

# CONSIDERAÇÕES SOBRE A TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO

## Considerations on Boron Neutron Capture Therapy

---

Tarcisio Passos Ribeiro de Campos<sup>1</sup>

---

### Resumo

Este artigo descreve a técnica de radioterapia chamada “Boron Neutron Capture Therapy” (BNCT), isto é, Terapia de Captura de Nêutrons por Boro. Serão abordados conceitos básicos em BNCT, em particular como esta técnica tem sido usada na tentativa de combater glioblastoma multiforme. Uma breve revisão histórica dos estudos clínicos feitos nas décadas de 50 e 60 será apresentada, incluindo resultados recentes do Laboratório Nacional de Brookhaven - BNL e do Instituto Tecnológico de Massachusetts - MIT. A experiência japonesa na área será comentada. Atualmente, novos ensaios clínicos no MIT e BNL foram iniciados, tentando obter a cura para o glioblastoma multiforme e melanoma intracranial periférico. Dados radiobiológicos e protocolos clínicos usados na Fase I do MIT serão apresentados. Considerações de como BNCT poderá ser aplicado no Brasil serão traçadas. O artigo aponta para a possibilidade de utilização da braquiterapia via Cf-252 acoplada à técnica de terapia de captura de nêutrons – NCT como uma alternativa simples e barata de implementação de BNCT no país.

**Palavras-chave:** BNCT; radioterapia; glioblastoma multiforme; braquiterapia.

### Abstract

*This article reviews the radiotherapy technique called Boron Neutron Capture Therapy - BNCT. Herein, basic concepts in BNCT are addressed, particularly how BNCT has been used in the attempts of defeating multiform glioblastoma. The history of the BNCT trials in the 50's and 60's, including the previous trials at Brookhaven National Laboratory (BNL) and at the Massachusetts Institute of Technology (MIT) are presented. The Japanese experience in BNCT is discussed. Recently, clinical trials at the MIT and BNL have started, focusing multiform glioblastoma and peripheral and intracranial melanomas. Radiobiological and clinical data from Phase I trials on MIT are discussed. Considerations in how BNCT can be developed in Brazil are presented. It shows that Cf-252 Brachytherapy coupled with NCT may be a non-expensive, alternative way of addressing BNCT.*

**Key words:** BNCT; radiotherapy; multiform glioblastoma; brachytherapy.

---

*1- Professor do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia – Universidade Federal de Minas Gerais*

*Endereço para correspondência: Av. Contorno, 842/9º andar – Centro – 30110-060 – Belo Horizonte – MG. E-mail: campos@nuclear.ufmg.br*

## Introdução

A taxa de mortalidade devido ao câncer é de 20% nos países industriais. No Brasil, doenças infecciosas e outras doenças sociais reduzem a expectativa de vida. Nos Estados Unidos, 1500 vidas são perdidas diariamente devido ao câncer<sup>(1)</sup>. Sobrevida e preservação da qualidade de vida são questões importantes quando se opta por uma terapia. Infelizmente, há casos sem cura e muitos casos de recorrência<sup>(1, 2)</sup>. Todo tratamento de câncer tenta atingir as células cancerosas, que possuem o mesmo fenotipo das células do paciente, e preservar as células normais. A seletividade da droga química ou do processo de irradiação é diretamente proporcional ao sucesso do tratamento, subentendido pelo controle local do tumor.

O sucesso da cirurgia ou esterilização através de radiação muitas vezes não é alcançado para certos tipos de tumores malignos visto que estes: 1) não respondem à radiação de fótons, ou 2) não respondem adequadamente a um tratamento químico, ou 3) produzem rapidamente, ou 4) se localizam em regiões anatômicas delicadas, inatingíveis<sup>(3, 4)</sup>. Embora a cirurgia, quimioterapia, e tratamento de radiação sejam eficazes no tratamento de muitos tipos de tumores, uma nova alternativa terapêutica, como "Boron Neutron Capture Therapy" (BNCT), i.e., Terapia pela Captura de Nêutrons pelo Boro, pode trazer vantagens.

O glioblastoma multiforme, GBM, é um dos cânceres cuja sobrevida dos pacientes pode ser aumentada pela BNCT. As células gliais são o suporte dos neurônios do cérebro<sup>(4)</sup>. O GBM ataca as células gliais, componentes do tecido que suporta o sistema nervoso central. Essas células sofrem freqüentemente mitose e são susceptíveis a um acúmulo de danos e, conseqüentemente, há o surgimento de células cancerosas<sup>(5)</sup>. O GBM, depois de um diagnóstico positivo, tem sido altamente imprevisível. O GBM é considerado um neoplasma infiltrante e um tumor incontrolável, mas incapaz de promover metástases fora de cérebro<sup>(1)</sup>. GBM pode ser reduzido através de cirurgia e tratado por um feixe externo de raio-X, alcançando uma dose controle de aproximadamente 60 Gy administrada em frações diárias de 1.8 a

2.0 Gy, cinco dias por semana<sup>(1)</sup>. Ou, aplica-se radiação ampla no cérebro totalizando 30 Gy (20 frações de 1.5 Gy em dois campos opostos), mais 20 Gy no tumor dividido em dois campos opostos (10 frações de 2.0 Gy) com janela de 8x8 cm<sup>2</sup> <sup>(1)</sup>. Reincidência freqüentemente é observada depois de alguns meses de tratamento, bem como debilidade das funções cerebrais após radioterapia. A expectativa de vida para pacientes sem tratamento é de 3 meses<sup>(1)</sup>. Porém, um pequeno aumento na expectativa de vida fica próximo a um ano não necessariamente implicando em boas condições de qualidade de vida. Estes parecem ser os resultados esperados de um tratamento com radioterapia convencional para o GBM de grau elevado<sup>(1)</sup>.

## Revisão de Literatura

### 1. Conceitos básicos da BNCT

A terapia de captura de nêutrons pelo boro é considerada um tratamento binário - dois procedimentos, ocorrendo, em ambos, pequenos efeitos biológicos nas células normais<sup>(6, 7)</sup>. O primeiro procedimento inclui a prescrição de um composto químico a base de Boro-10, um isótopo não tóxico, não radioativo, com abundância isotópica de 20%. Na seqüência, o paciente é submetido à irradiação que utiliza um feixe externo colimado e filtrado de nêutrons em um espectro preferencialmente epitérmico - energias próximas a 2keV. A seletividade do composto de boro para a célula cancerosa é desejada. Entretanto, no estágio inicial do desenvolvimento de compostos para BNCT, a maior atividade metabólica do tumor em relação ao tecido adjacente e possivelmente o rompimento das condições fisiológicas de separação sangue-cérebro (no caso de tumores cerebrais) são os únicos fatores que possivelmente possam justificar o diferencial de 1:3 a 1:4 de captação dos compostos químicos. Este diferencial se refere a concentração no tecido sadio em relação ao tecido tumoral. Desta forma, os nêutrons epitérmicos penetram no tecido e são termalizados próximos as energias térmicas (0.0253 eV), produzindo poucos efeitos no tecido. Desta forma, os nêutrons térmicos

(classificados com  $E < 0.1\text{eV}$ ) induzem reações nucleares tipo  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ . Os produtos da reação são partículas pesadas altamente energéticas: uma partícula alfa ( $^4\text{He}$ ) com 1.47 MeV e o átomo de lítio ( $^7\text{Li}$ ) com 0.84 MeV, em recuo. A energia cinética das partículas é transferida em quase sua totalidade, i.e. 2.31MeV (94%), por colisões inelásticas e geram ionização e excitação dentro da célula cancerosa. O núcleo de  $^4\text{He}$ , com percurso máximo no tecido de 8.8mm, e o núcleo de  $^7\text{Li}$ , de 4.8mm, apresentam uma taxa média de transferência linear de energia, LET, de 196 e 162 keV/mm limitada genericamente a um diâmetro celular (<10mm). Um raio gama de 478 keV é produzido na desexcitação do núcleo  $^7\text{Li}^*$  (94%). Entretanto, 6% das reações transformam diretamente toda a energia de 2.79MeV em energia cinética, sem emissão de raios gama. Estas partículas pesadas, quando colidem com o núcleo, inativam e levam à apoptose igualmente células em mitose, ou fora da mitose, oxigenadas, ou não-oxigenadas. Parâmetros adequados para a BNCT são: 1)  $10^9$  átomos de Boro-10 intracelular; 2) 10 reações de captura de nêutron por célula; e 3) uma fluência de nêutrons térmicos de  $10^{13}$  n/cm<sup>2</sup> (6). Em termos de radiobiologia considera-se a eficiência biológica relativa, RBE, entre a irradiação por nêutrons e por raio-X de 200kV, de 3.8 para a reação com B-10 no tumor, de 1.35 no tecido sadio referente a outras reações(8), e de 3.2 para reações de espalhamento(6). A radiobiologia de BNCT é discutida em detalhes por Coderre(9).

Os compostos químicos BSH, sódio mercaptoundecahidro-closo-dodecaborano –  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , e BPA, boro-fenilalanina, tornaram a seletividade no tumor possível a níveis aceitáveis, razão tecido sadio-tumor de 1:4. Ambas não são tóxicas e têm sido testadas clinicamente.6 Reações de captura devem ocorrer nas células cancerosas que apresentam uma concentração intra e extra celular alta de Boro-10. Porém, nenhuma seletividade no núcleo celular ou em outras organelas foi observada para BSH e BPA. Outros compostos, que aqui mencionaremos apenas em siglas, BSSB, BOPP, VCDP, lipoproteínas modificadas e lipossomos com o agente de

boro incorporado, já foram testados in vitro e in vivo(7, 8, 9), mas não foram submetidos a ensaios clínicos.

## 2. Breve histórico da BNCT

A irradiação total do cérebro é desejável durante os estudos clínicos. A justificativa para este fato está nas seguintes considerações teóricas: 1) a BNCT é uma técnica de radioterapia que teoricamente pode derrotar as infiltrações que cirurgia não pode remover; 2) as metástases poderão ser teoricamente tratadas por BNCT, visto que a captação do boro se dá a nível celular, e a irradiação produz energia suficiente dentro da célula para eliminá-las.

A definição de um espectro de energia dos nêutrons incidentes adequado é essencial para o sucesso do tratamento. Os nêutrons devem ter penetração adequada e gerar baixa dose indesejável nas regiões sadias. Estudos mostram que nêutrons na faixa epitérmica, 0.5 eV – 10keV, produzem maior penetração(9). Por sua vez, nêutrons térmicos, de 0.01 a 0.1eV, produzem poucos efeitos radiobiológicos e penetram apenas alguns centímetros. Essas partículas são indesejáveis porque elas induzem dose na pele e não alcançam os tumores com profundidade superior a 4cm, mas são adequados para tumores superficiais.

A dose induzida pela BNCT é uma combinação complexa de vários efeitos no tecido, apresentando os seguintes componentes: 1) dose devida aos nêutrons térmicos -  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ ; 2) dose devida ao Boro-10 -  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ ; 3) dose devida aos nêutrons rápidos -  $\text{H}(n,n')\text{H}$ ,  $\text{O}(n,n')\text{O}$  e  $\text{C}(n,n')\text{C}$ , i.e. por reações de espalhamento elástico, ou simplesmente considerada dose devida aos nêutrons epitérmicos -  $\text{H}(n,n')\text{H}$ ; e, 4) dose devida aos raios gama induzida no tecido -  $\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ , i.e. por reações de captura radioativas. Existem também componentes provenientes da contaminação do feixe primário por raios gama oriundos do núcleo do reator, induzidos por nêutrons na estrutura do mesmo. Em particular, a contaminação do feixe gerado pelo irradiador é definida como sendo: os raios gama indesejáveis e nêutrons térmicos e rápidos fora da faixa

epitérmica preestabelecida. A dose de fundo do irradiador, i.e. "background", se soma com a dose induzida no tecido. Desta forma, pode-se afirmar que a remoção da contaminação é essencial para a qualidade do feixe.

### 3. Cronologia da BNCT

Chadwick, em 1932, descobriu a partícula dita nêutron, com massa de ~2000 vezes a massa do elétron e carga nula. Gordon L. Locker, biofísico do Instituto de Pesquisa Bartol em Swarthmore, Pensilvânia - USA, propôs o princípio da Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro em 1936<sup>(10)</sup>. Em 1951, W. H. Sweet demonstrou que o composto químico BORAX concentrava-se em células de tumores<sup>(5-7, 9)</sup>.

Foram feitos estudos clínicos na década de 50 no Hospital Geral de Massachusetts e no Laboratório Nacional de Brookhaven (BNL)<sup>(5, 7, 10)</sup>. Em resumo<sup>(5, 9-19)</sup>, entre 1951-1961, foram tratados 45 pacientes com BNCT sendo 10 no MIT. Infelizmente, a radiobiologia da reação de Boro-10 era desconhecida. Por exemplo, o valor do RBE para a reação de Boro-10 era fixa em 20, representando aproximadamente 8 vezes o valor real. O composto químico utilizado era BORAX que atingia uma relação de concentração no tumor e no sangue de 1:1, o que significava nenhuma seletividade no tumor. Uma concentração alta de Boro-10 no sangue dos pacientes deve ter produzido uma dose próxima a 100 Gy que pode ter destruído o endotélio capilar resultando inchaço e falha do sistema vascular no cérebro. A concentração de boro no sangue não era medida, mas calculada através de modelos empíricos. Os estudos clínicos falharam, não apresentando vantagem terapêutica. Na época, a BNCT foi associada a uma redução de sobrevida.

Uma segunda tentativa no BNL produziu dermatites de radiação intratáveis no escalpo, seguidas de ulceração<sup>(11)</sup>. Naquele tempo, no MIT, reflexão ou craniotomia do escalpo e crânio eram feitos antes da irradiação<sup>(8)</sup>. Este procedimento deve ter reduzido a dermatite e permitido que nêutrons térmicos, cuja energia média é de 0.025eV, penetrasse mais profundo no cérebro. Porém, a penetração

não era o bastante, e a dose na superfície era muito alta. Como resultado foi observada necrose em muitos pacientes. A última irradiação clínica por BNCT nos Estados Unidos foi em 1961<sup>(6, 10)</sup>.

Na década de 1960, Dr. Hiroshi Hatanaka voltou dos E.U.A. e começou uma série longa de estudos clínicos no Japão<sup>(12-14)</sup>. No Instituto de Pesquisa de Shionogi, o composto  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , identificado como BSH, foi sintetizado<sup>(6)</sup>. Doze horas antes de irradiação de nêutrons, um paciente recebia uma dose química prescrita de até 80mg/kg de BSH<sup>(15-17)</sup>. Uma concentração próxima de 26.3 ppm no tumor e de 10.2 ppm no sangue era obtida, i.e. uma relação de 1.69<sup>(16)</sup>. O BSH era aplicado pela artéria carótida alcançando uma razão seletiva de 1-3:1 no glioma. Em resumo<sup>(6, 7, 12-14)</sup>, primeiro o tumor era removido e, após uma semana, a BNCT era aplicada - o composto químico e irradiação. O espaço de tempo de uma semana era fixado para que o tecido cerebral se recuperasse da cirurgia. Uma craniotomia era executada antes da irradiação. Os pacientes eram tratados com nêutrons térmicos que só penetram até 4 cm no tecido. Uma técnica incomum de colocação de uma bola de "ping-pong" no cérebro impedia o leito do tumor de se colapsar e fechar a cavidade do tumor. A penetração espacial dos nêutrons térmicos aumentava devido ao vazio da esfera e se espalhava adequadamente no tecido. Até o presente momento, foram tratados mais de 140 pacientes com uma variedade de tumores cerebrais em diversos estágios. Destes, 50 com GBM grau III/IV estão incluídos, de acordo com a classificação RTOG. Os resultados aparentam ser promissores<sup>(21,22)</sup>. Para tumores superficiais, nos quais os nêutrons térmicos são muito efetivos, os pacientes com gliomas de grau III/IV obtiveram após 5 anos uma taxa de sobrevida de 60%, e após 10 anos uma taxa de sobrevida de 10%<sup>(21, 22)</sup>. Em contraste, a taxa de sobrevida de 5 anos para gliomas de grau III/IV tratados com terapia de fóton é apenas 2%. Esses resultados podem ser questionados e vistos com cautela, desde que nenhum procedimento estatístico bem controlado foi adotado e, talvez, na seleção de casos não se tenha tratado apenas GBM, mas também astrocitoma e outros tipos de tumores de

melhor prognóstico. Subgrupos de pacientes tratados com BNCT mostraram aumento de sobrevida relativa ao tratamento convencional<sup>(12,13)</sup>; entretanto, estes dados são difíceis de serem avaliados visto que tumores de grau II estão incluídos nestes grupos<sup>(9)</sup>. Recentemente, Hatanaka apresentou uma revisão no tempo de sobrevida média do grupo formado de 149 pacientes irradiados no Japão<sup>(12)</sup>. Em particular para GBM, a sobrevida foi de 640 dias; para astrocitoma anaplástico, a sobrevida foi de 1811 dias, e 1611 dias para astrocitoma de baixo grau. Entretanto, 6 pacientes (5 com glioblastoma) morreram dentro de 90 dias e 6 (1 com glioblastoma e 5 com astrocitoma de grau elevado) tiveram sobrevida superior a 10 anos.

Em 1988, o "New England Medical Center / Harvard" juntamente com o MIT criou um novo programa de estudos para BNCT com a meta de apoiar uma nova série de pesquisas clínicas<sup>(18)</sup>. Um feixe de nêutrons epitérmicos, 0.5eV-20keV, e BPA-frutose são as ferramentas destes novos estudos<sup>(23, 24)</sup>. Boro-fenilalanina, BPA, um aminoácido contendo um átomo de boro, foi sintetizado para tratar melanomas e aplicado também para GBM. BPA tem baixa toxicidade e alcança uma razão de concentração tumor-sangue de 3.5 a 4.0. O feixe de irradiação epitérmico tem boa penetração sendo capaz de passar pela pele e crânio e alcançar regiões profundas no cérebro. O processo de moderação produz um fluxo térmico máximo a uma aproximadamente de ~2.5cm de profundidade

no cérebro. A forma geométrica da distribuição espacial dos nêutrons térmicos no cérebro permite irradiação de tumores de até 6cm sem aplicação de procedimentos cirúrgicos<sup>(23, 24, 25)</sup>.

As tentativas clínicas na fase I envolvem escalonamento da dose máxima aplicada, avaliação da segurança no tratamento, definição de máxima toxicidade aceitável e estudo da farmo-cinetica do composto. Somente na Fase II é que novos protocolos serão fixados para derrotar a atividade do tumor. A Fase I procura encontrar os níveis de segurança e aceitabilidade; enquanto, a Fase II busca o nível de dose para controlar a doença<sup>(25, 26)</sup>.

Em resumo, duas instituições no EUA estão fazendo uso de um feixe de nêutrons epitérmicos para tratar pacientes. BNL iniciou suas tentativas clínicas em 1994, fazendo uso de um Reator Nuclear de Pesquisa modificado para aplicações médicas. O MIT também começou as tentativas clínicas em BNCT para melanoma cutâneo<sup>(26)</sup> e em 1996 para glioblastoma ou melanoma intracranial. Mais de 30 pacientes no MIT e 38 no BNL foram tratados até 1999. Ambos estão terminando a Fase I e começando Fase II. E, na Holanda, em Petten, estudos clínicos para tratamento de glioblastoma foram iniciados em 1997, sendo que cinco pacientes foram tratados<sup>(15)</sup>. Em resumo a tabela I reproduz alguns dados em relação a estes estudos clínicos.

Tabela I – Sumário de estudos clínicos atuais com BNCT

Sigla	Local	Ano início	Fase <sup>3</sup>	N. pacientes	Resultados <sup>1</sup> (TLT, SM)	Composto	Tumor Alvo <sup>2</sup>	Ref.
MIT	USA	1994	Fase I/II	30	-, 11 (?)	BPA-frutose	GBM, MP, MI	[26]
BNL	USA	1994	Fase I/II	39	31,13(GBM)	BPA-frutose	GBM	[33]
Kyoto	Japão	1968	Fase III (?)	149	-,20(GBM) -,58(AA) -,53(AB)	BSH	GBM, M, AA, AB	[14]
Petten	Holanda	1997	Fase I	6	BSH, BPA	GBM		[15]

1- Resultados: tempo médio livre de tumor (TLT) e sobrevida média do grupo (SM) em meses.

2- GBM = glioblastoma multiforme; MP = melanoma periférico; MI = melanoma intracranial; M = melanoma (localização não definida); AA = astrocitoma anaplástico; AB = astrocitoma de grau I/II.

3- Fase I = escalonamento de dose no tecido sadio, toxicidade da radiação e composto químico; Fase II = escalonamento de dose no tumor, dose controle; Fase III = estudo randômico aplicando dose controle do tumor e dose máxima tolerável no tecido sadio.

#### 4. Sobre os ensaios clínicos no MIT

Nesta seção serão descritas os ensaios clínicos feitos no MIT, com base nas referências bibliográficas 5-7, 11, 16-18, 20, 23, 24, 26 e também em comunicação pessoal com os investigadores do grupo de BNCT do MIT. Os estudos clínicos têm como alvo melanoma periférico e glioblastoma de grau elevado. A BNCT também foi testada em tumores secundários oriundos de metástasis de melanoma no Sistema Nervoso Central. As tentativas foram divididas em Fase I, II e III. A Fase I está sendo terminada e a Fase II está em processo. Na Fase I, as pesquisas estão buscando o valor de dose de tolerância máxima, DTM, do tecido normal. Para tal, um escalonamento de dose no tecido normal foi assumido sendo que em cada patamar de dose são selecionados três pacientes. DTM ainda não foi alcançado, e um valor de dose total de 1470 RBE-cGy foi aplicado no tecido normal com tolerância aceitável.

Nestas tentativas, nenhuma indicação de toxicidade dermal nem pigmentação aguda ou crônica para melanoma foi observada. Para glioblastoma, toxicidade neural, dermal, óssea ou outro dano em tecido normal também não foram constatados. Nenhuma toxicidade foi verificada quando aplicada a BNCT em uma fração única, porém não é conclusivo que o multi-fracionamento não possa ser empregado. Na verdade, o alto custo de uso do reator, as dificuldades administrativas de pessoal e materiais para muitas frações, o melhor conforto do paciente que se submete a uma única dose, e a falta de vantagem radiobiológica aparente justifica a fração única. Na prática, entretanto, dificuldades encontradas no controle dos parâmetros experimentais impõem quatro aplicações (duas diárias, a princípio) nos ensaios clínicos.

Em termos de toxicidade, estudos farmacológicos em ratos mostram toxicidade química para BPA de 5g/kg<sup>(17)</sup>. Este valor é 12 vezes maior que a dose química prescrita nas tentativas clínicas. Já estudos farmacocinéticos em ratos, com GMB ou melanoma, mostram: 1) uma relação de concentração de tumor/cérebro de 4-7:1 para dose prescrita de 138mg/kg de BPA; 2) concentração de sangue de 1-2mg/g; e 3)

concentração de tumor de 5-12mg/g<sup>(16, 17)</sup>. Em ratos, a toxicidade de dose absorvida foi observada no patamar mínimo de 1650 RBE-cGy para o sistema ocular, 2200 para o sistema gastrointestinal, e 1100 para o sistema neural<sup>(17)</sup>.

Nos estudos clínicos, a aplicação intravenosa de BPA-frutose é prescrita uma hora antes de irradiação. Monitoramento dos sinais vitais e análise da concentração do composto químico (BPA) no sangue são executadas a cada 15 minutos durante todo o período de irradiação. Esta análise é feita por ICP-AES "Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy" e/ou PGNA "Prompt Gamma Neutron Activation Analysis". A biópsia é executada quando se pede e quando é possível. Este procedimento é utilizado para avaliar a real concentração do composto no tumor ou tecido sadio. Durante a noite, após irradiação, o paciente é colocado sob observação, e no dia seguinte o paciente é liberado. O acompanhamento é feito à distância. O tempo de irradiação é variável dependendo do número de campos (1-2 ou 3 campos) e das condições clínicas do paciente. O tempo de irradiação é dividido em dois dias: um campo no primeiro dia, e um ou dois, na manhã seguinte. BPA-frutose é prescrita antes da irradiação, uma vez ao dia. O tempo de irradiação em cada campo varia, porém leva em média duas a três horas. Investigadores podem esperar que a BPA-frutose seja eliminada com o tempo durante período de irradiação. Isso sugere que uma alta taxa de dose é recomendável para que seja aplicada em um curto período onde a concentração de BPA no tumor seja máxima.

Nas pesquisas clínicas, 250mg/kg de BPA foram aplicados. Ultimamente, nos estudos clínicos este valor foi aumentado para 350mg/kg. A relação de tumor/cérebro assumida foi de 3.5:1. Porém, para uma prescrição mais alta do composto químico, é esperado um aumento da relação de concentrações para 4:1. O ganho terapêutico foi definido utilizando o histograma dose-volume HVD sendo a razão relativa entre o valor dose-volume mínimo no tumor para o valor dose-volume máximo no tecido normal. Em HVD, uma curva envelope é assumida envolvendo a curva de dose-volume do tecido

normal. Esta curva envelope foi obtida dos estudos em radioterapia por Raio-X convencional. Este envelope ajuda a preservar e limitar os estudos a um domínio que abarca as observações clínicas conhecidas. O ganho terapêutico em BNCT é avaliado em 4, o que significa por exemplo 26-41RBE-Gy no tumor para 11.70Gy DTM no tecido normal. Observe que valores entre 26-41 RBE-Gy estão na faixa de 25-30 Gy que é a faixa de dose controle para uma única fração obtida por Laramore em aplicações de nêutrons rápidas (14 MeV)<sup>(25)</sup>.

O alvo da BNCT no cérebro é o GBM, grau III ou superior, 6-7 cm de superfície. O termo ROI é definido aqui como a região de interesse caracterizada pelo volume ressecado aumentado em 2 cm aproximadamente. Durante irradiação, o DTM deve ser mantido o mínimo possível, inferior a 1470 RBE-cGy, e a dose máxima deve estar localizada no ROI. Na Fase III, espera-se aplicar no mínimo 40 RBE-Gy na região tumoral, em localização irrestrita, mantendo DTM perto de 15RBE-Gy.

## 5. Possibilidades de aplicação de BCNT no Brasil

Os custos da BNCT são altos. Por exemplo, a aplicação por paciente em um ensaio clínico chega a 10 mil dólares considerando o tempo de uso do reator e o custo do composto radiosensibilizador. A implementação desta técnica no Brasil pode tornar-se infrutífera considerando a alta tecnologia envolvida e o alto custo. Alternativas estão sendo estudadas na pós-graduação do Curso de Ciências e Técnicas Nucleares da Universidade Federal de Minas Gerais, desde 1994. Entre as possibilidades está a braquiterapia por Califórnio-252 acoplada a terapia de captura de nêutrons<sup>(27)</sup>. Um irradiador automatizado de braquiterapia para múltiplas fontes foi projetado e construído, fornecendo uma precisão de 0.4 mm de posicionamento em um percurso de 650 mm<sup>(31)</sup>. Uma fonte de Cf-252 foi adquirida para os estudos preliminares, com 1.2mm de diâmetro e 20 mm de comprimento. Esta microfona emite  $10^{(9)}$  nêutrons por segundo, com energia média de 2.3MeV, e  $\sim 10^{(10)}$  raios gama de fissão por segundo. A fonte exerce um duplo papel na

terapia: gera uma distribuição espacial de dose gama próxima ao Ir-192 e introduz uma forte componente de nêutrons que combate a radiorresistência dos tumores. A dose de nêutrons chega a ser cinco vezes superior a dose devido aos raios gama. Estudos têm sido feitos no sentido de acoplar esta técnica com a terapia de captura de nêutrons usando elementos absorvedores como o Boro (B-10), Gadolínio (Gd-155, Gd-157), Cádmio (Cd-113), Európio (Eu-153), Índio e Háfnio<sup>(28)</sup>. A braquiterapia via Cf-252 acoplado com BNCT pode gerar um acréscimo diferencial na dose na região tumoral de 20 a 30% relativo ao Boro com BPA, ou maior se um composto mais específico a nível celular for utilizado. A este componente, específico a nível celular, se soma a seletividade espacial obtida por um procedimento otimizado de movimentação da fonte, previsto em braquiterapia. A braquiterapia acoplada a NCT é de baixo custo e bastante viável. Estimativas preliminares mostram que o custo da aplicação do Cf-252 é inferior ao uso do Ir-192. No momento, estamos projetando uma sala médica para aplicação de braquiterapia via Cf-252. Estudos de viabilidade de aplicação da técnica em tumores de cabeça e pescoço estão sendo feitas – glândulas salivares, entre outros<sup>(29)</sup>. Para os estudos dosimétricos teórico e experimental, um fantoma de cabeça e pescoço com características químicas e nucleares equivalentes está sendo construído. Culturas de células estabelecidas das linhagens de tumores de glândulas salivares estão sendo preparadas. No presente momento, HeLa S3 (carcinoma de colo de útero) e MBMA 277 (carcinoma de mama) foram irradiadas por nêutrons rápidos e efeitos deletérios foram observados à baixa taxa de dose ( $< 3.8m$  RBE.Gy /hr)<sup>(30)</sup>.

Outra alternativa proposta consiste de uma unidade subcrítica constituída de moderador-filtros e carregada com fontes seladas discretas de nêutrons<sup>(32)</sup>. Um anel amplificador com uma carga de urânio enriquecido foi utilizado para ampliar a emissão de nêutrons. Este dispositivo de teleterapia tem um custo estimado em 200 mil dólares, é de fácil operação, pode ser colocado dentro de um hospital e é capaz de gerar um feixe em intensidade e espectro adequado para BNCT,

semelhante ao aplicado no MIT.

Por sua vez, os reatores de pesquisa no Brasil, no IPEN/CNEN (São Paulo) e no CDTN/CNEN (Belo Horizonte), podem, a princípio, ser modificados para gerar um feixe para BNCT. Entretanto, os custos podem ser elevados chegando a valores superiores a um milhão de dólares. Um projeto alternativo consiste em construir um extrator de nêutrons de fuga do reator IPR1 (Belo Horizonte - MG). O dispositivo, no formato de um cone oco, é colocado próximo à superfície do núcleo, dentro da piscina do reator. Estes nêutrons movem-se para uma esfera de água pesada ( $D_2O$ ), onde suas energias são reduzidas. Este dispositivo, envolvendo extrator, termalizador, colimador, filtros e mesmo uma placa amplificadora, pode converter nêutrons do reator em um feixe térmico externo adequado para a terapia de captura de nêutrons pelo boro, a ser aplicada em tumores superficiais, preferencialmente melanomas. Assim, pode-se repetir no país a experiência internacional em melanoma periférico e mesmo intracranial. Projetos envolvendo os reatores de pesquisa podem ser justificados pelo pouco uso atual destas instalações.

## Discussão

O conhecimento da farmacocinética do composto de boro e sua concentração nas células cancerosas em função do tempo são informações essenciais para o tratamento e para a avaliação da dose. Porém, a concentração de Boro-10 no sangue é o valor medido experimentalmente. Um valor teórico de concentração no tumor é assumido baseando-se em experiências obtidas em biópsias e pelo uso de modelos clássicos de cinética. Porém, pode-se observar que a taxa de captação claramente depende da idade do paciente e saúde do sistema urinário. Análises mostram que, durante os estudos clínicos, pacientes idosos com saúde debilitada puderam manter uma alta concentração de boro no sangue e no tumor, mais altas do que as dos mais jovens. Encontrar um melhor modo de avaliar a concentração de Boro-10 em células do tumor em função do tempo é um desafio.

Células cancerosas sofrem um processo de perda de diferenciação e se comportam quimicamente e biologicamente diferente de células normais da mesma linhagem. Células cancerosas não estão na mesma fase de transformação, e alguns estão em processos inativos. Um número pequeno de células cancerosas inativas parece ser responsável pela recorrência, às vezes, no leito do tumor ressecado, i.e. a área que tecnicamente recebe maior dose. Essas células cancerosas podem, agressivamente, produzir outro tumor, em um curto período de tempo após um paciente se tornar livre de tumor, até mesmo durante a recuperação de uma cirurgia de ressecção citológica prévia. Essas células não diferenciadas absorvem o boro em concentrações variadas, impossível, a princípio, de ser previsto. Independente do valor de concentração máximo alcançada no tumor, se alguma colônia de células inativas captar menos boro que um valor mínimo preestabelecido, a BNCT não eliminará todas as células cancerosas no tumor. Considerando que o tumor pode ser uma conseqüência de uma única célula alterada, recorrência poderá ser uma realidade e a cura completa pode não ser alcançada.

Considerações teóricas podem ser traçadas entre radioterapia estereotática e BNCT. A radioterapia estereotática é capaz de gerar uma dose alta no ROI, perto de 90-100 Gy, alcançando o controle da doença no cérebro<sup>(22)</sup>. A BNCT pode também alcançar esses valores no tumor, porém não está claro como manter a dose do tecido normal perto de 15 Gy mantendo uma concentração de 1:4 atingida por BPA. Considerando que o ganho terapêutico seja de 4, a dose no tumor será de 60 Gy. Este impasse pode ser resolvido com um fármaco novo, mais específico ao tumor que pode prover uma relação de tumor / tecido normal maior que 4:1. No tumor existe uma mistura de células normais e cancerosas, e a BNCT pode teoricamente reconhecê-las. A BNCT também reconhece metástases fora do ROI. Em contraste, o único objetivo em radioterapia estereotática é a região alvo - ROI.

O tempo médio para observação na progressão do tumor e sobrevida alcançada na fase I e II no BNL em um grupo de 38 pacientes com GBM grau III e IV foi de 31.6



semanas e 13 meses, respectivamente<sup>(29)</sup>. A dose mínima no tumor variou de 18 a 55 RBE-Gy. A sobrevida é comparável a do paciente tratado por teleterapia convencional. Possivelmente, resultados ainda não publicados do conjunto de pacientes tratados no MIT ficarão próximos a estes publicados do BNL. Devido ao procedimento de escalonamento de dose no tecido sadio e tumor, no grupo estão pacientes que foram tratados com baixo nível de dose no tumor restringida pela dose no tecido sadio. Estes resultados são distintos dos obtidos por Hatanaka,<sup>12</sup> que relata casos com mais de 10 anos de sobrevida. Possivelmente a dose no tumor do grupo de pacientes do BNL não atingiu o limite de dose controle da doença. O aumento da dose no tumor depende de uma maior seletividade do composto de Boro e de um fluxo mais intenso.

No MIT está sendo construído um conversor de nêutrons epitérmico que gera um fluxo epitérmico de  $10^{10}$  n/cm<sup>2</sup>.seg com um campo 20x20 cm. Este fluxo é cem vezes superior ao utilizado nos experimentos da Fase I e II. Com certeza, a dose no tumor poderá atingir valores superiores a 55 RBE-Gy. Entretanto, não está claro como será mantida a dose no tecido sadio em torno de 15 RBE-Gy. A princípio, a redução de dose no tecido sadio só pode ser atingida com um composto mais seletivo que BPA ou BSH.

## Conclusão

Apesar dos estudos clínicos terem apresentado alguns resultados encorajadores, talvez o GBM não seja o alvo 'ideal' para a BNCT por questões radiobiológicas e clínicas. Teoricamente, a BNCT pode ser aplicada a tumores, como astrocitoma, meningioma, oligodendroglioma, tumores de cabeça e pescoço, cânceres de pele, tumores de glândula salivares, câncer de próstata, entre outros. BPA-frutose ou BSH podem também não ser as drogas ideais para se concentrar Boro-10 nesses tumores. Estudos *in vitro* têm sido iniciados para avaliar estas possibilidades.

Contrapondo o alto custo e sofisticada tecnologia até então desenvolvida, a técnica de braquiterapia via Cf-252 acoplada com BNCT pode se tornar atrativa no país no

sentido de repetir o conceito de seletividade a nível celular e prover a otimização espacial das doses via Braquiterapia. Esta tecnologia é acessível e de baixo custo e pode ser facilmente incorporada aos centros oncológicos do país.

## Agradecimentos

O autor agradece a Fundação de Pesquisa do Estado de Minas Gerais pelo apoio financeiro, a CAPES e FULBRIGHT pela bolsa de pós-doutoramento relativo a posição de pesquisador visitante no MIT em 1998. Agradeço o Dr. Otto Harling, Paul M Busse, e Robert G. Zamenhof pelo conhecimento compartilhado.

## Referências Bibliográficas

1. PEREZ, C. A.; BRADLE, L. W. Principles and Practice of Radiation Oncology, 3<sup>th</sup> ed., Lippincott - Raven, 1997.
2. MAUCH, P.; LOEFFLER, J. eds. Radiation oncology technology and biology. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994.
3. HALL, E.J. Radiobiology for the radiologist, 4<sup>th</sup> ed., J.B. Lippincott, 1993.
4. MARTINEZ, C.G. Orton; MOULD, R.F. eds. Brachytherapy HDR and LDR, proceedings brachytherapy meeting remote afterloading. Michigan, 1990.
5. ROGUS, R. D. Design and dosimetry of epithermal neutron beams for clinical trials of boron neutron capture therapy at MITR reactor,. (Thesis). MIT, Massachusetts, 1994.
6. STATKIN, D.N. A history of Boron neutron capture therapy of brain tumors. Brain, 1991; 114:1609-1629.
7. BARTH, R.F.; SOLOWAY, A.H.; FAIRCHIELD, R.G. Boron neutron capture therapy for cancer. Sci Amer, 1990; 100-107.
8. CODERRE J. Derivation of relative biological effectiveness for the high-LET radiation produced during boron neutron capture irradiation of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. Intl J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27: 1121-1129.
9. CODERRE, J.A.; MORRIS, G.M. The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiation Research, 1999; 151: 1-10.

10. LOCHER, G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol*, 1936; 36: 1-13.
11. ASBURY A.K.; OJEMAN, R.G.; NIELSEN, S. L.; SWEET, W.H. Neutropathologic study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by Boron-10 slow neutron capture therapy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1972; 31: 278-303.
12. HATANAKA, H.; NAKAGAWA, Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent Boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 1861-1866.
13. HATANAKA, H. Clinical experience of Boron-neutron capture therapy for gliomas: a comparison with conventional chemo-immunoradiotherapy. In: \_\_\_\_\_. *Boron-Neutron Capture Therapy for Tumors*. Niigata: Nishimura, 1986; 349-379.
14. NAKAGAWA, Y.; HATANAKA, H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies. *J Neur Oncol*, 1997; 33: (1-2) 105-115.
15. HIDEGHETY, K.; SAUERWEIN, W.; HASELSBERGER, K. ET AL. *Strahlentherapie und onkologie*, 1999; 175: 111-114, Supplement.
16. NGUYEN, T. Subcellular Distribution and microdosimetry studies for BNCT. (Thesis). MIT, 1991.
17. GUIDO, R. S. H. High resolution alpha track autoradiography and biological studies of boron neutron capture therapy. (Thesis). MIT, 1991.
18. ZAMENHOF, R.G.; SOLARES, G.R.; KIGER III, W.S. et al. Clinical treatment planning of subjects undergoing boron neutron capture therapy. In: Larsson, B. ed. *Advances in neutron capture therapy*. 1997. v. 2.
19. FAN, L.E. NCT with B in treatment of glioblastoma multiforme. *Am J Roentgenology*, 1954; 71, 279-293.
20. SLATKIN, D. H.; A history of boron neutron capture therapy of brain tumors: postulation of a brain radiation dose tolerance limit. *Brain*, 1991; 114. 1609-1629.
21. UJENO, Y. Clinical experience of BNCT for brain and skin tumors at Kyoto University reactor, in progress in neutron capture therapy for cancer. New York: Plenum Press, 1992.
22. MISHIMA Y. Advances in the control of human cutaneous primary and metastatic melanoma by thermal N. capture therapy, in *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*. New York: 1992.
23. HARLING O.K.; ROBERTS, K.A.; MOULIN, D. J.; ROGUS, R. D. Head phantoms for neutron capture therapy. *Med Phys*, 1997; 22,579-583.
24. KATZ, D. Treatment planning for boro neutron capture therapy at the New England Medical Center. (Thesis) MIT, Massachusetts. 1996.
25. CHADHA et al. Brookhaven experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40: 829-834.
26. MADOC-JONES, H.; ZAMENHOF, R.; SOLARES, G. A phase-I dose escalation trial of boro neutron capture therapy for subjects with metastatic subcutaneous melanoma of the extremities. In: Mishima, Y. ed. *Cancer Neutron Capture Therapy*. New York: Plenum Press, 1996; 707-716.
27. CHAVES, I.F.; CAMPOS, T.P.R. Avaliação da dose em braquiterapia acoplada à terapia por captura de nêutron por Boro. 1996; 42:151-160.
28. CAMPOS, T.P.R. et. al. Sobre a braquiterapia no tratamento do câncer. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 5., 1999. Anais...
29. ANDRADE, L.M.; CAMPOS, T.P.R. – Viabilidade da braquiterapia via Cf252 para tratamento de tumores de glândulas salivares. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 5., 2000. Anais...
30. MELO, B.M., CAMPOS, T.P.R. Determinação da curva de sobrevivência de células irradiadas com nêutrons a baixa taxa de dose. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 5., 2000. Anais...
31. DAMASO, R.S.; CAMPOS, T.P.R. Desenvolvimento tecnológico em braquiterapia. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 5., 2000. Anais...
32. CAMPOS, T.P.R. ANDRADE, A.P. A neutron irradiator applied to cancer treatment, In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES. 5., 2000. Anais...
33. CHANANA, A.D.; CAPALA, J., CHADHA, M. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies. *Neurosurgery*, 1999; 44(6): 1182-1192.