

Avaliação da dose em braquiterapia acoplada à terapia por captura de nêutron por boro

Dosage evaluation in brachytherapy coupled to boron neutron capturing therapy

Iara F. Chaves, MS¹, Tarcísio P.R. Campos, PhD²

Resumo

Este trabalho descreve uma nova técnica radioterapêutica baseada no acoplamento de dois métodos distintos: a braquiterapia, proporcionada pela emissão de nêutrons e raios gama de fontes mistas discretas colocadas em regiões intracavitárias do paciente, e a captura neutrônica por boro (BNCT). Com o objetivo de estudar a "performance" do tratamento acoplado, avaliações computacionais são propostas para quantificar as doses absorvidas. Análises de possíveis fontes geradoras de nêutrons, a saber: fontes mistas discretas, reatores nucleares, aceleradores lineares tipo LINAC e dispositivos de nêutrons frios, são apresentadas com o intuito de verificar a viabilidade técnica de instalação e uso da terapia de nêutrons em hospitais.

Palavras-chaves: radioterapia; braquiterapia; BNCT

Abstract

This paper introduces a new technique for radiotherapy based on the coupling of two distinct methods: the brachytherapy provided by discrete sources of neutrons and photons placed in intracavitary regions of patient, and the Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). With the goal of studying the performance of the coupled treatment, computational evaluations are proposed to quantify the absorbed dosages. Analysis of possible neutrons sources, such as discret neutron sources, nuclear reator, linear acelerators - LINACs, and special devices for cold neutrons are presented in order to verify the feasibility of the instalation of neutron generators in hospitals.

Key words: radiotherapy; brachytherapy; BNCT

Introdução

Em 1936, Locher sugeriu o uso da reação de captura $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ para tratamento de câncer⁽¹⁾. A idéia consiste em introduzir boro nas células tumorais e irradiar o tecido com nêutrons térmicos, caracterizando o tratamento pela captura por boro (BNCT). O isótopo ^{10}B possui elevada seção de choque para absorção de nêutrons térmicos, 3840 barns, onde na reação de captura são liberadas duas partículas de alta transferência li-

near de energia (LET). Em 97% das reações é liberada a partícula α com uma energia de 1,47 MeV e o íon ^7Li com 0,84 MeV. Essas partículas colidem com a célula depositando suas energias nas estruturas moleculares do tecido resultando em danificação, morte celular ou diminuição da reprodução celular na região tumoral. Considerando o curto alcance das partículas α e ^7Li , cerca de 5 μm e 10 μm , respectivamente, e o diâmetro da célula de aproximadamente 10

μm , conclui-se que os efeitos destrutivos dos produtos da reação $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ficam limitados às vizinhanças imediatas do local onde ocorre a reação minimizando o efeito nas células normais adjacentes ao tecido cancerígeno. Através da ingestão pelo paciente ou aplicação localizada de compostos orgânicos específicos, tais como o p-borofenilalanina (BPA) e borosulfidril (BSH)⁽²⁾, o ^{10}B é concentrado preferencialmente no tumor com o auxílio do próprio metabolismo celular da região tumoral.

Os nêutrons requeridos para BNCT podem ser fornecidos por fontes discretas de nêutrons, como por exemplo $^{241}\text{Am-Be}$ e ^{252}Cf . Estas fontes são engenhosamente posicionadas internamente nas regiões intracavitárias à curta distância do tumor, caracterizando assim o tratamento por braquiterapia. As fontes poderão se no interior dessas regiões afim de maximizar a dose depositada no tumor a ser tratado, minimizando a dose recebida nos tecidos saudáveis, permitindo um ajuste das curvas de isodose que tomam o volume do órgão atingido pelo tumor.

A nova proposta de tratamento consiste no acoplamento das duas técnicas: BNCT e braquiterapia por fontes mistas pontuais. O princípio reside no fato de que nêutrons rápidos, emitidos por fontes discretas próximas ao tumor, serão moderados no tecido por reações de espalhamento elástico, $^1\text{H}(n, n')^1\text{H}$, depositando parte de sua energia no meio até atingir as energias térmicas. Em equilíbrio térmico com o tecido, os nêutrons vêm reagir abundantemente com o ^{10}B , concentrado nas regiões tumorais, através da reação $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$. Outras reações de captura podem ocorrer no tecido, tais como: $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ e $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$, sendo que as partículas secundárias produzidas nessas reações depositarão suas energias no tecido de forma indiscriminada. As fontes discretas de nêutrons são mistas e também geram raios gama que devem ser levados em consideração no cálculo da dose total absorvida.

A avaliação das doses absorvidas pelo tecido irradiado depende do fluxo e do tipo de interação das partículas no meio. O fluxo dos nêutrons dentro e fora da célula, e as taxas de colisões com os átomos constituintes da

célula, são incorporados na equação de transporte de Boltzmann. A avaliação dessa equação em meios heterogêneos é extremamente complexa. Métodos estocásticos de elevado tempo computacional, como o código de Monte Carlo, são indicados para determinar a distribuição de dose no tecido⁽³⁾. Entretanto, de forma simplificada, o transporte das partículas no meio pode ser avaliado através da teoria da difusão de nêutrons, oriunda de simplificações da equação de transporte. Optamos pelo cálculo simplificado para gerar dados preliminares da dose absorvida no tumor e regiões adjacentes em situações clínicas simuladas, onde esses dados são usados na análise da "performance" do tratamento acoplado.

O presente trabalho visa atestar a viabilidade do acoplamento das técnicas BNCT e braquiterapia por fontes discretas de nêutrons, considerando casos clínicos hipotéticos, sendo realizada uma avaliação computacional rápida da distribuição de doses nos tecidos tumoral e sadio.

Nêutrons para a terapia oncológica

Esta seção demonstra as vantagens e desvantagens de algumas formas de geração de nêutrons e suas perspectivas de uso em radioterapia. Essencialmente serão descritos aspectos técnicos das fontes mistas discretas, aceleradores lineares, reatores nucleares, e dispositivos especiais de nêutrons frios.

Fontes mistas discretas de nêutrons. Fontes mistas discretas são viáveis de serem utilizadas em braquiterapia intracavitária ou intersticial devido a possibilidade de serem fabricadas em dimensões reduzidas (cápsulas de 7 a 8 mm de diâmetro e 1 a 3 cm de comprimento ou sementes com 0,8 mm de diâmetro e 6 mm de comprimento já existem comercialmente), além de serem facilmente manipuladas e posicionadas no interior do paciente. A idéia de braquiterapia por nêutrons foi postulada por Schlea em 1965, e desde então a irradiação de tumores com nêutrons por fontes discretas vem aumentando de importância⁽⁴⁾, especialmente em casos de tumores radioresistentes a terapia com gama.

Em 1965, foi sugerido que o isótopo radioativo de fissão espontânea, ^{252}Cf , um emis-

sor de nêutrons rápidos e gama, pudesse ser usado como uma alternativa para a radioterapia ao invés do rádio⁽⁵⁾. O Califórnio pode ser fabricado com emissões de 10^6 n/s a 10^9 n/s, abrangendo valores adequados para tratamentos com alta taxa de dose (HDR). Além das fontes por fissão espontânea, fontes de nêutrons, como $^{241}\text{Am-Be}$, $^{241}\text{Am-B}$, $^{241}\text{Am-F}$, $^{210}\text{Po-Be}$, $^{239}\text{Pu-Be}$ e $^{242}\text{Cm-Be}$, são fabricadas baseadas em reações de bombardeamento de elementos leves (Be, F, Li ou B) por partículas alfa emitidas por Am, Po, ou Pu, entre outros. Estas fontes são de baixo custo em comparação com as fontes de fissão espontânea, e podem ser fabricadas com uma taxa de emissão de nêutrons na ordem de 10^6 n/s em dimensões adequadas para braquiterapia, viabilizando o tratamento com baixa taxa de dose (LDR). Através do movimento da fonte na região intracavitária, próximo ao tumor, é possível realizar a otimização das doses baseada na variação do tempo de exposição e na posição relativa da fonte, garantindo maior deposição da energia na região tumoral e minimizando as doses recebidas nas regiões normais adjacentes.

As principais características que garantem a viabilidade da utilização de fontes discretas em hospitais é a portabilidade, baixo custo, e adequação de suas dimensões e intensidades necessárias para o tratamento com HDR e LDR.

Aceleradores lineares. Tentativas clínicas com nêutrons foram iniciadas em 1938, na Universidade da Califórnia, por Stone, usando um dos ciclotrons originais (aceleradores lineares) adaptados para o tratamento de pacientes⁽⁶⁾. Na época, foram observados efeitos clínicos tardios não desejados no tecido normal, justificados pela seleção inadequada de pacientes com tumores em estágios avançados e pela tecnologia primitiva disponível, ou seja, máquinas com limitação vertical e horizontal da direção de incidência do feixe de nêutrons sobre o paciente. Novas tentativas estão sendo feitas atualmente com equipamentos mais avançados, gerando melhores distribuições da dose e com isso obtendo resultados promissores com pequena incidência de efeitos indesejáveis no tecido sadio⁽⁷⁾.

Os nêutrons requeridos para o tratamento de tumores através da técnica BNCT também podem ser produzidos em aceleradores de partículas, baseado no conceito de teleterapia. Os feixes de nêutrons epidérmicos fornecidos pelos aceleradores lineares (LINACs) são termalizados no tecido e promovem um fluxo térmico adequado no tumor.

Os alvos comumente utilizados nos LINACs são hidrogênio, carbono, lítio, e berílio, que sofrem colisão com partículas leves aceleradas, como o próton e o dêuteron. Como exemplo, através das reações nucleares $^2\text{H(d,n)}^3\text{He}$, $^3\text{H(p,n)}^3\text{He}$, $^3\text{H(d,n)}^4\text{He}$, $^{12}\text{C(d,n)}^{13}\text{N}$, $^7\text{Li(p,n)}^7\text{Be}$ e $^9\text{Be(d,n)}^{10}\text{B}$, são produzidos feixes de nêutrons de baixa energia (~centenas de KeV).

Há a necessidade da utilização de colimadores para os feixes de nêutrons afim de adequar suas energias ao tratamento por BNCT onde deve-se levar em consideração a profundidade do tumor. Os aceleradores gastam alta energia e possuem custo elevado de fabricação, instalação e operação em comparação com as fontes discretas de nêutrons. Por sua vez, o espectro de energia dos nêutrons se encontra na região epitérmica, menos energética do que a dos nêutrons gerados por fontes discretas baseadas em fissão espontânea, visto as diversas possibilidades de reações nucleares com os alvos.

Reatores nucleares. Um reator nuclear para aplicações médicas, com ênfase no tratamento de tumores por captura de nêutrons, deve prever dois portos de irradiação acoplados à saída do núcleo do reator: um que apresente um espectro predominantemente térmico para o tratamento de tumores superficiais, e outro que possua um espectro basicamente epitérmico para tratamento de tumores profundos.

Filtros especiais para a obtenção de feixes térmicos e epitérmicos devem ser utilizados, tais como: (i) água pesada, alumínio ou enxofre para remover os nêutrons rápidos; (ii) chumbo ou bismuto para blindagem gama; (iii) cádmio ou fluoreto de lítio para filtrar os nêutrons térmicos.

Tratamentos de pacientes baseados na técnica BNCT com feixes de nêutrons térmicos

cos e epitérmicos obtidos em reatores nucleares têm alcançado resultados bastante positivos⁽⁸⁾. Para o tratamento, os pacientes se dirigem ao centro nuclear onde se encontram as instalações contendo o reator, sendo que a sala médica contendo a saída do porto de irradiação é apropriada para receber o paciente.

A utilização de reatores para obtenção de feixes de nêutrons para BNCT permite o tratamento por teleterapia. Em situações como esta são requeridos colimadores e filtros especiais. Em geral, o uso de reatores nucleares, mesmo aqueles especialmente projetados para aplicações médicas, envolve alta tecnologia implicando em elevados custos.

Fontes de nêutrons frios. Nêutrons frios, i.e., nêutrons com energias abaixo às energias térmicas de 0,025eV, são mais facilmente colimados, guiados, focalizados e filtrados do que nêutrons térmicos. Uma outra vantagem é que seções de choque para reações com nêutrons são oito vezes maiores para nêutrons frios correspondendo a temperatura do hélio líquido do que para nêutrons a temperatura ambiente⁽⁹⁾. A distância percorrida pelos nêutrons frios é inversamente proporcional a sua seção de choque, como esta é oito vezes superior a dos nêutrons na temperatura ambiente, a penetração no tecido é mínima resultando em limitação para aplicações em cânceres de língua, de pele ou àqueles expostos cirurgicamente. Um irradiador de nêutrons frios inclui basicamente fontes de nêutrons isotrópicas (²⁵²Cf ou ²⁴¹Am-Be, entre outras), material moderador (hidrogênio líquido), e refrigerante (criorefrigerador, nitrogênio líquido, hélio líquido). A fonte de nêutrons é circundada por um reservatório, contendo o moderador refrigerado a temperaturas criogênicas, que dá acesso ao porto de irradiação.

Custo e segurança são considerações importantes. Um estudo do custo de um sistema do tipo proposto foi estimado em cerca de U\$ 50.000 acima do custo da fonte de ²⁵²Cf somente. Um pequeno reator demanda elevado custo, é difícil para ser licenciado, complicado para operar, mais arriscado e não é transportável. Uma análise de segurança indica que todos

os componentes do sistema podem ser selados para eliminar a possibilidade de acidentes. A inconveniência de um irradiador de nêutrons frios é sua restrição a tipos superficiais de câncer. Teoricamente, estes dispositivos produzem baixo fluxo de nêutrons visto que estes seriam perdidos durante um longo processo de termalização, tornando-se limitado para o tratamento com HDR.

Análise geral. Os nêutrons para o tratamento por BNCT podem ser fornecidos por fontes discretas, reatores, aceleradores de partículas, ou dispositivos de nêutrons frios conforme discutido anteriormente. O tratamento acoplado proposto é baseado no uso de fontes discretas mistas. A escolha por fontes discretas levou em consideração o baixo custo, viabilidade, portabilidade, e condições de geometria e intensidade plausíveis para tratamentos com HDR e LDR.

Avaliação das doses no tratamento

A avaliação de dose em terapia com nêutrons é bastante complexa em comparação com a terapia por fótons, devido ao fato de que as várias componentes da dose total devem ser avaliadas separadamente. Antes de precisar a dose, é necessário saber a distribuição espacial dos nêutrons, ou seja, a dependência da densidade de nêutrons em relação à posição. Este problema a princípio pode ser tratado de forma simplificada através da teoria da difusão. Introduziremos nesta seção as formulações simplificadas utilizadas na avaliação da dose no estudo dos casos clínicos hipotéticos.

A avaliação das doses (energia depositada internamente por unidade de massa) depende do fluxo dos nêutrons dentro e fora da célula, que é incorporado na equação de transporte de Boltzmann⁽⁹⁾.

A resolução da equação de Boltzmann em meios heterogêneos é extremamente complexa. De forma aproximada, a teoria da difusão das partículas pode fornecer uma solução aproximada considerando as energias das partículas no meio constantes⁽⁹⁾:

$$-D\nabla^2 \phi(x, y) + \sum_a \phi(x, y) = S(x, y) \quad (1)$$

Neste trabalho, o fluxo devido a uma fonte pontual é avaliado por difusão, e integrado levando em consideração a forma geométrica da fonte (linear finita) admitindo-se o meio espalhador infinito. A Figura 1 ilustra a posição da fonte em relação ao ponto (x,y) onde se avalia o fluxo nas condições descritas.

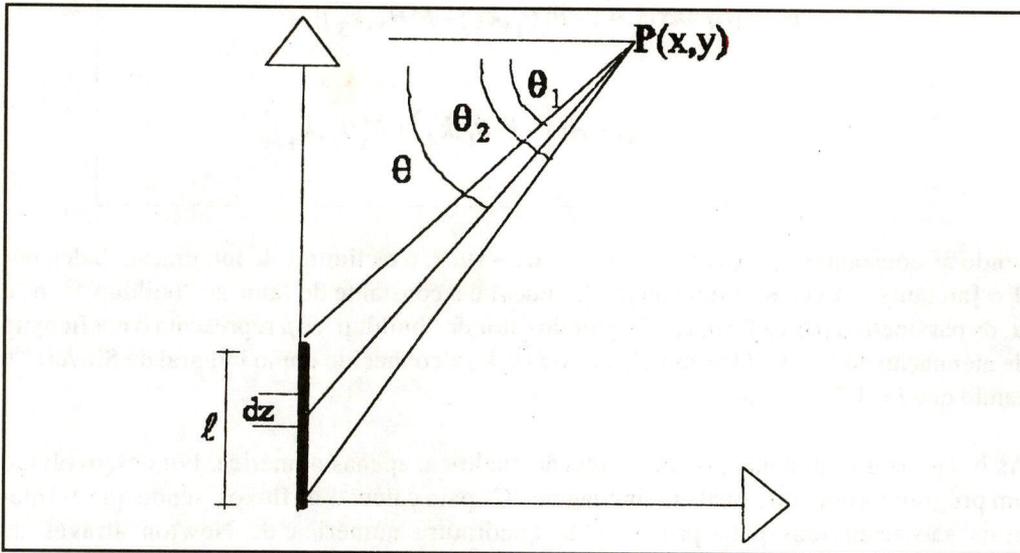


Figura 1 - Ilustração da posição da fonte de dimensão linear de l cm em relação ao ponto P de cálculo do fluxo, onde estão sendo mostrados os ângulos limites de integração.

Para a determinação da distribuição de nêutrons no espaço através da equação de difusão em termos da configuração geométrica do meio, foram feitas as seguintes considerações: i) fonte linear com espalhamento isotrópico; ii) meio infinito homogêneo; iii) existência de fracas absorções no meio.

Os fluxos dos nêutrons rápidos e térmicos e dos raios gama emitidos por uma fonte linear finita foram obtidos através da integração do fluxo para uma fonte pontual em meio infinito. As expressões para avaliação do fluxo térmico ϕ_t e fluxo rápido ϕ_f são dadas abaixo:

$$\phi_t = \left(\frac{SL^2}{4\pi D_t} \right) \left(L^2 - \tau \right) \left\{ \int_a^b \left(e^{-k_1 u / \sqrt{u^2 - 1}} \right) du - \int_a^b \left(e^{-k_2 u / \sqrt{u^2 - 1}} \right) du \right\} \quad (2)$$

sendo as constantes $k_1 = x/L$ e $k_2 = x/\sqrt{\tau}$; a variável $u = \sec \theta$; e os limites de integração dados por $a = \sec[\arctan(y - l) / x]$ e $b = \sec[\arctan(y/x)]$; onde S representa a emissão da fonte, L o comprimento de difusão térmico; D_t , coeficiente de difusão térmico, τ a idade do nêutron; e

$$\phi_f = \left(\frac{S}{4\pi D} \right) \int_a^b e^{-k_2 u / \sqrt{u^2 - 1}} du \quad (3)$$

onde D representa o coeficiente de difusão de nêutrons rápidos.

A expressão para o fluxo gama é dada por:

$$\phi_g = (S/4\pi x) \left\{ A \left[-F(\theta_1, k_3) + F(\theta_2, k_3) \right] + (1-A) \left[-F(\theta_1, k_4) + F(\theta_2, k_4) \right] \right\} \quad (4)$$

sendo as constantes $k_3 = (\alpha_1 + 1)\mu.x$ e $k_4 = (\alpha_2 + 1)\mu.x$; e os limites de integração dados por $\theta_1 = [\arctan(y - l)/x]$ e $\theta_2 = [\arctan(y/x)]$; onde A é a constante do fator de "buildup"⁽⁹⁾, α_1 e α_2 os parâmetros para a forma de Taylor do fator de "buildup", e μ representa o coeficiente de atenuação do tecido. O termo genérico $F(\theta_i, k_j)$ é conhecido como integral de Sievert⁽¹⁰⁾, sendo que $i = 1, 2$ e $j = 3, 4$.

As integrais do fluxo não possuem solução analítica, apenas numérica. Foi desenvolvido um programa computacional em linguagem "C" para calcular os fluxos, sendo que as integrais são resolvidas pelo processo de quadratura numérica de Newton através de interpolações polinomiais utilizando as regras de Simpson e dos trapézios.

Cálculos de doses de radiação depositadas no tecido são obtidos a partir dos fluxos de nêutrons rápidos e térmicos e dos raios gama. Interações com o tecido, incluem um conjunto de reações induzidas por nêutrons térmicos que criam radiações secundárias contribuindo para a dose total de radiação. As reações relevantes que ocorrem no tecido envolvendo nêutrons térmicos são: $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ e $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$.

As taxas de doses provenientes do espalhamento dos nêutrons rápidos, \dot{D}_f , e raios gama emitidos pela fonte mista, \dot{D}_g , são descritas respectivamente por:

$$\dot{D}_f = 2M_t \phi_f E_f N_t \sigma_t / A(M_t + 1)^2 \quad (5)$$

onde ϕ_f representa o fluxo rápido, E_f a energia do nêutron rápido, N_t a densidade atômica do tecido, σ_t a seção de choque microscópica de espalhamento do tecido, e M_t representa a massa atômica do tecido; e

$$\dot{D}_g = C \phi_g E_g (\mu_a / \rho)_{tis.} \quad (6)$$

onde C é o fator de conversão de unidades, ϕ_g representa o fluxo gama, E_g a energia do gama, e $(\mu/\rho)_{tis.}$ o coeficiente de atenuação de massa do tecido.

As taxas de doses devido as reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ e $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ são avaliadas pelas seguintes expressões, respectivamente:

$$\dot{D}_n = C \phi_t N_n \sigma_n (E_p + E_c) \quad (7)$$

onde ϕ_t representa o fluxo térmico; N_n , densidade atômica do nitrogênio; σ_n a seção de choque de captura neutrônica do nitrogênio; E_p , energia do próton e E_c representa a energia do carbono; e

$$\dot{D}_h = C\phi_t N_h \sigma_h \varphi n E_g \quad (8)$$

onde N_h significa a densidade atômica do hidrogênio no tecido; σ_h , a seção de choque de captura neutrônica do hidrogênio; φ , fração gama absorvida; n , o número de gama por decaimento e E_g representa a energia do gama de captura.

O tecido estando borado, observa-se também a reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. Neste caso, a taxa de dose devido as partículas alfa e ^7Li é fornecida por:

$$\dot{D}_b = C\phi_t N_b \sigma_b (E_a + E_l) \quad (9)$$

onde N_b representa a densidade atômica do ^{10}B ; σ_b , a seção de choque de captura neutrônica do ^{10}B ; E_a , energia da partícula alfa; e E_l indica a energia do ^7Li .

Determina-se a taxa de dose equivalente total (H), em $\text{cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, adicionando todos os componentes da taxa de dose das radiações multiplicados pelo valor aproximado do RBE da radiação para nêutrons, gama, alfa e outros produtos de radiação como íons, conforme a expressão abaixo:

$$\dot{H} = \text{RBE}_f \dot{D}_f + \text{RBE}_g \dot{D}_g + \text{RBE}_h \dot{D}_h + (\text{RBE}_p + \text{RBE}_c) \dot{D}_n + (\text{RBE}_a + \text{RBE}_l) \dot{D}_b \quad (10)$$

onde RBE e D representam o valor aproximado do coeficiente RBE da radiação e da taxa de dose em cGy/min , respectivamente. A RBE (*Relative Biological Effectiveness* - definida pela relação entre a dose em grays de raios X, obtidos em uma ampola alimentada com 250 KV, e a dose de outra radiação, avaliada na mesma unidade, que produza o mesmo efeito biológico) compara os efeitos causados pelos diferentes componentes de radiação. O subíndice "f" se atribui ao nêutron rápido, "g" ao gama pronto de fissão, "h" ao gama de captura, "p" se atribui ao próton, "c" ao carbono, "a" à partícula alfa, "l" ao lítio, "n" ao nitrogênio, e finalmente "b" ao boro.

Modelamento de casos hipotéticos

Um programa computacional em linguagem "C" foi desenvolvido para cálculos das taxas de doses provenientes dos nêutrons, raios gama e dos produtos das reações envolvidas no tratamento acoplado BNCT e braquiterapia por nêutrons⁽¹⁰⁾.

A forma geométrica de posicionamento da região tumoral e da fonte são ilustradas na Figura 2, onde estão sendo demonstradas n-éssimas distintas regiões com diferentes concentrações de boro. A fonte não necessariamente se situa no interior da malha de cálculo, ocorrendo uma transformação do sistema de coordenadas da malha para o sistema local posicionado sob a fonte linear.

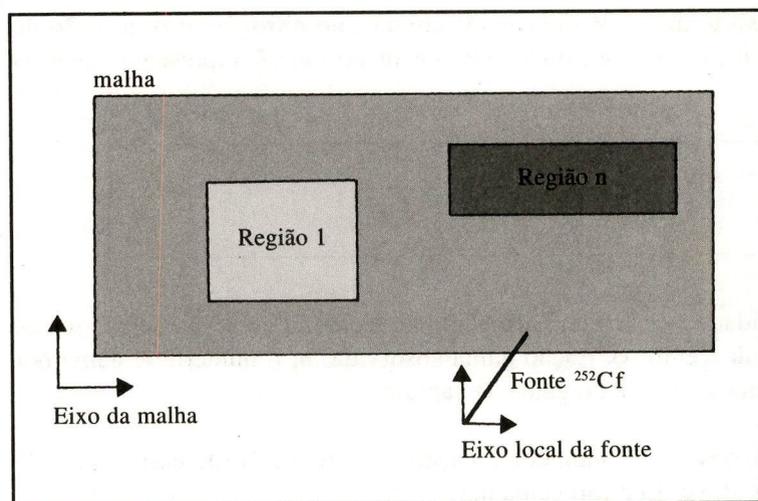


Figura 2 - Ilustração da geometria de cálculo, mostrando a posição e orientação da fonte em relação as regiões tumorais.

Em nossos estudos foram simuladas computacionalmente duas regiões: uma malha bidimensional de dimensões 15x15 cm (30x30 pontos) representando o tecido normal com concentração de boro igual a 1 $\mu\text{g/g}$; e uma região de dimensões 4x4 cm simulando a região tumoral a ser tratada, marcada com 40 $\mu\text{g/g}$ de ^{10}B , onde a unidade $\mu\text{g/g}$ representa 10^{-6} gramas de átomos de boro por grama de tecido.

Esta distribuição preferencial de boro assumida pode ser atingida utilizando compostos já testados "in vivo" e "in vitro"^(1,2), como BSH ("sodium borocaptate") com favorável propriedade de localização preferencial em gliomas, ou BPA (p-borofenilalanina) aplicado a casos de melanomas malignos devido ao fato de que, na biossíntese da melanina, células melanóticas absorvem preferencialmente fenilalanina.

Um programa gráfico foi desenvolvido, em linguagem "C", para avaliar a distribuição de doses no tecido tumoral e nas regiões normais adjacentes considerando uma posição aleatória para a fonte e a região a ser tratada.

Resultados

Casos-exemplos aleatórios para tratamentos com HDR e LDR foram estudados, consistindo do posicionamento das fontes de nêutrons ^{252}Cf e $^{241}\text{Am-Be}$, respectivamente próximas 1 cm da região tumoral de 4x4 cm, onde foram obtidas as distribuições de doses nos diversos pontos da malha. Os resultados são apresentados a seguir.

A Figura 3 apresenta a distribuição bidimensional das doses geradas pela fonte ^{252}Cf com comprimento de 1,7 cm e atividade 536 mCi. Observa-se na figura a região tumoral de 4x4 cm representada sob uma malha de dimensão 15x15 cm (30x30 pontos). A fonte, girada de 10° em relação ao eixo $x'x$, encontra-se nas coordenadas (6,0, 4,0) em relação ao eixo da malha, i. é, a 1 cm da região tumoral. Pode-se verificar o valor máximo para a taxa de dose igual a 136 $\text{cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, compatível ao tratamento com HDR (alta taxa de dose), no caso obtido através do acoplamento das técnicas de BNCT e Braquiterapia com nêutrons.

A Figura 4 apresenta uma visão da distribuição das curvas de isodose obtidas devido a inserção de uma fonte de $^{241}\text{Am-Be}$ próximo a região tumoral. A fonte é posicionada a 1 cm da região tumoral marcada com 40 $\mu\text{g/g}$ de ^{10}B . A malha representativa do tecido sadio recebe 1 $\mu\text{g/g}$ de ^{10}B . A taxa de dose equivalente máxima observada na região tumoral é de 0,08 $\text{cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, i. é. $\sim 5 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{h}$.

Discussão

O modelo computacional simplificado baseado em difusão de nêutrons é satisfatório em termos de fornecer estimativas de dose para o tratamento oncológico acoplado as técnicas BNCT e braquiterapia com nêutrons provenientes das fontes mistas discretas, tais como ^{252}Cf e $^{241}\text{Am-Be}$. Estimamos que os erros em relação aos valores obtidos por métodos mais acurados, como o método de Monte Carlo, devem se manter abaixo de 10%; entretanto, estudos quantitativos devem ser realizados.

Figura 3 - Distribuição bidimensional das curvas de doses (D) para o ^{252}Cf , em $\text{cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, obtidos na malha com 30×30 pontos. Na figura são apresentadas dez curvas de isodose subdivididas entre $0,83 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$ (mínima dose) a $1362 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$ (máxima dose), para a condição básica de fonte de ^{137}Cs , tecido sadio contendo $1 \mp \text{g B}^{10}$ por grama de tecido, e tumor com $40 \mp \text{g B}^{10}$ por grama de tecido.

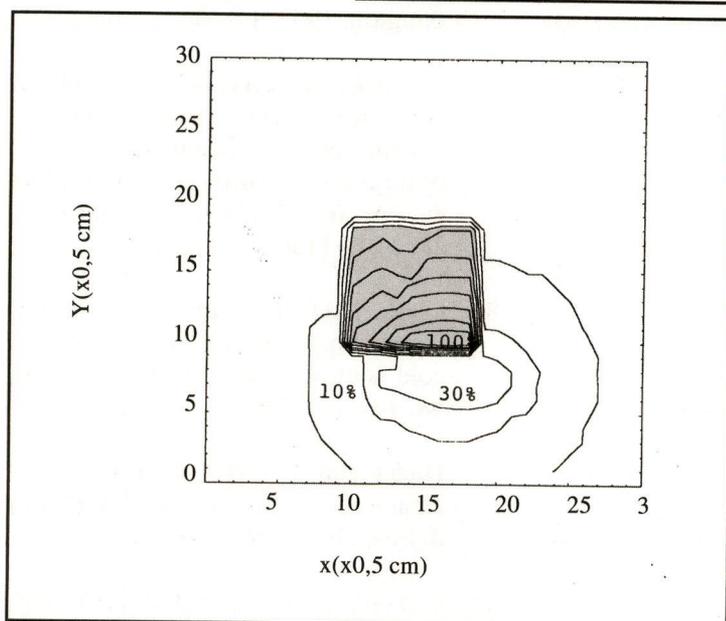
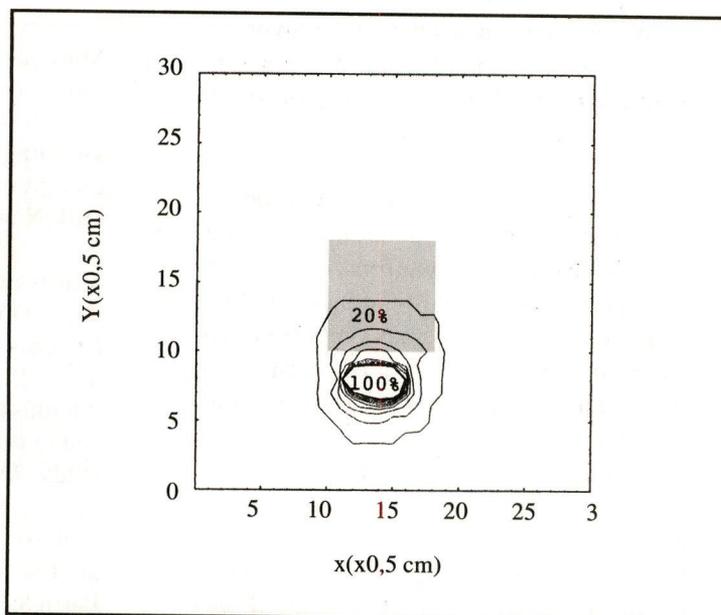


Figura 4 - Distribuição bidimensional das curvas de doses (D) para o $^{241}\text{Am-Be}$, em $\text{cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$. Na figura são apresentadas dez curvas de isodose subdivididas entre $0,008 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$ (mínima dose) a $0,08 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$ (máxima dose), para a condição básica de fonte de ^{137}Cs , tecido sadio contendo $1 \mp \text{g B}^{10}$ por grama de tecido, e tumor com $40 \mp \text{g B}^{10}$ por grama de tecido.

A taxa de dose equivalente máxima obtida na região tumoral para a fonte ^{252}Cf atingiu o valor de $134 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, o que representa um resultado satisfatório para um minuto e meio de aplicação correspondendo a aproximadamente 200 cGy pela terapia convencional. Esse valor equivale a $1800 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{h}$ garantindo o tratamento HDR.

Com uma concentração de ^{10}B no tumor mais elevada, possivelmente $120 \mu\text{g}/\text{g}$ de ^{10}B , e atividade da fonte em torno de 3 Ci , as taxas de doses geradas pela fonte $^{241}\text{Am-Be}$ assumem valores compatíveis para terapia com LDR, reproduzindo uma taxa de dose máxima de $45 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{h}$. A saber, a taxa de dose máxima atingida para a res-

pectiva fonte distante de 1 cm da região tumoral foi de $0,08 \text{ cGy} \times \text{RBE}/\text{min}$, para uma situação padrão de $40 \mu\text{g}/\text{g}$ de ^{10}B e 1 Ci de atividade.

As análises das situações clínicas hipotéticas apresentadas demonstram que as doses obtidas na região tumoral atingem valores elevados superiores aos encontrados nas regiões normais adjacentes. Numericamente, as taxas de doses obtidas demonstram um valor seis vezes superior para a região borada em relação as taxas de doses nas demais regiões, comprovando a seletividade do tratamento acoplado BNCT com braquiterapia por fontes mistas nêutron-gama. Esta seletividade pode atingir valores superiores caso se im-

plante um processo de otimização envolvendo o posicionamento da fonte e o tempo de irradiação, semelhante ao planejamento da braquiterapia convencional.

A aplicação da presente modalidade de tratamento em hospitais depende não só da adequação das fontes de nêutrons, considerando aspectos de portabilidade, custo, dosimetria e radioproteção, mas também da produção de compostos borados capazes de seletivamente concentrar na região tumoral. Pesquisas estão sendo feitas no sentido de obter compostos borados mais eficientes em concentrar seletivamente taxas maiores de boro no tumor, como exemplo anticorpos monoclonais ou lipoproteínas como agentes de transporte. A possibilidade destes novos compostos de atingir concentrações superiores a 200 $\mu\text{g/g}$ de ^{10}B viabilizará o uso de fontes de nêutrons de surgência na ordem de 10^6 nêutrons/seg. Consideramos que a obtenção de compostos borados adequados e a possibilidade de uso de fontes mistas de nêutrons de baixa atividade são as condições essenciais para a difusão da modalidade braquiterapia acoplada à terapia por captura de nêutrons pelo boro.

Referências Bibliográficas

1. Laramore, G.E.; Wootton, P.; Livesey, J.C.; Wilbur, D.S.; Risler, R. et al. - Boron neutron capture therapy: a mechanism for achieving a concomitant tumor boost in fast neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28: 1135-1142, 1994.
2. Barth, R.F.; Soloway, A.H.; Fairchild, R.G.; Brugger, R.M. - Boron neutron capture therapy for cancer. *Cancer*, 70: 2995-3004, 1992.
3. Konijnenberg, M.W.; Raaijmakers, C.P.J.; Dewit, L.; Mijnheer, B.J.; Moss, R.L. et al. - Treatment planning of boron neutron capture therapy: Measurements and calculations. *Radiat Protect Dosimet*, 44: 443-446, 1992.
4. Maruyama, Y. - Cf-252 new radioisotope for neutron therapy of bulky cervix, uterus, and other cancers for developing nations. *Physics of Radiotherapy and Imaging*. Ed. Tata-McGraw Hill, New Delhi, 1988, 151-179.
5. Maruyama, Y.; Van Nagell, J.R.; Yoneda, J.; Donaldson, E.; Gallion, H. et al. - Efficacy of brachytherapy with californium-252 neutrons versus cesium-137 photons for eradication of bulky localized cervical cancer: single-institution study. *JNCI*, 80: 501-506, 1988.
6. Lennox, A.J. - Proton linacs for boron neutron capture therapy. International Particle Accelerator Conference, Washington, 1993, 17-20.
7. Liu, H.B.; Brugger, R.M.; Greenberg, D.D.; Rorer, D.C.; Hu, J.P. et al. - Enhancement of the epithermal neutron beam used for boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28: 1149-1156.
8. Clark, D.D.; Hossain, T.Z. - A new instrument for activation analysis - the cold neutron irradiator. *Am Nucl Soc*, 68: 141-142, 1993.
9. Duderstadt, J.J.; Hamilton, L.J. - Nuclear Reactor Analysis. Ed. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1976.
10. Chaves, I.F.; Campos, T.P.R. - Modelo matemático e computacional para cálculo de dose em radioterapia interna por nêutrons. *XV Cilamce*, 2: 1762-1771, 1994.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq pelo suporte institucional e pela concessão de Bolsa de Mestrado a autora Sra. Iara Ferreira Chaves. Esta pesquisa foi desenvolvida em parte por financiamento do CNPq-Projeto 521106/93-1; CNPq-Projeto: 30139/92-0; e Projeto PrPq da Pro-Reitoria de Pesquisa/UFMG.