

Princípios e Aplicações da Terapia por Captura de Nêutrons por Boro

Principles and applications of Boron Neutron Capture Therapy

Paulo T. D. Siqueira¹ , Hélio Yoriyaz¹ , Julian M. B. Shorto¹ , Tassio A. Cavalieri¹ 

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brasil

Resumo

A terapia por captura de nêutrons (*neutron capture therapy* — NCT) é uma técnica radioterápica bimodal com princípios de funcionamento muito vantajosos para o tratamento de cânceres difusos. Contudo, apesar dessa vantagem conceitual e de sua primeira proposição já exceder 80 anos, essa técnica ainda não se encontra consolidada na comunidade clínica internacional como proposta terapêutica. Esse insucesso em seu estabelecimento não tem impedido que diversos grupos de pesquisa de diversos países do mundo invistam tempo e recursos em seu desenvolvimento. Neste texto apresentamos brevemente um histórico da NCT e dos principais desafios enfrentados pelos diversos grupos de pesquisas, uma comunidade de entusiastas da técnica, no seu desenvolvimento e na consolidação terapêutica da sua vertente mais estudada, a *boron neutron capture therapy* (BNCT). É apresentado também um resumo dos principais resultados alcançados com a técnica, além de um breve relato dos estudos realizados na instalação experimental de BNCT no Brasil.

Palavras-chave: terapia por captura de nêutrons; *boron neutron capture therapy*; radioterapia; carregadores; fonte de nêutrons.

Abstract

Neutron Capture Therapy (NCT) is a bimodal radiotherapy technique with very advantageous operating principles for the treatment of diffuse cancer cells. However, despite its conceptual advantage and its already exceeding 80-year proposition time, NCT has not yet been consolidated in the international clinical community as a therapeutic alternative. The failure in its incorporation as a therapeutic procedure has not prevented several research groups from many countries around the world to have invested time and resources in its development. In this text, we briefly present a history of the NCT, and the main challenges faced by the various research groups, which form a community of enthusiasts of the technique, in its development and therapeutic consolidation of its most studied branch, the Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). A summary of the main results achieved with the technique and a brief report of the studies carried out at the BNCT experimental facility in Brazil was also presented.

Keywords: neutron capture therapy; boron neutron capture therapy; radiotherapy; boron carriers; neutron source.

1. Introdução

A terapia por captura de nêutrons (*neutron capture therapy* — NCT) é uma técnica radioterápica em que a energia útil de tratamento não é fornecida pelo feixe de radiação, mas sim pela reação nuclear promovida pelo feixe. Essa técnica consiste na administração de um composto que seja absorvido preferencialmente pelas células tumorais e que também sirva de carregador de um nuclídeo (isótopo específico de um elemento químico, com propriedades nucleares específicas). Esse nuclídeo, ao interagir com o campo de irradiação, mais especificamente com nêutrons de baixa energia (nêutrons térmicos), deve sofrer uma reação que libera a energia útil do tratamento. Esse nuclídeo deve ter uma alta probabilidade de interação com os nêutrons térmicos e sofrer uma reação nuclear que libere a energia de reação na forma predominante de energia cinética dos fragmentos do nuclídeo (produtos da reação).

No caso específico da terapia por captura de nêutrons por boro (*boron neutron capture therapy* — BNCT), o nuclídeo carregado pelo composto é o isótopo de boro com número de massa 10, ¹⁰B (5 prótons e 5 nêutrons). O ¹⁰B tem alta probabilidade de interação (seção de choque) com nêutrons térmicos. A reação de captura do nêutron é a reação predominante de nêutrons térmicos com ¹⁰B. O nuclídeo formado, ¹¹B, é instável e rapidamente se desintegra em duas partes, uma partícula alfa (⁴He) e um núcleo de ⁷Li, liberando uma energia de 2,79 MeV por reação. Essa energia é liberada predominantemente como energia cinética dos produtos da reação que interagem intensamente/facilmente com o meio, sendo freados numa curta distância, fazendo com que a energia liberada pela reação se restrinja às proximidades (~10 mm) do local da interação do nêutron com o ¹⁰B. A capacidade de restrição na deposição dessa energia útil à unidade celular em que o ¹⁰B se encontra faz com que a NCT seja considerada uma técnica microradioterápica.

Autor correspondente: Paulo de Tarso Dalledone Siqueira – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Avenida Professor Lineu Prestes, 2.242 – Butantã – CEP: 05508-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: ptsiquei@ipen.br

2. Histórico

A BNCT foi proposta por Locher em 1936¹, logo após a descoberta dos nêutrons por Chadwick em 1932. Os primeiros estudos clínicos foram desenvolvidos nos Estados Unidos, no entanto foram abandonados após alguns anos por não alcançarem os resultados esperados. O insucesso da BNCT nesses testes clínicos deveu-se à baixa especificidade de absorção do carregador de boro utilizado pelas células tumorais e ao curto alcance de penetração dos feixes de nêutrons térmicos utilizados^{2,3}.

Hatanaka, um médico japonês que participara desses primeiros testes clínicos, retomou os estudos com BNCT ao voltar para o Japão. Ele utilizou um outro composto borado como carregador, o borocaptato de sódio (BSH), que mostrou especificidade suficiente para que seus resultados fossem promissores⁴.

Hatanaka tratou aproximadamente uma centena de pacientes entre o final da década de 1960 e o início da década de 1980, com resultados encorajadores⁵, que juntamente com o desenvolvimento de um novo carregador de boro, o borofenilalanina (BPA)⁶, despertaram o interesse internacional pela BNCT. Estudos foram retomados nos Estados Unidos e na Europa^{7,8}. Nos Estados Unidos eles pararam parcialmente no final dos anos 1990⁹, enquanto o interesse pela BNCT crescia no resto do mundo, com a formação de grupos de pesquisa na Finlândia, Itália, Argentina, Taiwan e China, além do aumento no número de grupos investigando a BNCT no Japão¹⁰.

Esses grupos são formados por profissionais de diversas áreas de atuação e visam abordar diferentes aspectos dos quais o sucesso da BNCT dependem. A seguir será apresentada uma breve exposição sobre os principais pontos abordados no desenvolvimento da NCT e os estudos realizados no Brasil, finalizando com a apresentação dos principais desafios encontrados para a sua adoção como proposta terapêutica padrão.

3. Nuclídeos-alvo

3.1. Boro 10

O ^{10}B , isótopo natural do elemento boro com abundância natural de 20%, é o principal nuclídeo utilizado nos estudos em NCT e o único com aplicações em estudos clínicos até o momento.

O ^{10}B tem uma alta seção de choque de captura de nêutrons térmicos ($s_n = 3.840$ b), que cresce proporcionalmente ao inverso da energia da velocidade do nêutron ($1/v$).

Segue-se à captura de nêutron pelo ^{10}B a formação do altamente instável $^{11}\text{B}^*$, cujo fissionamento libera 2,73 MeV e emite duas partículas de alto *linear energy transfer* (LET), uma partícula α e o ^7Li . Em 94% das fissões, parte da energia é liberada com a emissão de um gama de 477 keV, enquanto nos 6% das fissões restantes as duas partículas carregam toda a energia liberada na reação, conforme ilustrado no esquema da Figura 1.

A energia útil da BNCT vem da energia da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ liberada na forma de energia cinética dos produtos da reação, cujos alcances são inferiores a 10 μm , ordem de grandeza do tamanho de uma célula.

3.2. Gadolínio

O gadolínio também é um elemento químico que possui seis isótopos estáveis, dos quais, dois com seções de choque de captura para nêutrons térmicos de dezenas a centenas de milhares de barns. O ^{155}Gd e o ^{157}Gd , com abundâncias naturais de 14,8 e 15,65%, e seções de choque de captura de nêutrons de 60.800 e 255.000 b, respectivamente, apresentam-se como potenciais nuclídeos para uso em NCT, visto que suas probabilidades de interação com nêutrons térmicos são muito superiores, 66 vezes maiores do que a do ^{10}B .

As reações de captura de nêutrons pelo Gd dão origem a estados nucleares excitados do ^{156}Gd e ^{158}Gd , que decaem pela emissão de gamas e elétrons Auger e de conversão interna. Como energia terapêutica útil, a GdNCT fornece elétrons de conversão e elétrons Auger com alcance entre 5 e 40 nm e que, portanto, podem promover quebras cromossômicas caso a reação ocorra próxima a uma fita de DNA da célula-alvo. A necessidade de uma distribuição ainda mais específica do Gd dentro da célula tumoral tem concorrido para que não se tenham ainda estudos clínicos com GdNCT, estando limitado a estudos pré-clínicos¹¹.

4. Carregadores

Para o sucesso da NCT é preciso que o nuclídeo alvo ^{10}B , no caso da BNCT, ou Gd, no caso da GdNCT, seja incorporado preferencialmente pela célula-alvo de tratamento e em concentrações que devem chegar a 10^9 átomos de ^{10}B por célula, correspondendo a cerca de 20 mg/g de ^{10}B por unidade de massa do tumor no momento da irradiação¹². Para garantir a especificidade de absorção do nuclídeo pela célula tumoral, são utilizados carregadores que, por algum processo de afinidade metabólica com as células tumorais, são incorporados por essas células, introduzindo no meio celular o isótopo-alvo da NCT.

Existem vários estudos com a proposição e avaliação de diversos carregadores, porém apenas dois compostos químicos, o boro-mercaptopato de sódio (BSH) e a borofenilalanina (BPA), foram utilizados nos estudos clínicos em BNCT realizados até o momento¹².

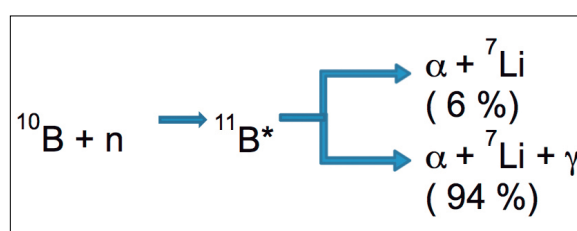


Figura 1. Esquema da reação de captura do nêutron pelo boro 10.

O BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$), carregador desenvolvido na década de 1960, foi utilizado pela equipe de Hiroshi Hatanaka em seus estudos clínicos de BNCT. Sua vantagem reside na grande quantidade de boro transportado por molécula, além de apresentar alta solubilidade em água.

A BPA ($\text{B}_{10}(\text{OH})_2\text{-C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$) foi desenvolvida por Yutaka Mishima para tratamento de tumores de pele resistentes à braquiterapia por raios X. Sua ideia foi utilizar a fenilalanina, um aminoácido análogo à tirosina, que por sua vez é um precursor da melanina, como carregador de boro. A BPA apresentou grande especificidade de absorção pelas células tumorais, resultando numa diferença significativa nas concentrações entre as células tumorais e sadias. Sua primeira aplicação clínica foi em 1987⁶. Posteriormente, com a descoberta de que a seletividade não se restringia apenas às células tumorais de melanoma, sua aplicação foi estendida a outros tumores malignos e tem sido utilizada na maioria dos estudos clínicos.

5. Fonte de Nêutrons

Para que a NCT seja efetiva, é necessário que o fluxo de nêutrons na região de tratamento seja superior a 10^9 n.cm⁻².s⁻¹, para que a fluência desejada de 10^{12} n.cm⁻² possa ser atingida em menos de uma hora¹³. Para atingir tais condições de irradiação, reatores nucleares e aceleradores de partículas constituem-se como as duas fontes de irradiação disponíveis para uso em BNCT.

Nos reatores nucleares, os nêutrons de fissão são extraídos do núcleo do reator a partir de um extrator de feixe, que deve ser conformado para o uso terapêutico. Essa conformação deve levar em conta a filtragem da componente gama do feixe e a modulação energética do feixe de nêutrons.

Em função dos nêutrons térmicos ($E_n \sim 0,025$ eV) terem baixa penetrabilidade no corpo humano, adota-se como estratégia a exposição direta do campo de tratamento aos nêutrons térmicos ou o uso de nêutrons epitérmicos ($E_n \sim 10$ keV) para tratamento de tumores mais profundos. Nessa abordagem, os nêutrons epitérmicos perdem sua energia ao longo do tecido que se interpõe entre a fonte de nêutrons e a região de tratamento, aumentando o alcance do feixe e possibilitando o tratamento de tumores situados em regiões mais profundas.

Apesar de os estudos clínicos para tratamentos BNCT terem utilizado reatores nucleares como a principal fonte de irradiação até o momento, já há um consenso na comunidade de BNCT que o uso de aceleradores, *accelerator based BNCT* (AB-BNCT), constitui-se no caminho natural para o sucesso da técnica. Esse consenso é pautado nas vantagens operacionais, logísticas e econômicas. Os custos de construção e operação de um reator nuclear superam em ordens de grandeza os custos de um acelerador de partículas.

Os aceleradores podem ser instalados em hospitais, enquanto os reatores nucleares precisam de uma instalação própria externa ao complexo hospitalar. Acrescem-se a isso as vantagens legais e operacionais dos aceleradores, exigências de licenciamento mais fáceis e baratas de serem atendidas, principalmente pela maior segurança radiológica, podendo-se ligar e desligar um

acelerador com maior facilidade e segurança do que um reator nuclear. Outro aspecto favorável é o espectro de emissão do nêutron produzido em aceleradores, menos energético do que o espectro de emissão de nêutrons de fissão. Esse aspecto facilita a modulação do feixe de nêutrons, reduzindo a contaminação do feixe pela componente gama e eliminando os nêutrons rápidos. Nesse sentido, a comunidade internacional tem investido há algum tempo no desenvolvimento e na construção de aceleradores para uso em BNCT. Contudo, não há ainda um consenso quanto às melhores configurações de máquina, variando-se os sistemas aceleradores e a reação de produção de nêutron, além da energia do feixe primário¹³.

Quanto às reações de produção de nêutrons, as utilizadas são:

1. ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$;
2. ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$;
3. ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$.

Quanto à energia de operação do feixe primário, as reações endotérmicas 1 e 2 impõem um limiar mínimo de energia para que a reação ocorra, além de terem um rendimento dependente da energia do feixe primário. Outros parâmetros do feixe de nêutrons que dependem da energia do feixe primário são o rendimento da reação e o espectro de energia do feixe emitido. Quanto mais próximos forem os espectros energéticos dos nêutrons gerados daqueles do feixe de tratamento, menores são as intervenções de modulação do feixe e maior é a fração dos nêutrons úteis.

Os alvos de berílio apresentam-se atualmente como as opções mais realistas, pois apresentam melhores propriedades termomecânicas para dissipação de calor do feixe primário sem deixarem o alvo ativo. O lítio, por sua vez, apesar de fornecer um campo de nêutrons com melhor espectro de energia para a conformação de um feixe epitérmico, ainda apresenta desafios tecnológicos quanto à integridade do alvo (dissipação de calor e ativação).

6. Casos Clínicos

Vários grupos de diferentes países já realizaram experimentos clínicos em BNCT, todos eles usando reatores como fonte de nêutrons, mas divergindo em diferentes aspectos quanto:

- à modalidade: irradiação intraoperatória, extra-operatória, ou até mesmo irradiação extracorpórea;
- ao tipo de câncer: cérebro (glioblastomas), meningiomas, cabeça e pescoço, pulmão, fígado, pele (melanoma, doença de Perget);
- ao procedimento: carregador utilizado (principalmente o BPA), taxa de infusão do composto borado, avaliação de dose e utilização ou não de terapias adjuvantes.

Essas diferenças dificultam a intercomparação dos resultados, que por sua vez concorrem para a indefinição no estabelecimento de um protocolo clínico comum.

Dentre países que realizam e/ou realizaram estudos clínicos em BNCT, destacam-se: Japão, Finlândia, Taiwan e Itália.

6.1. Japão

Esse é um dos países pioneiros na aplicação da BNCT, responsável pela retomada do interesse em estudos na área após os resultados negativos obtidos pelos grupos norte-americanos. O Japão é o país com a melhor infraestrutura disponível para a aplicação da BNCT, sendo o único país que dispõe atualmente de um acelerador como fonte de nêutrons. O Japão ainda tem a facilidade de possibilitar a realização de procedimentos clínicos investigativos, buscando a observação da resposta da doença sem a necessidade de estudos pré-clínicos. O número de pacientes submetidos à BNCT no Japão ultrapassa os 400¹⁰.

A BNCT vem sendo utilizada no Japão para o tratamento de tumores malignos do cérebro, principalmente o glioma maligno, com regressão do tumor após dois dias; também tem sido indicada para tratamento de mesotelioma maligno de pleura, que apesar das mais modernas técnicas radioterapêuticas 3D, com precisões milimétricas, ainda tem como restrição de dose o pulmão. A maior seletividade da BNCT na região torna o tratamento mais eficaz. No caso de câncer recorrente de cabeça e pescoço, o padrão de tratamento consta da cirurgia de ressecção, radioterapia e quimioterapia. A retomada da radioterapia com feixe de fótons é inviabilizada pelos critérios de tolerância de dose. Outro caso clínico é o melanoma maligno de pele, onde a BNCT é eficaz no tratamento de áreas extensas ou onde a remoção do tumor reduziria a qualidade de vida do paciente¹⁴.

O Japão ainda conta com alguns estudos clínicos para uso da BNCT: câncer hepático recorrente, câncer gastrointestinal recorrente, câncer pulmonar recorrente e doença mamária de Paget^{14,15}.

6.2. Finlândia

A Finlândia manteve um programa ativo em BNCT entre os anos 1999 e 2012, conseguindo resultados promissores. O programa foi interrompido pela impossibilidade de continuidade do uso do reator nuclear FIR 1. Espera-se, porém, a retomada das atividades após a conclusão da instalação de um acelerador para uso em BNCT.

Na Finlândia foram realizados estudos clínicos com tratamento de 22 pacientes com glioblastoma multiforme recorrente e 30 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os resultados obtidos pelo grupo mostraram a eficácia da BNCT no tratamento dessas doenças. Ao todo, 249 pacientes foram submetidos à BNCT na Finlândia. As doenças tratadas foram: gliomas recorrentes de alto grau (58 pacientes) ou novos (39); câncer de cabeça e pescoço (140 pacientes; um terço com participação em testes clínicos); meningioma, melanoma e linfoma^{10,15}.

6.3. Taiwan (Formosa)

Taiwan é um dos dois únicos países que continuam com estudos clínicos (fases 1 e 2) de BNCT utilizando o reator para tratamento de câncer de cabeça e pescoço recorrente em alto estadiamento. Sua experiência na BNCT é ainda bem modesta comparada com os grupos japonês e finlandês, restringindo-se ao tratamento de dez pacientes com câncer de cabeça e pescoço e um caso de glioblastoma intracranial recorrente^{15,16}.

6.4. Itália

A Itália, apesar da diminuta experiência em BNCT, tem como distinção a proposição e execução da BNCT com irradiações extracorpóreas de fígado usando a BNCT. Em um estudo clínico, o fígado do paciente era removido e irradiado no reator nuclear de pesquisas de Pavia, Itália, e posteriormente reimplantado no paciente¹⁷.

7. Dosimetria

O princípio físico da BNCT é a liberação de uma grande quantidade de energia em um volume restrito, a partir do uso da energia liberada numa reação nuclear exotérmica. Essa reação é promovida por um feixe de nêutrons cuja energia é baixa o suficiente para que não responda significativamente pela energia útil de tratamento e tenha uma alta probabilidade de reação com o nuclídeo-alvo (¹⁰B). Contudo, a obtenção de feixes puros de nêutrons é impossível com as fontes para uso em BNCT existentes (reatores e aceleradores). Associada ao feixe de nêutrons existe uma componente de fótons que são gerados conjuntamente ao processo de geração do nêutron (fissão do ²³⁵U no caso do reator) e/ou no processo de modulação da energia do feixe de nêutrons. Além disso, a dosimetria do BNCT deve levar em conta as doses geradas por reações nucleares concorrentes promovidas pelo feixe de nêutrons. O feixe de nêutrons também interage com outros núcleos atômicos dos elementos químicos que permeiam as células tumorais-alvo e que compõem o meio no qual o feixe se propaga. Apesar desses núcleos apresentarem baixa seção de choque de interação com nêutrons (i.e., baixa probabilidade de interação), encontram-se em concentrações muito superiores àquelas alcançadas com núcleos-alvos (Figura 2). Por essa razão, a dosimetria na BNCT deve levar em conta reações concorrentes que contribuem para a distribuição de dose no paciente.

As principais reações a serem consideradas são: prótons das interações nucleares do nêutron com o hidrogênio, ¹H(n,n)p, e com o nitrogênio, ¹⁴N(n,p)¹⁴C.

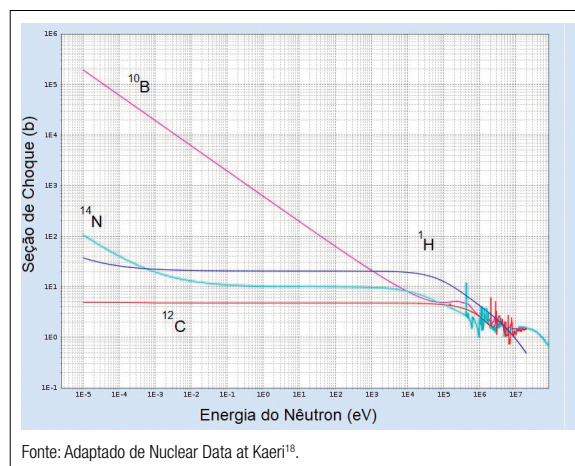


Figura 2. Seção de choque de interação de nêutrons com os principais nuclídeos que compõem o tecido mole.

8. Estudos Experimentais em *Boron Neutron Capture Therapy* no Brasil

Estudos em BNCT no Brasil começaram na década de 1990, com a formação de um grupo no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear em São Paulo (Ipen-CNEN/SP) e a proposição de construção de uma instalação para estudos em BNCT junto ao reator IEA-R1¹⁷. Contudo, a construção dessa instalação só foi concluída no início da década de 2000, o que levou a uma desmobilização parcial da equipe.

Essa instalação foi concebida para permitir uma grande flexibilidade nas condições experimentais, principalmente no que tange à modulação do feixe e irradiação das amostras. Ela consiste basicamente de dois módulos construídos junto ao extrator de feixe número 3 (*beam hole* – BH#3), que é o extrator radial de maior diâmetro:

- Módulo interno, onde são posicionados os materiais de modulação do feixe, as amostras e a blindagem; posiciona-se ao longo do BH dentro da parede do reator;
- Módulo externo, posicionado no salão de experimentos do reator, junto à saída do extrator de feixe. Esse módulo possui uma mesa de movimentação do módulo interno, uma blindagem biológica e um sistema de movimentação de amostras (Figuras 3 e 4).

A instalação foi projetada para possibilitar irradiações com feixes de nêutrons com fluxos de nêutrons térmicos entre 10^8 e 10^9 n.cm⁻².s⁻¹. Para tanto, a posição de irradiação de amostras fica no interior da parede da piscina do reator. Para o controle da fluência de nêutrons, a instalação conta tanto com a flexibilidade na potência de operação do reator como no tempo de irradiação das amostras. Para permitir uma maior independência com os parâmetros de operação do reator, minimizando a interferência em outros experimentos, a instalação conta com uma blindagem biológica que permite a remoção da parte posterior do módulo interno sem a necessidade de desligamento do reator. Para tanto, a mesa de movimentação, controlada remotamente, extrai a parte posterior do módulo interno. Em seguida, o sistema de movimentação de amostra

posiciona a amostra no porta-amostra, possibilitando a reinserção da parte posterior do módulo interno no BH. A extração da amostra é realizada de maneira análoga, com exceção do sentido de movimentação da amostra.

Com a disponibilidade dessa instalação foram realizadas parcerias com outras instituições de ensino e pesquisa (Universidade Estadual de Campinas — Unicamp e Instituto Butantã) para



Figura 4. Instalação de estudos em *boron neutron capture therapy* do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear em São Paulo. Superior: vista externa da blindagem biológica; inferior: módulos internos sob a mesa de movimentação.

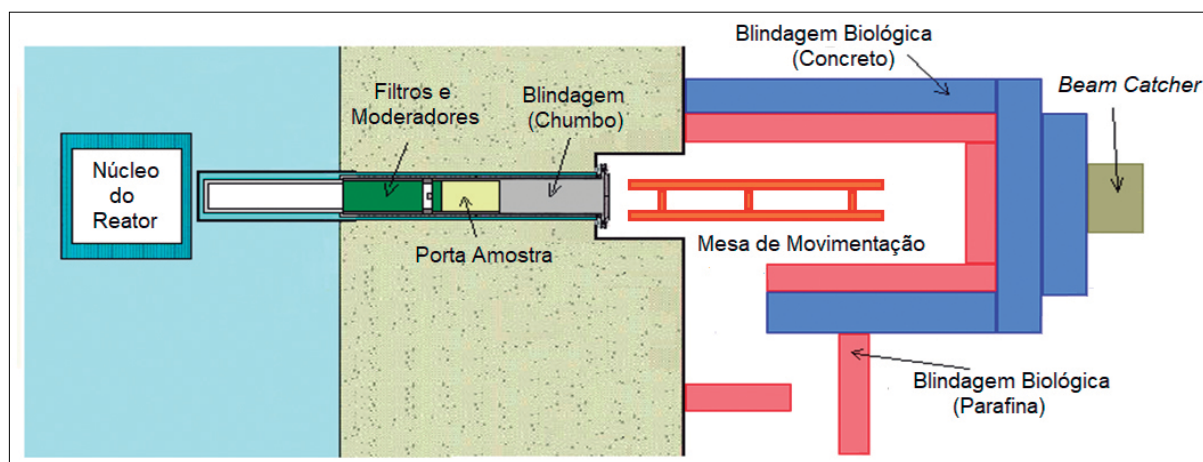


Figura 3. Desenho esquemático da instalação de estudos em *boron neutron capture therapy* do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear em São Paulo.

o desenvolvimento de trabalhos em dosimetria do feixe com o desenvolvimento de técnicas experimentais para monitoração das componentes do feixe^{19,20}, estudos de aprimoramento da modulação do feixe²¹ e estudos dos efeitos biológicos da BNCT^{22,23}, além daqueles para o aprimoramento da instalação²⁴.

9. Desafios da Boron Neutron Capture Therapy

Apesar da eficácia dos carregadores de boro utilizados na atualidade, o BSH e o BPA foram desenvolvidos há várias décadas e nem todo paciente apresenta resposta de absorção adequada para a BNCT. O desenvolvimento de novos carregadores constitui-se numa das vertentes para o desenvolvimento da BNCT. Esse desenvolvimento com uma ampla linha de abordagem busca aumentar a especificidade de absorção de boro pelas células tumorais, aumentando a relação de concentração do boro entre as células tumorais e sadias. Os resultados encontrados, apesar de promissores, ainda enfrentam dificuldades econômicas para sua aprovação devido aos custos envolvidos na avaliação e aprovação de um novo fármaco.

O desenvolvimento de aceleradores como fonte de radiação para a BNCT, AB-BNCT, apresenta, além de todas as vantagens econômicas ante os reatores nucleares, uma mudança na perspectiva de apresentação/uso da BNCT do ponto de vista clínico, por sua aproximação ao ambiente hospitalar. Além disso, uma definição na otimização dos parâmetros de operação do acelerador reduzirá a diversidade na formação dos feixes de tratamentos e facilitará os estudos de intercomparação de resultados obtidos em diferentes grupos.

A instalação para estudos em BNCT existente no Brasil, apesar de não oferecer condições para o desenvolvimento de estudos clínicos nas fases que envolvam pacientes, permite a realização de irradiações para o estudo de resposta em animais e para o aprimoramento e desenvolvimento de técnicas radiométricas em campos mistos compostos por nêutrons e fótons.

Do ponto de vista clínico, a BNCT deve vir a compor o conjunto de opções de tratamento de cânceres cuja difusão das células neoplásicas próximas aos órgãos de risco ainda se constitua num grande desafio, mesmo para as técnicas radioterápicas com grande precisão na localização de entrega da dose no volume.

Referências

- Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1936;36:1-13.
- Archambeau JO. The effect of increasing exposures of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction on the skin of man. *Radiology.* 1970;94(1):178-87. <https://doi.org/10.1148/10.1148/94.1.179>
- Asbury AK, Ojemann RG, Nielsen SL, Sweet WH. Neuropathological study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1972;31(2):278-303. <https://doi.org/10.1097/00005072-197204000-00005>
- Soloway AH, Hatanaka H, Davis MA. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumorbinding sulfhydryl boron compounds. *J Med Chem.* 1967;10(4):714-7. <https://doi.org/10.1021/jm00316a042>
- Hatanaka H, Sweet WH, Sano K, Ellis F. The present status of boron-neutron capture therapy for tumors. *Pure Appl Chem.* 1991;63(3):373-4. <https://doi.org/10.1351/pac199163030373>
- Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, Obara H, Hiratsuka J, Fukuda H, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma seeking ^{10}B -compound. *The Lancet.* 1989;2(8659):388-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90567-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90567-9)
- Chadha M, Capala J, Coderre JA, Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, et al. Boron neutron-capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme (GBM) using the epithermal neutron beam at the Brookhaven National Laboratory. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(4):829-34. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00891-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00891-2)
- Sauerwein W, Moss R, Rassow J, Stecher-Rasmussen F, Hideghéty K, Wolbers JG, et al. Organisation and management of the first clinical trial of BNCT in Europe (EORTC protocol 11961). EORTC BNCT study group. *Strahlenther Onkol.* 1999;175(Supl. 2):108-11.
- Slatkin DN, Javid MJ, Joel DD, Kalef-Ezra JA, Ma R, Feinendegen LE, et al. A History of 20th-Century Boron Neutron-Capture Therapy. *J Neurol Neurobiol.* 2017;3(2):1-5. <http://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.142>
- Moss RL. Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Appl Radiat Isot.* 2014;88:2-11. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109>
- Abdullaeva G, Djuraeva G, Kim A, Koblik Y, Kulabdullaev G, Rakhmonov T, et al. Evaluation of absorbed dose in Gadolinium neutron capture therapy. *Open Phys.* 2015;13(1):183-7. <https://doi.org/10.1515/phys-2015-0022>
- Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy. *Cancer Commun.* 2018;38:35-49. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs40880-018-0299-7>
- Kreiner AJ, Bergueiro J, Cartelli D, Baldo M, Castell W, Asoja JG, et al. Present status of Accelerator-Based BNCT. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(2):95-101. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.rpor.2014.11.004>
- BNCT Promotion and Research Society. Pioneered by Japanese brainpower: new horizons in Cancer Treatment BNCT [Internet]. [acessado em 8 fev. 2019]. Disponível em: http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/7921/00000000/bnct_0305_16pe.pdf
- Barth RF, Zhang Z, Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Commun.* 2018;38(1):36-42. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0280-5>
- Lan T-L, Chou F-I, Huang W-S, Lin K-H, Lee Y-Y, Pan P-S, et al. Overt tumor regression after salvage boron neutron capture therapy (BNCT) for a recurrent glioblastoma patient. *Radiol Oncol.* 2018;2:48.
- Zonta A, Prati U, Roveda L, Ferrari C, Zonta S, Clerici A, et al. Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. *J Phys.* 2006;41:484.
- Nuclear Data at Kaeri [Internet]. [acessado em 22 fev. 2019]. Disponível em: <http://atom.kaeri.re.kr/nuchart/>
- Smilgys B. Dosimetria in vitro em BNCT com o uso de filmes finos de boro e detectores PADC [tese]. Campinas: Instituto de Física "Gleb Wataghin", Universidade Estadual de Campinas; 2017.
- Cavaliere TA. Dosimetria TL em campos mistos no reator IPEN/MB-01 [tese]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2018.
- Castro VA. Otimização do Feixe de Irradiação na instalação para estudos em BNCT junto ao reator IEA-R1 [dissertação]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2014.
- Faião-Flores F. Terapia de Captação de Nêutrons por Boro (BNCT) em Associação ao Composto Sintético Fenolato DM-1 e ao Quimioterápico Convencional Dacarbazina no Tratamento do Melanoma [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade da Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.
- Faião-Flores F, Coelho PR, Aruda-Neto J, Maria DA. Boron neutron capture therapy induces cell cycle arrest and DNA fragmentation in murine melanoma cells. *Appl Radiat Isot.* 2011;69(12):1741-4. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.005>
- Souza GS. Projeto e implantação de melhorias na blindagem biológica da instalação pra estudos em BNCT [dissertação]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2011.