNCT): biodistribution studies in an experimental model of oral cancer demonstrating therapeutic potential", *Radiat Environ Biophys*, **51**(2):195-204, (2012).

Heber E.M., Hawthorne M.F., Kueffer P.J., Garabalino M.A., Thorp S.I., Pozzi E.C., Monti Hughes A., Maitz C.A., Jalisatgi S.S., Nigg D.W., Curotto P., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy mediated by boron-rich liposomes for oral cancer in the hamster cheek pouch model", *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**(45):16077-81, (2014).

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): e67-75, (2012).

Kato I., Ono K., Sakurai Y., Ohmae M., Maruhashi A., Imahori Y., Kirihata M., Nakazawa M., Yura Y., "Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies", *Appl Radiat Isot*, **61**(5): 1069-73, (2004).

Kreimann E.L., Itoiz M.E., Dagrosa A., Garavaglia R., Farías S., Batistoni D., Schwint A.E., "The hamster cheek pouch as a model of oral cancer for boron neutron capture therapy studies: selective delivery of boron by boronophenylalanine", *Cancer Res*, **61**(24):8775-81, (2001a).

Kreimann E.L., Itoiz M.E., Longhino J., Blaumann H., Calzetta O., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy for the treatment of oral cancer in the hamster cheek pouch model", *Cancer Res*, **61**(24):8638-42, (2001b).

Kreimann E.L., Miura M., Itoiz M.E., Heber E., Garavaglia R.N., Batistoni D., Rebagliati R.J., Roberti M.J., Micca P.L., Coderre J.A., Schwint A.E., "Biodistribution of a carborane-containing porphyrin as a targeting agent for Boron Neutron Capture Therapy of oral cancer in the hamster cheek pouch", *Arch Oral Biol*, **48**(3):223-32, (2003).

Molinari A.J., Pozzi E.C., Monti Hughes A., Heber E.M., Garabalino M.A., Thorp S.I., Miller M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Quintana J., Santa Cruz G.A., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Sequential" boron neutron capture therapy (BNCT): a novel approach to BNCT for the treatment of oral cancer in the hamster cheek pouch model", *Radiat Res*, **175**(4): 463-72 (2011).

Molinari A.J., Pozzi E.C., Monti Hughes A., Heber E.M., Garabalino M.A., Thorp S.I., Miller M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Tumor blood vessel "normalization" improves the therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT) in experimental oral cancer", *Radiat Res*, **177**(1): 59-68, (2012a)

Molinari A.J., Aromando R.F., Itoiz M.E., Garabalino M.A., Monti Hughes A., Heber E.M., Pozzi E.C., Nigg D.W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Blood vessel normalization in the hamster oral cancer model for experimental cancer therapy studies", *Anticancer Res*, **32**(7): 2703-9, (2012b).

Molinari A.J., Thorp S.I., Portu A.M., Saint Martin G., Pozzi E.C., Heber E.M., Bortolussi S., Itoiz M.E., Aromando R.F., Monti Hughes A., Garabalino M.A., Altieri S., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Assessing advantages of sequential boron neutron capture therapy (BNCT) in an oral cancer model with normalized blood vessels", *Acta Oncol* **54**(1):99-106, (2015).

Monti Hughes A., Heber E.M., Pozzi E., Nigg D.W., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Nievas S.I., Aromando .RF., Itoiz M.E., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy (BNCT) inhibits tumor development from precancerous tissue: an experimental study that supports a potential new application of BNCT", *Appl Radiat Isot*, **67**(7-8 Suppl):S313-7, (2009).

Monti Hughes A., Pozzi E.C., Heber E.M., Thorp S., Miller M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Molinari A.J., Garabalino M.A., Nigg D.W., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an oral precancer model: therapeutic benefits and potential toxicity of a double application of BNCT with a six-week interval", *Oral Oncol*, **47**(11):1017-22, (2011).

Monti Hughes A.M., Pozzi E.C., Thorp S., Garabalino M.A., Farías R.O., González S.J., Heber E.M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Molinari A.J., Miller M., Nigg D.W., Curotto P., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy for oral precancer: proof of principle in an experimental animal model", *Oral Dis*, **19**(8):789-95, (2013).

Monti Hughes A., Pozzi E.C.C., Thorp S., Curotto P., Medina V.A., Martinel Lamas D.J., Rivera E.S., Garabalino M.A., Heber E.M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Trivillin V.A., Schwint A.E. Histamine reduces BNCT induced mucositis in precancerous tissue without affecting BPA biodistribution or long term inhibition of tumor development. *ICNCT 16th -International Congress on Neutron Capture Therapy*, Helsinki, Finlandia, 14-19 junio 2014.

Monti Hughes A., Aromando R.F., Pérez M.A., Schwint A.E., Itoiz M.E., "The hamster cheek pouch model for field cancerization studies", *Periodontol 2000*, **67**(1):292-311, (2015).

Pozzi E., Nigg D.W., Miller M., Thorp S.I., Heber E.M., Zarza L., Estryk G., Monti Hughes A., Molinari A.J., Garabalino M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Quintana J., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Dosimetry and radiobiology at the new RA-3 reactor boron neutron capture therapy (BNCT) facility: application to the treatment of experimental oral cancer", *Appl Radiat Isot*, **67** (7-8 Suppl):S309-12, (2009).

Pozzi E.C.C., Cardoso J.E., Colombo L.L., Thorp S.I., Monti Hughes A., Molinari A.J., Garabalino M.A., Heber E.M., Miller M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Quintana J., Trivillin V.A., Schwint A.E., "Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model", *Radiat Environ Biophys*, **51**(3):331-9, (2012).

Pozzi E.C., Trivillin V.A., Colombo L.L., Monti Hughes A., Thorp S.I., Cardoso J.E., Garabalino M.A., Molinari A.J., Heber E.M., Curotto P., Miller M., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis in an experimental model: dose-response at five-week follow-up based on retrospective dose assessment in individual rats", *Radiat Environ Biophys*, **52**(4):481-91, (2013).

Rao M., Trivillin V.A., Heber E.M., Cantarelli M.de L., Itoiz M.E., Nigg D.W., Rebagliati R.J., Batistoni D., Schwint A.E., "BNCT of 3 cases of spontaneous head and neck cancer in feline patients", *Appl Radiat Isot*, **61**(5):947-52, (2004).

Trivillin V.A., Heber E.M., Itoiz M.E., Nigg D., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Schwint A.E., "Radiobiology of BNCT mediated by GB-10 and GB-10+BPA in experimental oral cancer", *Appl Radiat Isot*, **61**(5):939-45, (2004).

Trivillin V.A., Heber E.M., Nigg D.W., Itoiz M.E., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Schwint A.E., "Therapeutic success of boron neutron capture therapy (BNCT) mediated by a chemically non-selective boron agent in an experimental model of oral cancer: a new paradigm in BNCT radiobiology", *Radiat Res*, **166**(2):387-96, (2006).

Trivillin V.A., Heber E.M., Rao M., Cantarelli M.A., Itoiz M.E., Nigg D.W., Calzetta O., Blaumann H., Longhino J., Schwint A.E., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for the treatment of spontaneous nasal planum squamous cell carcinoma in felines", *Radiat Environ Biophys*, **47**(1):147-55, (2008).

Trivillin V.A., Abramson D.B., Bumaguin G.E., Bruno L.J., Garabalino M.A., Monti Hughes A., Heber E.M., Feldman S., Schwint A.E., "Boron neutron capture synovectomy (BNCS) as a potential therapy for rheumatoid arthritis: boron biodistribution study in a model of antigen-induced arthritis in rabbits", *Appl Radiat Isot*, **53**(4):635-43, (2014).

Trivillin V.A., Serrano A., Garabalino M.A., Colombo L.L., Pozzi E.C.C., Monti Hughes A., Curotto P., Thorp S., Farías R.O., González S.J., Bortolussi S., Altieri S., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Schwint A.E., "Evaluación macro y microscópica del efecto terapéutico del BNCT en un modelo experimental de metástasis pulmonares de carcinoma de colon", *XLI Reunión Anual AATN 2014*, Buenos Aires-Argentina, 1-5 diciembre 2014.

Trivillin V.A., Garabalino M.A., Colombo L.L., Pozzi E.C.C., Monti Hughes A., Curotto P., Thorp S., Farías R.O., González S.J., Bortolussi S., Altieri S., Itoiz M.E., Aromando R.F., Nigg D.W., Schwint A.E., "BNCT in an experimental model of lung metastases in BDIX rats", *ICNCT 16th -International Congress on Neutron Capture Therapy*, Helsinki, Finlandia, 14-19 junio 2014.

Yanch J.C., Shortkroff S., Shefer R.E., Johnson S., Binello E., Griega D., Jones A.G., Young G., Vivieros C., Davison A., Sledge C., "Boron neutron capture synovectomy: treatment of rheumatoid arthritis based on the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ nuclear reaction", *Med Phys*, **26**(3) 364-75. (1999).

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

X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica
"Radioprotección: Nuevos Desafíos para un Mundo en Evolución"
Buenos Aires, 12 al 17 de abril, 2015
SOCIEDAD ARGENTINA DE RADIOPROTECCIÓN

lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases", *Journal of Physics: Conference Series* 2006, **41**: 484-95, (2006).