



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

SÂMIA DE FREITAS BRANDÃO

**Dosimetria da Braquiterapia por Califórnio-252 Associada à Captura de
Nêutrons pelo Boro com Balão Moderador Aplicada ao Glioblastoma
Multiforme**

**Belo Horizonte
2013**

SÂMIA DE FREITAS BRANDÃO

Dosimetria da Braquiterapia por Califórnio-252 Associada à Captura de
Nêutrons pelo Boro com Balão Moderador Aplicada ao Glioblastoma
Multiforme

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área de concentração: Ciências das Radiações
Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte
2013

Aos meus pais, Máisa e Edgar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, pelo exemplo de trabalho e dedicação, por toda a paciência, prontidão e, principalmente, pela orientação em cada etapa deste trabalho.

Ao Dr. Bruno Trindade, pela prontidão e auxílio com o programa SISCODES, nas horas de precisão e, principalmente, pela implementação do programa para tornar possível a geração das superfícies de isodoses de todas as componentes de dose da técnica de BNCT em uma mesma imagem, apresentadas neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sergio Gallardo Bermel, pela presteza no auxílio e dicas do código MCNP5.

Aos meus pais, Máisa e Edgar, que não se limitaram ao papel de pais, sendo também grandes amigos. E mais ainda por me alegrarem com sua companhia diária nos últimos anos, me incentivando e apoiando, como sempre fizeram.

Ao meu irmão Bráulio, pela amizade, carinho e compreensão pelos momentos de ausência. Também à Wélida e Luiza, minha “bonequinha”, pelos momentos de descontração e alegria.

À minha Rimã, Flávia, por estar sempre ao meu lado, com uma enorme amizade, paciência e carinho, me incentivando e apoiando em todos os momentos dos últimos sete anos. E não tenho dúvidas de que assim será sempre.

À minha anjinha, Janine, e aos meus amigos do coração, Danilo e Kellen, por tantos momentos, ensinamentos e crescimentos vividos. À Patrícia e Fabiana pela amizade e ótima companhia sempre!

Aos demais colegas, professores e funcionários do Departamento de Engenharia Nuclear, pelos momentos compartilhados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro

RESUMO

O glioblastoma multiforme é um tumor altamente infiltrativo e, mesmo com os avanços tecnológicos, o tratamento para controle de infiltrações e metástases locais ainda é um desafio. No intuito de avaliar alternativas para o seu tratamento, este trabalho teve como objetivo realizar estudos dosimétricos da braquiterapia por ^{252}Cf associada à terapia por captura de nêutrons pelo boro (BNCT) e propor o acoplamento de um balão moderador a esta associação. Os estudos dosimétricos foram realizados através de simulação computacional, no código MCNP5, usando um modelo de cabeça humana em voxels, no qual foram incorporados um tumor cerebral hipotético e infiltrações. O modelo foi elaborado no programa SISCODES, que também foi usado como interface para as simulações no MCNP5. Foram simulados casos de braquiterapia por ^{252}Cf , braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT, braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador de água pesada, braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador de água leve e braquiterapia por balão de ^{125}I . No caso de braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT, também foram realizadas simulações considerando razões de concentração de boro no tecido normal:tumor de 1:1, 1:3,5, 1:5, 1:10, 1:20 e 1:50, assim como nenhuma concentração de boro. A análise dosimétrica comparativa entre as técnicas citadas foi realizada, obtendo-se a taxa de dose ponderada pelo RBE em cada técnica. Nas condições de 1:3,5 de boro e $72\mu\text{g}$ de ^{252}Cf , os resultados mostraram que para atingir uma dose de 60 RBE.Gy no leito do tumor, a 1 cm do centro da fonte, seria necessário um tempo acumulado de exposição de aproximadamente 9,6 h, tanto na braquiterapia por ^{252}Cf quanto na braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT. Os resultados dos casos com balão, tanto da braquiterapia por balão de ^{125}I quanto da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão de água pesada, mostraram que seria necessário um tempo de exposição de 54 h para atingir uma dose de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao balão como, por exemplo, em 9 frações de 6 h. Contudo, com o balão de ^{125}I a dose no osso atingiria 114,6 RBE.Gy, o que requer uma reavaliação deste tipo de terapia. Já na associação da fonte ^{252}Cf , BNCT e balão de água pesada, a dose na infiltração, a aproximadamente 1,0 cm do balão, atingiria uma dose de 91,4 RBE.Gy, ou seja, 50% maior que a dose na periferia do balão. Os resultados mostraram que a associação da fonte de ^{252}Cf com um balão moderador pode ser uma alternativa para o aumento da eficácia da técnica de BNCT e para sua viabilização nos centros radioterápicos no Brasil.

Palavras-chave: Dosimetria; Braquiterapia; BNCT; ^{252}Cf ; Glioblastoma.

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme is a highly infiltrative tumor and, even with technological advances, the treatment for the control of infiltrations and local metastases is still a challenge. In order to evaluate alternatives for its treatment, this work aimed to conduct dosimetric studies for ^{252}Cf brachytherapy combined with boron neutron capture therapy (BNCT) and to propose the coupling of a balloon moderator to this association. Dosimetric studies were conducted through computational simulation in MCNP5 code, using a voxel model of a human head, in which a hypothetical brain tumor and infiltrations were incorporated. The model was constructed on the SISCODES software that was also used as an interface for the MCNP5 simulations. ^{252}Cf brachytherapy, ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT, ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT and a moderator balloon of heavy water, ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT and a moderator balloon of light water, and ^{125}I balloon brachytherapy cases were simulated. In ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT, simulations were performed for boron concentration ratios to normal tissue:tumor of 1:1, 1:3,5, 1:5, 1:10, 1:20 e 1:50, even as no boron concentration. Comparative dosimetric analysis among the mentioned techniques was performed. Considering a boron concentration ratio of 1:3,5 and $72\mu\text{g}$ of ^{252}Cf , results showed that would be necessary a cumulative exposure time of 9,6 h to reach a dose of 60 RBE.Gy in the tumor bed, at 1 cm of the source center, both in ^{252}Cf brachytherapy as in ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT. But in the last, the dose in the infiltration would be 2 to 5 times larger than in the first. In balloon brachytherapy cases, both ^{125}I balloon brachytherapy and ^{252}Cf brachytherapy combined with BNCT and heavy water balloon would require a cumulative time of 54 h to reach a dose of 60 RBE.Gy in the tissue adjacent to the balloon, for example 9 fractions of 6 h. However, with the ^{125}I balloon the dose in the bone would reach 114.6 RBE.Gy, which requires a reassessment of this type of therapy. Whereas in ^{252}Cf source, BNCT and balloon of heavy water association, the dose in the infiltration closer to the balloon would reach 91.4 RBE.Gy, meaning a dose of 50% larger than in the periphery of the balloon. The results showed that the association of ^{252}Cf source with a balloon moderator may be an alternative for increasing the viability and effectiveness of the BNCT technique in Brazilians radiotherapy centers.

Keywords: Dosimetry; Brachytherapy; BNCT; ^{252}Cf ; Glioblastoma

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de tumores cerebrais e de SNC primários nos Estados Unidos.....	8
Figura 2 – Distribuição de gliomas diagnosticados nos Estados Unidos	8
Figura 3 – Isodoses na radioterapia conformacional e IMRT	17
Figura 4 – Radiocirurgia estereotáxica.....	20
Figura 5 – Braquiterapia com balão de ^{125}I	25
Figura 6 – Interação dos nêutrons com o ^{10}B em reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	26
Figura 7 – Espectro de fissão de Watt	38
Figura 8 – Planos axiais do modelo de cabeça humana em voxels	50
Figura 9 – Visibilização 3D do modelo de cabeça em voxels.....	51
Figura 10 – Plano axial do modelo computacional com os voxels avaliados neste trabalho ...	51
Figura 11 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia associada à BNCT.....	53
Figura 12 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_G	54
Figura 13 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_G	54
Figura 14 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_H	55
Figura 15 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_H	55
Figura 16 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido a reações de captura radioativa (componente D_γ).....	56
Figura 17 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido a reações de captura radioativa (componente D_γ).	57
Figura 18 – Taxa de dose ponderada total, D_P , e componentes de taxa de dose ponderada: D_G , D_H , D_γ , D_N e D_B	58
Figura 19 – Fluência de nêutrons obtida da simulação no código MCNP5	59

Figura 20 – Planos axiais do modelo de cabeça humana em voxel, nos quais as infiltrações foram inseridas	60
Figura 21 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia associada à BNCT.....	60
Figura 22 – Taxa de dose ponderada total (D_P) e componentes de taxa de dose ponderada (D_H , D_G , D_γ , D_N e D_B) produzidas na BT-Cf-BNCT	61
Figura 23 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada total produzida na BT-Cf-BNCT nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional	62
Figura 24 – Taxa de dose ponderada total no tumor alvo (T), nas infiltrações I_1 e I_2 , e no tecido normal, para diferentes razões de concentração de boro.....	64
Figura 25 – Posicionamento da fonte radioativa na braquiterapia por balão de ^{125}I	65
Figura 26 – Taxa de dose ponderada produzida na braquiterapia por balão de ^{125}I , para diferentes diâmetros do balão.....	66
Figura 27 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional, produzidas na braquiterapia por balão de ^{125}I	68
Figura 28 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia $^{252}\text{Cf}+\text{BNCT}$ com balão moderador.....	69
Figura 29 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_G , produzida na interação dos raios gama emitidos pela fonte de ^{252}Cf com o tecido	70
Figura 30 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_H , produzida na interação dos nêutrons rápidos emitidos pela fonte de ^{252}Cf com o tecido	70
Figura 31 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_γ , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo hidrogênio, em reações $^1\text{H}(n,\gamma)^1\text{H}$, com o tecido.....	71
Figura 32 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_N , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo nitrogênio, em reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, com o tecido.....	71
Figura 33 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_B , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo boro, em reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, com o tecido.....	72
Figura 34 – Taxa de dose ponderada total (D_P) produzida na BT-Cf-BNCT, na BT-Cf-BNCT-BM(D_2O) e na BT-Cf-BNCT-BM(H_2O).....	73
Figura 35 – Taxa de dose ponderada total no tecido normal adjacente ao balão moderador...	74
Figura 36 – Taxa de dose ponderada total na região da infiltração I_1	74
Figura 37 – Taxa de dose ponderada total na região da infiltração I_2	75

Figura 38 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional, produzidas na BT-Cf-BNCT-BM(D ₂ O).....	77
Figura 39 – Fluência de nêutrons obtida de simulação no código MCNP5	78
Figura 40 – Taxas de dose ponderada produzidas na BT-Cf, na BT-Cf-BNCT, na braquiterapia por balão de ¹²⁵ I (4 cm) e na BT-Cf-BNCT-BM(D ₂ O) com balão de 4 cm.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de ponderação da radiação (w) para as principais componentes de taxa de dose em BNCT	43
Tabela 2 – Espectro da radiação gama e raios X emitidos pela fonte de ^{125}I	46
Tabela 3 – Voxels avaliados, tecidos representativos correspondentes e definição de nomenclatura, quanto ao tipo de tecido, para os casos simulados.	52
Tabela 4 – Taxas de dose ponderada total média no tumor e nas infiltrações para concentrações de boro de 0:0 (sem boro) até 1:50.....	65
Tabela 5 – Taxas de dose ponderada total média para diferentes diâmetros do balão de ^{125}I	67
Tabela 6 – Taxas de dose ponderada total média produzida na BT-Cf-BNCT, na BT-Cf-BNCT-BM(D ₂ O) e na BT-Cf-BNCT-BM(H ₂ O).	76
Tabela 7 – Relação tempo de exposição e dose para uma dose prescrita de 60 RBE.Gy no tecido adjacente (TA).....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Duas dimensões ou bidimensional.
3D	Três dimensões ou tridimensional.
BM	Balão moderador
BNCT	<i>Boron Neutron Capture Therapy</i>
BNL	<i>Brookhaven National Laboratory</i>
BPA	<i>Boronophenylalanine</i>
BSH	<i>Sodium Borocaptate</i>
BT	Braquiterapia
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
D₂O	Água pesada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSRS	<i>Fractionated Stereotactic Radiation Surgery</i>
GBM	Glioblastoma Multiforme
H₂O	Água leve
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	<i>Imaged Guided Radiotherapy</i>
IMPT	<i>Intensity Modulated Proton Therapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JRC	<i>Joint Research Centre</i>
LET	<i>Linear Energy Transfer</i>
LINAC	<i>Linear Particle Accelerator</i>

MCNP	<i>Monte Carlo N-Particle Code</i>
MIT	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCT	<i>Neutron Capture Therapy</i>
NRI	Núcleo de Radiações Ionizantes
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PTCOG	<i>Particle Therapy Co-Operative Group</i>
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SISCODES	Sistema de Códigos para Cálculos de Dose Absorvida por Método Estocástico
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SRS	<i>Stereotactic Radiosurgery</i>
SRT	<i>Stereotactic Radiation Therapy</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TMZ	Temozolomida
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>
VTT	<i>Valtion Teknillinen Tutkimuskeskus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Motivação	2
1.2. Objetivo Geral	3
1.2.1. Objetivos específicos	4
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1. Neoplasia	5
2.2. Neoplasias encefálicas	6
2.2.1. Gliomas.....	9
2.2.1.1. Ependimomas	9
2.2.1.2. Oligodendrogliomas	9
2.2.1.3. Astrocitomas.....	10
2.3. Considerações sobre tratamentos de neoplasias malignas encefálicas.....	12
2.3.1. Biópsia incisional	12
2.3.2. Tratamento Cirúrgico	13
2.3.3. Quimioterapia	13
2.3.4. Radioterapia.....	15
2.3.4.1. Radioterapia Convencional e Conformacional.....	16
2.3.4.2. Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT).....	16
2.3.4.3. Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT).....	17
2.3.4.4. Arcoterapia	18
2.3.4.5. Radiocirurgia Estereotáxica (SRS e SRT).....	19
2.3.4.6. Hadronterapia	22
2.3.4.7. Braquiterapia	23

2.3.5. Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT).....	25
2.3.5.1. A técnica de BNCT	25
2.3.5.2. Avanços da técnica de BNCT.....	28
2.4. Códigos computacionais.....	31
2.4.1. MCNP – Monte Carlo N-Particle Code.....	32
2.4.2. SISCODES	33
3. METODOLOGIA.....	35
3.1. Modelo computacional de cabeça humana em voxels.....	35
3.2. Preparação do arquivo de entrada para simulações no MCNP5.....	36
3.3. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT.....	37
3.3.1. Componentes de dose	38
3.3.1.1. Cálculo das componentes d_N e d_B	40
3.3.2. Taxa de dose ponderada pelo RBE.....	42
3.4. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT para dosimetria em infiltrações do tumor	44
3.4.1. Diferentes concentrações de boro nas células tumorais	45
3.5. Simulação de braquiterapia por balão de ^{125}I	46
3.6. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador.....	47
3.7. Análise dosimétrica comparativa das técnicas apresentadas neste trabalho.....	48
4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
4.1. Modelo computacional	50
4.2. Voxels selecionados para avaliação dosimétrica.....	51
4.3. Braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT	53
4.4. Braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT em infiltrações do tumor.....	59
4.5. Braquiterapia por balão de ^{125}I	65

4.6. Braquiterapia por ²⁵² Cf associada à BNCT com balão moderador	69
4.7. Análise comparativa entre as técnicas apresentadas.....	78
5. DISCUSSÃO	81
6. CONCLUSÕES.....	86
REFERÊNCIAS	87
GLOSSÁRIO	98
APÊNDICE A – Densidade e cores dos tecidos que compõem o modelo de voxel	100
APÊNDICE B – Composição elementar, em percentuais de massa, dos tecidos que compõem o modelo de voxel	101
APÊNDICE C – Cálculo do fator multiplicador (<i>FM</i>)	102
ANEXOS	103

1. INTRODUÇÃO

Uma neoplasia consiste de uma massa anormal de tecido, com crescimento descontrolado. Se esta neoplasia é capaz de invadir e destruir estruturas adjacentes e se disseminar para locais distantes, é denominada neoplasia maligna ou câncer (Kumar *et al*, 2008; Brasileiro Filho, 2009).

O câncer tem se tornado cada vez mais relevante devido à extensão do seu perfil epidemiológico, que vem se ampliando no mundo. Segundo o Ministério da Saúde, a prevenção e o controle do câncer precisam adquirir o mesmo foco e a mesma atenção que a área de serviços assistenciais, para garantir que haja recursos suficientes para suprir as necessidades de diagnóstico, tratamento e acompanhamento. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012, válidas também para o ano de 2013, apontam a ocorrência de 257.870 novos casos de cânceres para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino, em um total de 518.510 novos casos de cânceres, incluindo os de pele não melanoma (INCA, 2012a).

Os cânceres do sistema nervoso central (SNC) representam, na população mundial, aproximadamente, 2% de todas as neoplasias malignas. Mesmo não sendo muito frequentes, contribuem significativamente para a morbidade global (INCA, 2012a). Entre estes cânceres, o glioblastoma multiforme é o tumor maligno primário mais comum e é um dos tipos de câncer mais letais, devido à sua agressividade e à ineficácia dos tratamentos. A sobrevida do paciente, geralmente, é menor que dois anos. Além disso, o tratamento pode produzir sérios efeitos colaterais, pois as funções cerebrais podem ser comprometidas (Haar *et al*, 2012).

Estudos e novas tecnologias vêm sendo continuamente apresentados no intuito de maximizar o controle tumoral e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos colaterais. Entretanto, a cura do glioblastoma ainda é um desafio. Atualmente, o tratamento é apenas paliativo. O protocolo padrão para o glioblastoma recém-diagnosticado compreende a exérese¹ do tumor, seguida de radioterapia e quimioterapia, podendo, as duas últimas, ser aplicadas isoladamente ou concomitantemente. Ainda assim, a maioria dos casos apresenta recorrência (Noda *et al*, 2009; Amelio e Amichetti, 2012).

¹ Procedimento cirúrgico realizado para retirar uma parte ou a totalidade de um órgão ou tecido, visando finalidade terapêutica.

Devido às infiltrações neoplásicas malignas, características do GBM, e conseqüentemente, à grande probabilidade de recorrência, faz-se necessário desenvolver novas técnicas, ou mesmo novos protocolos revisando as técnicas já conhecidas, no intuito de aprimorar o tratamento do glioblastoma multiforme.

Os protocolos de radioterapia podem, inicialmente, ter suas deposições de energia estimadas por técnicas computacionais que avaliam o transporte de partículas no tecido humano. Para que tais avaliações se tornem fidedignas é necessário o uso de modelos antropomórficos e antropométricos artificiais, representativos da região em estudo. A partir dessas simulações computacionais de radioterapia, é possível avaliar melhor os benefícios de técnicas usadas no tratamento do glioblastoma, no intuito de aumentar a sobrevida e preservar a qualidade de vida do paciente, quantificando dose absorvida em função da área cerebral irradiada.

Este trabalho avalia dois métodos radioterápicos alternativos para o tratamento do glioblastoma multiforme – Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT, do inglês *Boron Neutron Capture Therapy*) associada à braquiterapia por Califórnio-252 e BNCT associada à braquiterapia por Califórnio-252 acoplada a um balão moderador – dando andamento às pesquisas desenvolvidas no grupo de pesquisa NRI – Núcleo de Radiações Ionizantes – da UFMG, em especial à Brandão e Campos, 2008, na qual foi realizada uma avaliação dosimétrica comparativa entre a técnica de BNCT com feixe externo e radioterapia megavoltagem 10 MV.

1.1. Motivação

O glioblastoma multiforme é um tumor altamente infiltrativo, sendo esta uma das principais características que o torna tão agressivo e letal. Mesmo com os avanços tecnológicos envolvendo técnicas de tratamento do câncer, a cura do GBM ainda é um desafio.

Uma opção para o tratamento do glioblastoma é a técnica de BNCT, que vem sendo estudada há décadas. Ensaios clínicos realizados em vários centros internacionais têm reforçado a posição desta técnica na medicina e confirmado a segurança do método, mas ainda assim, continua sendo considerada uma técnica de radioterapia experimental. Uma das principais dificuldades na aplicação da BNCT está relacionada à geração dos nêutrons, necessários na

irradiação do tumor. Geralmente estes nêutrons são produzidos por reatores nucleares, que requerem instalações complexas, tornando o tratamento muito caro. De acordo com Wagner *et al*, 2012, existem menos de 10 instalações clínicas de BNCT para o tratamento do GBM, em todo o mundo, e o número de pacientes tratados ainda é baixo: menos de 1000 pacientes tratados desde o início da técnica de BNCT.

Uma alternativa para a viabilização da BNCT nos centros radioterápicos pode estar no emprego de uma fonte de ^{252}Cf como fonte de nêutrons, associando esta técnica à braquiterapia, pois uma agulha de ^{252}Cf é uma fonte viável, com geometria, dimensões e atividade específica adequadas para tal terapia. Além disso, possui baixo custo e pode ser facilmente encontrada no mercado. Como o tecido humano é composto por aproximadamente 10% de hidrogênio, os nêutrons rápidos emitidos por esta fonte podem ser moderados¹, chegando às ramificações tumorais com uma energia mais baixa, podendo então ser capturados pelo ^{10}B . Entretanto, as taxas de dose absorvida no tumor e no tecido normal devem ser avaliadas para que uma análise mais profunda possa ser feita.

Com o intuito de que os nêutrons possuam energia na faixa térmica ao interagir com o tumor, é interessante que seja realizado um estudo adicional da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com um balão moderador, no qual se introduz a fonte de ^{252}Cf , preenchido com uma solução capaz de termalizar² os nêutrons rápidos emitidos por esta fonte. De forma comparativa, pode ser realizado um estudo de uma técnica braquiterápica, semelhante a uma técnica já empregada no tratamento do glioblastoma, envolvendo um balão de ^{125}I . Os resultados obtidos nas três propostas devem ser comparados, para verificar se existem vantagens de uma técnica sobre a outra.

1.2. Objetivo Geral

Realizar estudos dosimétricos da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT, empregada no tratamento do glioblastoma multiforme, comparando seus resultados com os de outra técnica

¹ Moderação é o processo no qual os nêutrons perdem energia ao percorrer um meio material.

² Termalização é o estágio final do processo de moderação, no qual os nêutrons atingem o equilíbrio térmico, ou seja, sua energia média se iguala à energia média de agitação térmica das moléculas do meio. Nêutrons térmicos possuem um energia, mais provável, de 0,0253 eV.

de braquiterapia (balão de ^{125}I), assim como com os da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador, sendo esta uma técnica proposta neste trabalho.

1.2.1. Objetivos específicos

- Desenvolver simulação computacional, no código MCNP5, para obtenção de taxa de dose absorvida e taxa de dose ponderada pelo RBE no tratamento de glioblastoma multiforme através da técnica da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT;
- Estudar a presença de infiltrações tumorais, além do tumor alvo, e avaliar a taxa de dose ponderada pelo RBE para diferentes razões de concentração de boro, empregando a braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT;
- Desenvolver simulação computacional, no código MCNP5, para obtenção de taxa de dose absorvida e taxa de dose ponderada pelo RBE no tratamento de glioblastoma multiforme através da braquiterapia por balão de ^{125}I ;
- Desenvolver simulação computacional, no código MCNP5, para obtenção de taxa de dose absorvida e taxa de dose ponderada pelo RBE no tratamento de glioblastoma multiforme através da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador;
- Comparar os resultados obtidos no estudo da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT, no estudo da braquiterapia por balão de ^{125}I , e no estudo da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador, para verificar vantagens e desvantagens entre as técnicas, quanto à dosimetria.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Neoplasia

De acordo com Kumar *et al*, 2008 e Brasileiro Filho, 2009, a neoplasia consiste de uma massa anormal de tecido, com crescimento descontrolado e que ultrapassa o do tecido normal, pois as células neoplásicas ignoram as influências reguladoras que controlam o crescimento celular normal, se replicando continuamente. As neoplasias também são chamadas de tumores e podem ser benignas ou malignas, sendo classificadas de acordo com seu padrão histológico e seu comportamento clínico potencial.

As neoplasias benignas apresentam indicação de permanecerem localizadas (massa geralmente esférica) e não se disseminarem para outros locais. Na maioria dos casos, crescem lentamente. Além disso, são compostas de células bem diferenciadas, ou seja, que conservam a capacidade funcional e as características histológicas encontradas nas células normais correspondentes (Kumar *et al*, 2008).

As neoplasias malignas, também chamadas de cânceres, são capazes de invadir e destruir estruturas adjacentes e se disseminar para locais distantes, formando metástases. A maioria das neoplasias malignas apresenta crescimento rápido e este está relacionado a seu nível de diferenciação, dentro do qual as células podem ser desde bem diferenciadas até indiferenciadas (anaplásicas) (Kumar *et al*, 2008; Brasileiro Filho, 2009).

Outra característica que diferencia as neoplasias benignas e malignas se refere à facilidade de remoção cirúrgica. As neoplasias benignas apresentam, com frequência, uma cápsula fibrosa que as delimitam, tornando possível que sejam completamente removidas cirurgicamente. E, em geral, não recidivam após este procedimento. O mesmo não acontece com as neoplasias malignas, devido ao seu caráter infiltrativo. Neste caso, uma margem de tecido adjacente, aparentemente normal, também deve ser extirpada para possibilitar a retirada de todas as células neoplásicas. Ainda assim, existe uma tendência de haver recidiva (Kumar *et al*, 2008; Brasileiro Filho, 2009).

2.2. Neoplasias encefálicas

As neoplasias benignas, apesar de não destruírem diretamente o tecido, apresentam um crescimento expansivo que provoca a compressão das estruturas adjacentes. No caso das neoplasias encefálicas, mesmo as benignas podem causar danos consideráveis, pois o crânio não é capaz de se expandir ou comprimir. Assim, o crescimento neoplásico pode gerar uma pressão sobre o cérebro capaz de provocar lesões distantes de sua localização (eMedicine, 2012). Geralmente, estas neoplasias podem ser removidas cirurgicamente, mas é fundamental avaliar sua localização e o tipo de função que pode ser comprometida para ponderar riscos e benefícios do procedimento. Alguns exemplos de tumores cerebrais benignos são o papiloma (tumor no plexo coroide), o Schwannoma (origem nas células de Schwann, que revestem os nervos mielínicos e periféricos), o meningioma (tumor nas meninges), tumor neuroepitelial disembrionário (lesão neuroglial), e o gangliocitoma (tumor nos gânglios nervosos) (ICD-O, 2000).

As neoplasias encefálicas malignas apresentam diversos graus de malignidade e, por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um sistema de classificação dos tumores do SNC, usada para avaliar o estadiamento e prognóstico do tumor (ICD-O, 2000; Louis *et al*, 2007). Os tumores são, então, classificados em quatro graus de malignidade:

- Grau I – Aplica-se a lesões com baixo potencial proliferativo e com possibilidade de cura apenas com a exérese do tumor.
- Grau II – As neoplasias deste grau são geralmente infiltrativas e frequentemente apresentam recorrência, apesar da baixa atividade proliferativa. Alguns tipos de tumores tendem a progredir para um grau mais alto de malignidade.
- Grau III – Este grau é designado a lesões com malignidade evidente, incluindo atipias nucleares (aparência anormal dos núcleos celulares) e atividade mitótica (divisão celular).
- Grau IV – Atribuído a neoplasmas de citologia maligna e atividade mitótica, propensos à necrose e tipicamente associados à evolução rápida da doença, antes e depois da exérese do tumor, levando a óbito.

As neoplasias encefálicas também podem ser caracterizadas como primárias e secundárias. As primárias têm origem nas células do próprio cérebro, enquanto as neoplasias secundárias têm origem nas células de outros órgãos ou tecidos, que podem se disseminar através da corrente sanguínea. São os chamados tumores metastáticos (Kumar *et al*, 2008).

Existem mais de 100 tipos de tumores cerebrais primários, que geralmente recebem o nome do tipo da célula da qual se desenvolve (Louis *et al*, 2007; Kumar *et al*, 2008). Os tumores primários do SNC e sua graduação quanto à malignidade, classificados pela OMS, são apresentados no Anexo A e no Anexo B.

O câncer do SNC representa, aproximadamente, 2% de todas as neoplasias malignas na população mundial e apresenta alta morbidade. No Brasil, eram esperados 9.270 novos casos de câncer do SNC, entre homens e mulheres, no ano de 2012. Estas estimativas também são válidas para o ano de 2013 (INCA, 2012a).

Nos Estados Unidos, foram relatadas as estatísticas para tumores cerebrais e de SNC primários, diagnosticados entre 2004 e 2008. Entre as informações divulgadas, estão a distribuição dos tipos de tumores cerebrais e de SNC diagnosticados, mostrada na Figura 1, e a distribuição dos gliomas diagnosticados, mostrada na Figura 2.

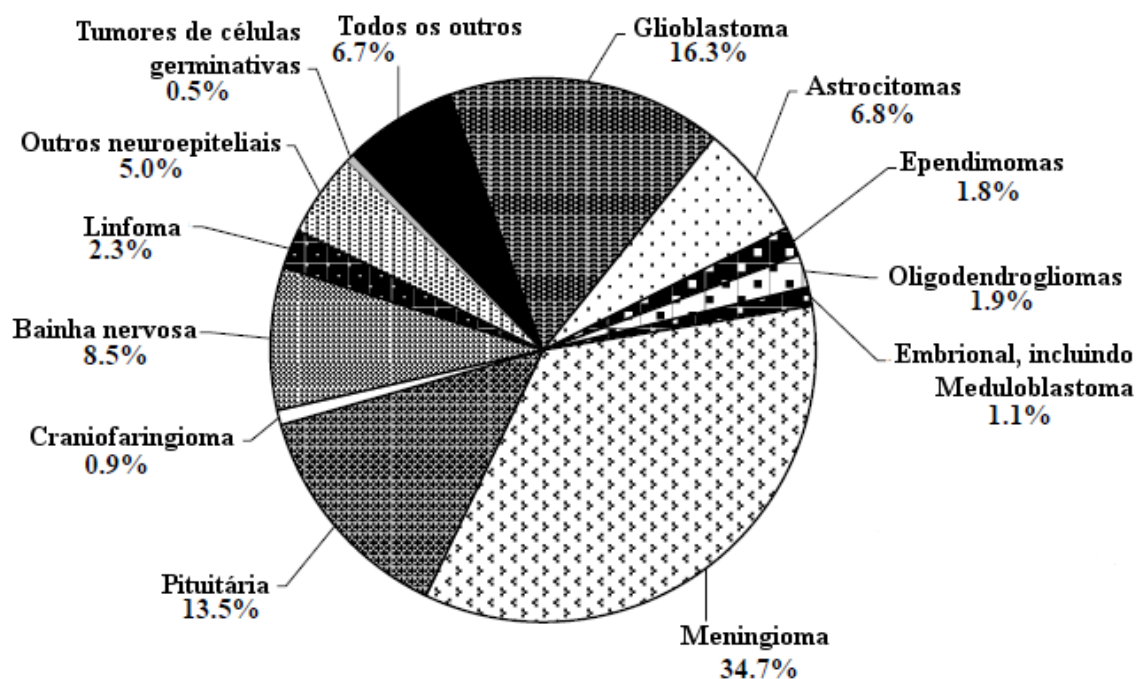


Figura 1 – Distribuição de tumores cerebrais e de SNC primários, diagnosticados em 295.986 pacientes, nos Estados Unidos (adaptada de CBTRUS, 2012).

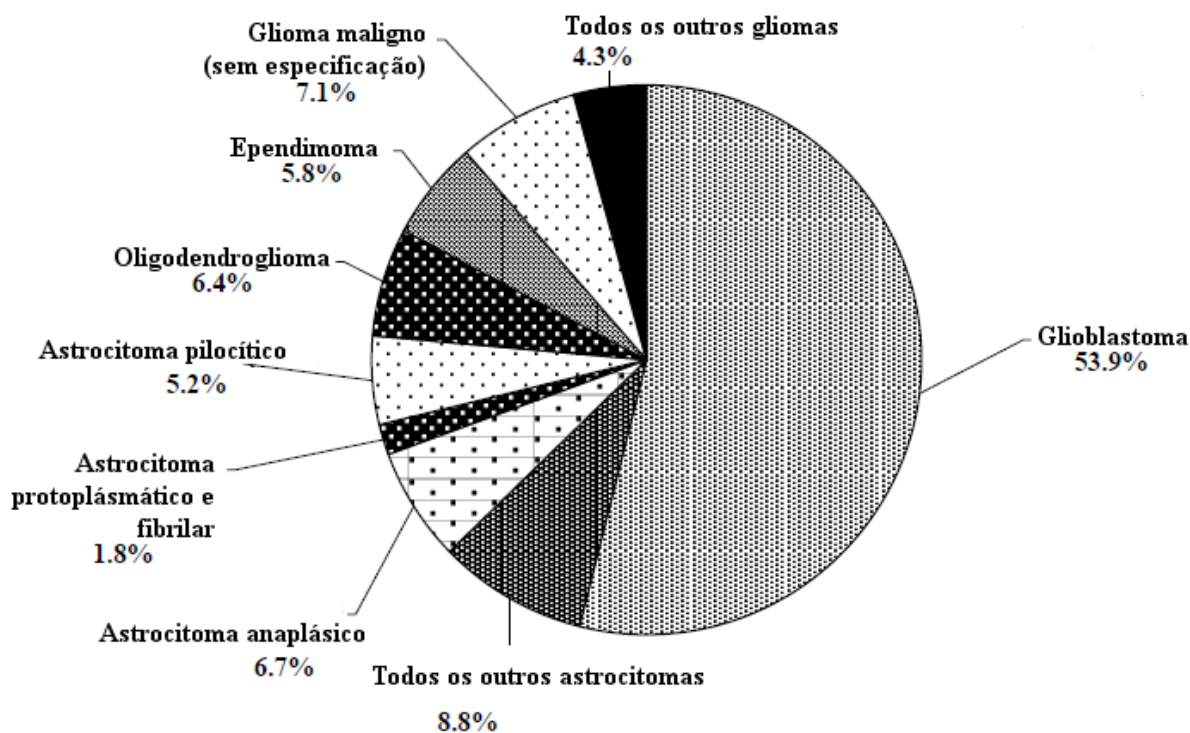


Figura 2 – Distribuição de gliomas diagnosticados em 89.617 pacientes, nos Estados Unidos (adaptada de CBTRUS, 2012).

Dos tumores cerebrais malignos, 80% são gliomas, ou seja, se desenvolvem em células nervosas denominadas células gliais (CBTRUS, 2012). As células gliais são responsáveis pelo suporte tecidual, nutrição, equilíbrio iônico, metabolismo de neurotransmissores e defesa imunológica dos neurônios. São representadas por quatro células principais: astrócitos, oligodendrócitos, endimócitos e pelas células da microglia (Faria *et al*, 2006).

2.2.1. Gliomas

Existem vários tipos de gliomas, como mostra os Anexos A e B, mas os gliomas de maior incidência podem ser divididos em três grandes grupos, e possuem nomenclatura de acordo com o tipo de célula específica em que são originados: endimomas, oligodendrogliomas e astrocitomas.

2.2.1.1. Ependimomas

Os endimomas são neoplasias de células endimárias, que revestem a cavidade dos ventrículos encefálicos e do canal medular. Correspondem a aproximadamente 6% dos gliomas e acometem tanto adultos quanto crianças. A sobrevida de 10 anos ocorre em 77% dos casos. Histologicamente eles podem ser dividido em três grupos: endimomas mixopilares e subendinomas (grau I), endimomas de baixo grau (grau II) e endimomas anaplásicos (grau III) (ANATPAT, 2012; CBTRUS, 2012).

2.2.1.2. Oligodendrogliomas

Os oligodendrogliomas são formados por oligodentrócitos e, embora sejam relativamente bem delimitados e histologicamente diferenciados, tendem a reincidir após a retirada cirúrgica, já que esta dificilmente pode ser completa. Correspondem à cerca de 6% dos gliomas e são mais frequentes na faixa etária adulta. São os gliomas que mais produzem crises convulsivas e normalmente apresentam calcificações nos exames de imagem. Quanto à malignidade, os oligodendrogliomas comuns são de grau II, mas nos casos de recidiva podem passar para grau III (oligodendroglioma anaplásico). Em média, 62% e 33% dos pacientes com estes tipos de

gliomas, respectivamente, conseguem atingir uma sobrevida de 10 anos (ANATPAT, 2012; CBTRUS, 2012).

2.2.1.3. Astrocitomas

Os astrocitomas são compostos de astrócitos neoplásicos e são os tumores malignos mais comuns do SNC, compreendendo 76% de todos os tipos de gliomas. Localizam-se, mais frequentemente, nos lobos frontal, parietal e temporal. Os astrocitomas compreendem um grupo de tumores com forma e conduta biológica muito distinta e, por isso, são divididos em diferentes graus de malignidade. Os tipos mais frequentes de astrocitomas são apresentados, a seguir. Outros tipos de astrocitomas são citados nos Anexos A e B (Faria *et al*, 2006; Braga, 2008; CBTRUS, 2012).

Astrocitomas Pilocíticos

Os astrocitomas pilocíticos são tumores de grau I, apresentando crescimento lento e em 85% dos casos são de origem cerebelar. Macroscopicamente, apresentam-se como massas bem delimitadas, na maioria das vezes císticas, sem infiltração dos tecidos subjacentes. Isto significa que não se espalham para outras partes do SNC, sendo o menos agressivo dos astrocitomas. Ainda assim, em cerca de 1% dos casos, possuem potencial de transformação maligna, podendo tornar-se agressivos. Os astrocitomas pilocíticos se apresentam no hemisfério cerebral, nervo óptico, tronco cerebral e cerebelo, e em 91% dos casos, a sobrevida é de 10 anos, a partir do diagnóstico. Em 82% dos casos, esses tumores acometem indivíduos de menos de 20 anos, apresentando um pico entre 8 e 13 anos, sendo o glioma mais comum em crianças. Nos casos em que os tumores não são agressivos, não existe indicação para radioterapia ou quimioterapia, sendo realizado apenas o tratamento cirúrgico (Braga, 2008; Faria *et al*, 2006; ANATPAT, 2012; CBTRUS, 2012).

Astrocitomas Difusos de Baixo Grau

De acordo com a OMS, os astrocitomas de baixo grau são de grau II e possuem crescimento relativamente lento, porém mais rápido do que os astrocitomas de grau I. Podem ser localizados em qualquer parte do SNC, possuem baixa malignidade, mas apresentam potencial infiltrativo sobre estruturas adjacentes. Mostram-se como massas homogêneas, de

bordas mal definidas, ocasionalmente com a formação de cistos. De acordo com o tipo celular predominante, podem ser distinguidos entre fibrilar, gemistocítico e protoplásmático. O astrocitoma fibrilar compreende 80% dos astrocitomas deste grau e há um predomínio de localização na substância branca. O protoplásmático encontra-se no córtex cerebral e não apresenta mitose, enquanto o gemistocítico apresenta tendência a uma maior malignidade. A partir do diagnóstico do tumor, a sobrevida do indivíduo acometido por esse tipo de astrocitoma é de 5 anos em, aproximadamente, 48% dos casos e de 10 anos em, aproximadamente, 36% dos casos. Geralmente, é realizado apenas o tratamento cirúrgico. Radioterapia e quimioterapia têm sido usadas em alguns casos, mas a resposta a esses tratamentos é pequena. Como esse tipo de astrocitoma tende a apresentar recorrência, exames de controle devem ser solicitados com intervalos regulares de 6 meses a 1 ano para se manter vigilância quanto a uma possível transformação maligna (Faria *et al*, 2006; Braga, 2008; CBTRUS, 2012).

Astrocitomas Anaplásicos

Os astrocitomas anaplásicos são tumores de grau III. Apresentam contornos irregulares e com tendência infiltrativa, sendo, portanto, mais agressivos que os tumores vistos anteriormente. Suas células se proliferam mais rapidamente, promovendo o crescimento rápido de massas tumorais, e conseqüentemente o aumento da pressão intracraniana. Além disso, indicam potencial progressão ao astrocitoma de grau IV. Surgem em qualquer local do SNC e podem apresentar pequenos focos de necrose e de proliferação endotelial. Os pacientes acometidos com esses tumores apresentam uma menor sobrevida, quando comparados com os tipos de astrocitomas vistos anteriormente. A sobrevida de pacientes tratados desde o diagnóstico é de 2 anos em 43% dos casos e chega a 10 anos em 19% dos casos. O tratamento cirúrgico continua sendo a melhor opção, devendo ser o mais amplo possível, pois com uma ampla exérese tumoral se conseguem melhores resultados quanto à sobrevida do paciente. No tratamento desses tumores, além da operação, é obrigatória a realização de radioterapia localizada e quimioterapia. A ressonância magnética deve ser realizada a cada 3 ou 6 meses para se manter vigilância quanto ao crescimento de tumores remanescentes ou para a detecção precoce do retorno tumoral (Faria *et al*, 2006; eMedicine, 2012).

Glioblastoma Multiforme

De todos os astrocitomas, o Glioblastoma Multiforme (GBM) é o que apresenta maior grau de malignidade e crescimento mais rápido, tendendo a se espalhar rapidamente, invadindo o tecido normal do cérebro. Possui duas variantes histológicas: o gliossarcoma e o glioblastoma de células gigantes, que compreendem cerca de 2% e 5% de todos os glioblastomas, respectivamente. Além destes, o glioblastoma de pequenas células e o glioblastoma com componente oligodendroglial são reconhecidos como diferentes padrões histológicos, mas sem relevância para o comportamento clínico ou biológico. Em geral, o GBM é um tumor de grau IV e compreende 53,9% dos casos de glioma e 16,3 % dos casos de tumores cerebrais primários (ANATPAT, 2012; CBTRUS, 2012; Louis *et al*, 2007). Esse tipo de câncer ocorre geralmente nos hemisférios do cérebro, principalmente no lobo temporal, de adultos. Dentre as neoplasias de células gliais, o GBM é o que mais apresenta mutações, apesar de raramente promover metástase fora do SNC. A taxa de sobrevida para pacientes que recebem tratamento ainda é muito baixa: cerca de 25% atingem uma sobrevida de 2 anos e aproximadamente 1% dos pacientes consegue sobreviver por 5 anos, sendo que na maioria dos casos a sobrevida é de 1 ano após o diagnóstico. Pacientes que não recebem nenhum tipo de tratamento geralmente morrem dentro de apenas 3 meses. O tratamento padrão começa com o tratamento cirúrgico, seguido de radioterapia e quimioterapia. Ainda assim, há recorrência na grande maioria dos casos (eMedicine, 2012).

O glioblastoma multiforme será o tumor de enfoque, neste trabalho, tanto na revisão dos tratamentos de tumores empregados atualmente, quanto nas técnicas alternativas propostas.

2.3. Considerações sobre tratamentos de neoplasias malignas encefálicas

2.3.1. Biópsia incisional

A escolha do tratamento de um tumor cerebral depende, primeiramente, da natureza da lesão e do estadiamento do tumor quando a lesão for maligna. Mesmo com os avanços dos métodos de neuroimagem, o diagnóstico preciso da lesão só pode ser feito com o exame histopatológico, que é a análise microscópica das células e/ou tecidos removidos do paciente. Esta remoção é feita através de biópsia incisional, na qual apenas uma parte da lesão é retirada

para análise. Este exame é um pré-requisito para se selecionar o tipo de tratamento adequado, seja tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico (Pittella, 2008).

2.3.2. Tratamento Cirúrgico

As opções de tratamento para o GBM dependem de uma série de fatores, que incluem sua localização, tamanho, idade do paciente e seu estado geral. O tratamento cirúrgico é o principal tratamento para pacientes com GBM operável. A exérese do tumor pode ser incisional ou excisional, dependendo do seu volume e localização. A exérese incisional retira apenas parte do tumor e, por isso, é menos eficaz do que a exérese excisional, que consiste da remoção completa do tumor. Além disso, a exérese incisional possui um risco de recidiva muito maior. Como este tumor é altamente infiltrativo, mesmo que a exérese seja excisional, ainda permanecem extensões microscópicas no tecido adjacente, que não podem ser removidas pelo risco de causar um dano maior às funções cerebrais. Isto significa que o tratamento cirúrgico não é curativo para o GBM e sim paliativo, que tem como finalidade a redução da população de células tumorais ou controle dos sintomas que põem em risco a vida do paciente ou comprometem sua qualidade de vida. Sendo assim, além do tratamento cirúrgico, é necessário que o paciente receba radioterapia e quimioterapia (ABTA, 2012a; Thumma *et al*, 2012).

2.3.3. Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento sistêmico para o câncer e consiste na utilização de drogas, denominadas agentes quimioterápicos (ou antineoplásicos). Essas drogas afetam tanto as células tumorais quanto as células normais e, por isso, geralmente surgem efeitos colaterais. Para melhor eficácia do tratamento e tolerância do paciente, a quimioterapia é realizada em ciclos, uma vez ao dia, por um determinado período, seguido de um período de repouso. O período de repouso permite que o organismo recupere as suas células de defesa, para então o tratamento recomeçar (INCA, 2012b).

Durante muitos anos, a quimioterapia não era uma opção no tratamento de tumores cerebrais, devido à dificuldade do agente tóxico atravessar a barreira hemato-encefálica. Mas nas

últimas décadas, vários estudos vêm sendo realizados no intuito de desenvolver drogas capazes de chegar ao tumor cerebral e os resultados têm sido bastante promissores. No caso do glioblastoma multiforme, a quimioterapia é utilizada em conjunto ou em seguida à radioterapia, após o tumor ser removido cirurgicamente, na tentativa de evitar a recorrência do tumor (Stupp *et al*, 2005; Nishikawa, 2010).

Os agentes quimioterápicos utilizados podem ser citotóxicos, que são drogas que matam as células cancerosas, ou agentes citostáticos, que são drogas que interferem no crescimento das células cancerosas e impedem sua propagação. Essas drogas podem ser administradas por via intravenosa, oral (por meio de comprimidos ou cápsulas), ou ainda por dispositivos liberadores de droga implantados no sítio do tumor (Oncoguia, 2012).

O tratamento padrão do glioblastoma multiforme recém-diagnosticado consiste de tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia. O agente quimioterápico utilizado neste tratamento padrão é a temozolomida (TMZ), que é administrado por via oral, de acordo com o protocolo de Stupp, desenvolvido em 2005 e utilizado desde então (Stupp *et al*, 2005).

Outro agente quimioterápico empregado no tratamento de GBM recém-diagnosticado é a carmustina, que pode ser administrada por via intravenosa ou como implante de pastilhas, denominadas Gliadel[®]. As pastilhas são inseridas no local de exérese do tumor e dissolvem-se lentamente ao longo de um período de duas a três semanas, liberando assim, a carmustina nas células circundantes. Estudos sobre o uso da temozolomida após o implante de carmustina relatam que a combinação desses dois agentes quimioterápicos é bem tolerada e pode apresentar um aumento na sobrevida dos pacientes com GBM recém-diagnosticados (Menei *et al*, 2010; Reithmeier *et al*, 2010; Salmaggi *et al*, 2011a).

Além dos agentes quimioterápicos citados, existem vários outros, entre eles cisplatina, carboplatina, irinotecano, lomustina, procarbazina, vincristina, usualmente empregados no tratamento de GBM recorrente. Vários estudos vêm sendo desenvolvidos para verificar a eficácia destes agentes, que podem ser empregados sozinhos ou combinados (Reardon *et al*, 2005; Brada *et al*, 2010; Dewan *et al*, 2010; Murray *et al*, 2011; White *et al*, 2012).

Em 2009, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) aprovou o uso do bevacizumab no tratamento de GBM recorrente. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, que se liga

e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*), reduzindo a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral. Muitos estudos ainda vêm sendo realizados, tanto para o uso sozinho como para combinações do bevacizumab com outros agentes quimioterápicos (Chamberlain e Johnston, 2010; Peak e Levin, 2010; Salmaggi *et al*, 2011b; Desjardins *et al*, 2012).

2.3.4. Radioterapia

A radioterapia envolve o planejamento, a simulação e a irradiação. Em cada um destes processos, são definidos alguns parâmetros, específicos para cada paciente a ser tratado.

Para que a dose no alvo seja adequada, permitindo uma redução sistemática da dose no tecido normal e em órgãos de risco (adjacentes ao tumor), é fundamental que se tenha acesso à anatomia detalhada do paciente e que seja feito o cálculo para uma dose precisa. Os avanços tecnológicos na imagenologia têm permitido a identificação de tumores, de forma precoce, através de exames como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI), ultrassonografia, tomografia por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET), entre outros. Além de possibilitar o diagnóstico, as imagens obtidas são a base para o planejamento do tratamento radioterápico. O planejamento tem como objetivo estabelecer parâmetros fundamentais para a realização da radioterapia. Alguns desses parâmetros correspondem à localização precisa do tumor, escolha do tipo de radiação e modo de exposição (interna ou externa) a serem utilizados, quantidade de dose de radiação e o modo como será depositada (sessão única ou fracionamento em um número específico de sessões) (Fonseca e Campos, 2009; Noda *et al*, 2009).

Na sequência, a simulação é realizada por um aparelho simulador, que reproduz as condições a serem aplicadas no tratamento, baseando-se nos dados obtidos no planejamento. O objetivo da simulação é definir as configurações entre o paciente e o aparelho de radioterapia e assegurar a deposição correta de energia no tecido, para atingir a dose de radiação ionizante prescrita. Finalmente, o tumor é tratado na radioterapia, através de um feixe de alta energia de raios gama ou raios X, ou mesmo por outros tipos de radiação estabelecidos durante o planejamento (Sadeghi *et al*, 2010).

Nos últimos anos, o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos destinados à radioterapia tem priorizado a discriminação do tumor e órgãos de risco através de imagens radiológicas, o maior detalhamento do volume alvo, e a maior precisão na reprodução do posicionamento do paciente durante o tratamento (Grosu e Fels, 2012). Atualmente existem várias técnicas de tratamento radioterápico; muitas já sendo adotadas em centros de radioterapia.

2.3.4.1. Radioterapia Convencional e Conformacional

Em muitos centros de tratamento, as técnicas mais empregadas ainda são a radioterapia convencional (2D) e a radioterapia conformacional 3D. A radioterapia convencional foi uma das primeiras técnicas de tratamento radioterápico a ser desenvolvida e seu planejamento é baseado em imagens de raios X, que são imagens bidimensionais. Já a radioterapia conformacional 3D, tem seu planejamento baseado em imagens digitais tridimensionais (geralmente tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e na simulação do tratamento por um software. Nas duas técnicas citadas, a fonte de radiação é um acelerador linear e o feixe de radiação é uniforme. Para preservar o tecido normal e aumentar a dose no volume-alvo, são usados colimadores, que podem ser blocos ou filtros (Bucci *et al*, 2005).

2.3.4.2. Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT)

A radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *Image Guided Radiotherapy*) representou uma grande evolução para a radioterapia. Esta modalidade utiliza técnicas avançadas de imagens radiológicas para verificar em tempo real a posição do paciente e do tumor durante o tratamento. O grande diferencial da IGRT é que ela possibilita o gerenciamento do movimento do paciente, decorrente da respiração, por exemplo. Com esse gerenciamento a imobilização do alvo pode ser reproduzida através das medidas fornecidas pelo imageamento, levando em conta o movimento do tumor. O paciente pode respirar naturalmente durante as sessões de tratamento, reduzindo o stress e aumentando seu conforto e a eficácia do tratamento. Como é possível obter um foco mais preciso do feixe no tumor, o volume alvo pode ser reduzido e o nível de dosagem pode ser aumentado. Estas características fazem com que essa técnica apresente grandes benefícios, pois maiores doses no alvo promovem o aumento da efetividade do tratamento e um melhor foco no tumor reduz a possibilidade de

efeitos colaterais da radioterapia, aumentando a qualidade de vida do paciente (Noda *et al*, 2009; Grosu e Fels, 2012).

2.3.4.3. Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)

Após a radioterapia conformacional, o desenvolvimento tecnológico referente à radioterapia esteve voltado para possibilidade de modular a intensidade do feixe de radiação emitido pelos aceleradores lineares. Este objetivo foi atingido através da radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*). A IMRT possui as mesmas características da radioterapia conformada 3D, com a grande vantagem de que o feixe de radiação pode ter sua intensidade modulada pelo movimento de lâminas de colimação. A partir de imagens de tomografia, um software define a colimação de cada campo de irradiação, fazendo com que essas lâminas limitem o feixe de radiação, deixando-o em um formato o mais próximo possível do volume do tumor. A Figura 3 mostra o efeito destas lâminas de colimação através da comparação entre as curvas de isodose geradas na radioterapia conformacional e na IMRT. Atualmente, os aparelhos usados na radioterapia de intensidade modulada já possuem a técnica de IGRT integrada, tornando essa modalidade ainda mais eficaz, pois uma maior dose pode ser atingida no tumor, enquanto o tecido normal adjacente é poupado. (Sadeghi *et al*, 2010; Grosu e Fels, 2012).

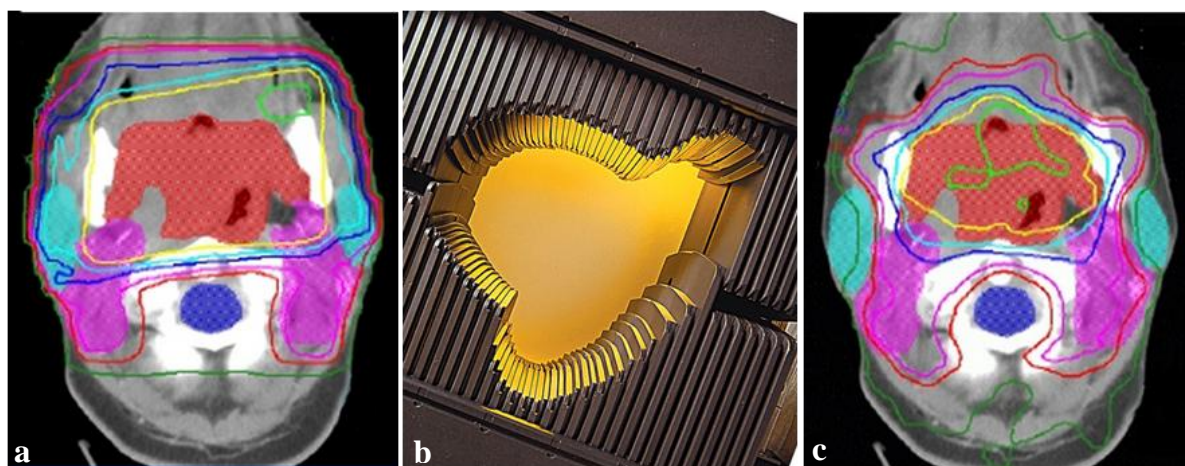


Figura 3 – Isodoses na radioterapia conformacional e IMRT. a) Curvas de isodose geradas na radioterapia conformacional (adaptada de CRO, 2013). b) Lâminas de colimação empregada na IMRT (GRU, 2013). c) Curvas de isodose geradas na IMRT (adaptada de CRO, 2013).

A IMRT vem sendo empregada no tratamento de tumores cerebrais há algum tempo, apresentando melhores resultados quando associada a outro tipo de tratamento, como tratamento cirúrgico e quimioterapia. Ainda assim, não aumenta significativamente a sobrevida do paciente. A vantagem da IMRT é proporcionar uma menor dose em órgãos de risco, devido à conformação do feixe de radiação. Além disso, traz benefícios em relação à qualidade de vida do paciente, já que torna possível a redução de duas semanas no tempo de tratamento, comparado à radioterapia convencional (Sultanem *et al*, 2004; Narayana *et al*, 2006 e Panet-Raymond *et al*, 2008).

Estudos recentes avaliaram a possibilidade de usar a IMRT com *boost* integrado. Este protocolo consiste da IMRT padrão (dose total de 60 Gy), mais um *boost* que complementa a dose, aumentando a dose total na região do tumor enquanto mantém a dose no tecido normal dentro do planejamento padrão. Este método torna possível uma maior dose na região do tumor, chegando a uma dose total de até 80 Gy, produzindo um tratamento seguro para o paciente. Apesar de nenhuma vantagem ter sido observada quanto à sobrevida dos pacientes, Piroth *et al*, 2012, sugere que estudos futuros sejam direcionados para um menor volume-alvo no planejamento, com a opção de redução da dose em áreas funcionais do cérebro e uma maior dose no tumor. Estudos realizados por Monjazeb *et al*, 2012, também não apresentaram vantagens quanto ao controle tumoral. Para dar continuidade, os autores pretendem realizar um estudo com escalonamento de dose mais agressivo que o já realizado, associando a IMRT com *boost* integrado à quimioterapia com temozolomida.

2.3.4.4. Arcoterapia

O passo seguinte, no desenvolvimento tecnológico dos aparelhos destinados à radioterapia, foi a arcoterapia. Diferentemente da IMRT, que possui uma direção fixa de emissão da radiação, a arcoterapia permite a rotação do feixe enquanto a radiação está sendo emitida. A arcoterapia pode ser classificada em dois tipos: tomoterapia e arcoterapia volumetricamente modulada – VMAT, do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy* (Palma *et al*, 2010; Rong *et al*, 2011).

Na tomoterapia a radiação não é depositada em um volume, como um todo, e sim em finas fatias (tomoterapia axial), como ocorre em uma tomografia computadorizada. Mas a tomoterapia mais comum é a tomoterapia helicoidal, na qual, além do feixe de radiação girar

ao redor do paciente, a cama de irradiação também se move horizontalmente através do aparelho de tomoterapia (Palma *et al*, 2010). De acordo com Rong e Welsh, 2011, resultados clínicos sugerem que a tomoterapia helicoidal pode ser uma técnica viável para o tratamento de tumores cerebrais, com precisão adequada e alta conformidade do alvo, enquanto poupa o tecido normal. Além disso, oferece muitos benefícios para pacientes que tratam tumores do SNC, pois melhoram sua qualidade de vida. Estudos realizados por Baisden *et al*, 2011, revelam que a tomoterapia helicoidal pode promover uma vantagem dosimétrica ainda maior, no tratamento de tumores intracranianos, quando aplicada com um *boost* integrado simultâneo, pois reduz a dose no tecido normal.

Já na VMAT, todo o volume do tumor é tratado de uma vez, por um acelerador linear que possui um *gantry* capaz de girar ao redor da mesa de irradiação. Desta forma, a intensidade do feixe pode ser alterada enquanto o *gantry* está em movimento, depositando energia continuamente. A grande vantagem desta modalidade é a redução no tempo de tratamento, que comparada à IMRT, cai de 8 a 20 minutos para 2 minutos por sessão (Matuszak *et al*, 2010). Em um estudo de tratamento de tumores cerebrais, Ter-Antonyan *et al*, 2010, fizeram uma comparação dosimétrica entre as modalidades VMAT e IMRT. Como resultado, concluíram que a VMAT pode proporcionar uma melhor cobertura do volume alvo, maior conformação e uma distribuição de dose mais homogênea no volume planejado. Além disso, órgãos de risco podem ser poupados mais eficientemente com esta modalidade e o tempo de tratamento foi significativamente reduzido. Os mesmos resultados foram obtidos nos estudos realizados por Shaffer *et al*, 2010.

2.3.4.5. Radiocirurgia Estereotóxica (SRS e SRT)

Uma modalidade especial de radioterapia é a radiocirurgia estereotóxica (SRS, do inglês *Stereotactic Radiosurgery*), empregada, principalmente, no tratamento de tumores cerebrais. Apesar do nome, não consiste de um procedimento técnico operatório; é um tratamento não invasivo. Mais especificamente, é uma radioterapia de alta precisão, em que toda a dose calculada no planejamento é produzida no tumor em uma única sessão. Uma armação mantém a cabeça do paciente imóvel para que a energia seja depositada em uma localização precisa, como mostra a Figura 4. Além disso, esta modalidade utiliza a técnica de IGRT, tanto no planejamento quanto durante o tratamento, o que proporciona uma dose elevada no tumor

enquanto o tecido normal é poupado. A radiocirurgia estereotáxica também pode ser aplicada em várias seções, recebendo o nome de radioterapia estereotáxica (SRT, do inglês *Stereotactic Radiation Therapy*) ou radiocirurgia estereotáxica fracionada (FSRS, do inglês *Fractionated Stereotactic Radiation Surgery*) (Combs *et al*, 2005; Noda *et al*, 2009).

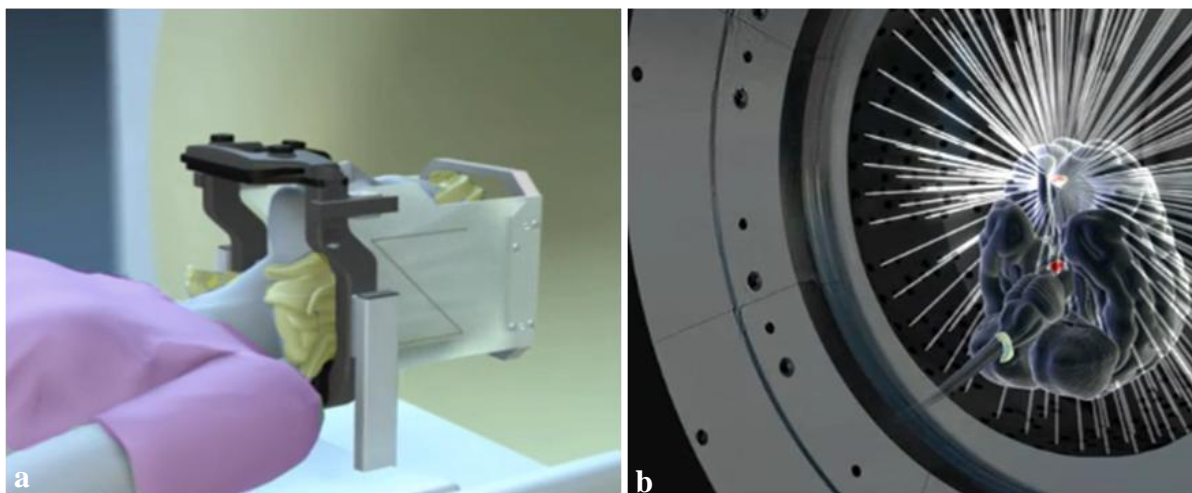


Figura 4 – Radiocirurgia estereotáxica. a) Armação que mantém a cabeça do paciente imóvel durante a radiocirurgia. b) Concentração da radiação no alvo (Elekta, 2012).

Existem vários aparelhos destinados à realização da radiocirurgia e estes funcionam de diferentes formas. Também recebem nomes variados, de acordo com o fabricante. Os acelerados lineares podem ser modificados, de forma a emitir um único feixe de alta energia ou podem ser produzidos pelo fabricante especificamente para radiocirurgia. O XKnife[®], da Integra, e o Novalis[®], da Varian, são aceleradores que podem ser usados para radiocirurgia. Já o CyberKnife[®], da Accuray[®], consiste de um braço robótico composto por um acelerador linear compacto. Esse braço se move livremente (não se baseia em um isocentro), de acordo com as coordenadas de um software. Esses aparelhos não são específicos para o tratamento de tumores cerebrais, podendo ser usados para tratar tumores em qualquer parte do corpo (ABTA, 2012b).

A radiocirurgia é uma das mais modernas modalidades da radioterapia e já vem sendo empregada em muitos centros de tratamentos radioterápicos. Além disso, vários estudos continuam sendo realizados para avaliar sua eficácia, principalmente com outras terapias

associadas, como quimioterapia, por exemplo (Biswas *et al*, 2009; Patel *et al*, 2009). Um estudo realizado por Cuneo *et al*, 2012, mostrou que pacientes com glioma de grau IV recorrente, tratados com radiocirurgia e bevacizumab, apresentaram uma sobrevida global de 47 meses, enquanto pacientes que não receberam bevacizumab apresentaram uma sobrevida de 25 meses após o primeiro diagnóstico. Conti *et al*, 2012, também realizou um estudo sobre a reirradiação de glioma recorrente, mas para avaliar a eficácia e a toxicidade da radiocirurgia com CyberKnife® sozinha e associada à quimioterapia concomitante com TMZ. Comparando os resultados obtidos, a sobrevida média dos pacientes que receberam TMZ foi de 12 meses, enquanto a dos pacientes que não receberam TMZ foi de 7 meses.

Ao contrário dos aparelhos de radiocirurgia citados anteriormente, o Gamma Knife®, da Elekta, é um aparelho de radiocirurgia específico para tumores cerebrais. Neste sistema, aproximadamente 200 fontes de cobalto-60 são dispostas de forma circular, na unidade de tratamento. Essas fontes podem produzir milhares de feixes de radiação que permanecem direcionados para uma única área (isocentro) com um alto nível de precisão. O paciente é movido até esse isocentro através da mesa de radioterapia, que é posicionada de acordo com as coordenadas obtidas em imagens de tomografia (Elekta, 2012).

Thumma *et al*, 2012, relatou um caso em que um paciente teve múltiplas recorrências de GBM, após ser tratado com radioterapia e quimioterapia (temozolomida). Estas recorrências foram tratadas com radiocirurgia Gamma Knife® e temozolomida, e o paciente sobreviveu por sete anos após o primeiro diagnóstico. Um resultado surpreendente, considerando que a sobrevida média de pacientes com GBM recorrente é entre 8 e 12 meses. A radioterapia com Gamma Knife® ainda pode ser associada a outras terapias, com resultados vantajosos, como mostra Park *et al*, 2012. Neste estudo, os autores avaliaram a eficácia da radioterapia com Gamma Knife®, seguida de bevacizumab associado à quimioterapia (irinotecano ou temozolomida). Para pacientes tratados com bevacizumab, a progressão livre de doença foi, em média, de 15 meses e a sobrevida global foi de 18 meses, enquanto pacientes que não foram tratados com bevacizumab tiveram, em média, 7 meses de progressão livre de doença e 12 meses de sobrevida. Além desses estudos, muitos outros vêm sendo continuamente realizados, com objetivo de avaliar a eficácia da radiocirurgia com Gamma Knife® como terapia única ou associada a outras terapias (Koga *et al*, 2011; Pannullo *et al*, 2011; Einstein *et al*, 2012).

2.3.4.6. Hadronterapia

A hadronterapia é um tipo de tratamento com radiação que usa feixes de prótons ou íons acelerados para tratar tumores, apresentando grandes benefícios no tratamento de tumores profundos. Seu diferencial em relação à radioterapia com fótons se deve ao perfil de deposição de energia. A deposição de energia por fótons decresce de forma exponencial à medida que a partícula penetra mais profundamente no tecido, enquanto prótons e íons apresentam uma deposição de energia predominante ao final do percurso das partículas incidentes, resultando em um pico localizado de dose, conhecido como pico de Bragg. A região anterior a esse pico recebe uma dose muito baixa de radiação e na região posterior ao pico praticamente não há deposição de energia. A profundidade de penetração do pico de Bragg está diretamente relacionada à energia inicial da partícula, tornando possível o controle da posição de deposição máxima da radiação. Sendo assim, o pico e, portanto, a dose desejada, pode ser precisamente atingida no volume alvo, enquanto o tecido normal é poupado (Noda *et al*, 2009; Burigo, 2011; Cristóvão *et al*, 2011).

Os íons de carbono se diferem dos prótons em alguns aspectos importantes. Entre eles, a fragmentação nuclear do projétil, que resulta em uma deposição de energia pelos íons de carbono além do pico de Bragg, sendo necessário descrever o campo de radiação dos fragmentos secundários para levar em conta a deposição de energia no tumor e no tecido normal. Por outro lado, os íons de carbono apresentam um menor espalhamento angular, que faz com que seja mantida uma alta densidade de ionização próxima ao eixo de propagação do feixe, tornando a deposição de energia no alvo mais precisa. Além disso, os íons de carbono apresentam uma maior efetividade biológica em relação aos prótons (Noda *et al*, 2009; Burigo, 2011).

Um estudo realizado por Rosenschöld *et al*, 2011, comparou planos de tratamento para gliomas de grau III e IV, empregando IMRT, arcoterapia e protonterapia de intensidade modulada (IMPT, do inglês *Intensity Modulated Proton Therapy*). O objetivo foi analisar a melhor cobertura do alvo e a dose em órgãos de risco para cada técnica. Os resultados mostraram que a IMPT apresentou a melhor conformação e também poupou mais o cérebro, como um todo. Outro estudo foi realizado por Rieken *et al*, 2012, para investigar a toxicidade e a resposta de tumores cerebrais primários à terapia com prótons e íons de carbono. De acordo com os autores, a técnica é segura e bem tolerada pelos pacientes, mas a resposta do tumor ao tratamento deve ser apresentada em estudos clínicos futuros.

A desvantagem da hadronterapia é que as partículas precisam ser aceleradas em um ciclotron ou síncrotron, e são poucos os países que possuem aceleradores com essa finalidade, principalmente no caso de íons de carbono. De acordo com o Grupo Co-Operativo de Terapia por Partículas (PTCOG, do inglês *Particle Therapy Co-Operative Group*), existem atualmente 40 instalações destinadas à hadronterapia (34 para protonterapia e 6 para terapia por íons de carbono) e 20 estão em construção (apenas 4 destinadas à terapia por íons de carbono). Ainda não há um centro de protonterapia brasileiro ou localizado em outro país da América Latina. Ainda de acordo com os dados do PTCOG, a grande maioria dos tratamentos realizados nestes centros foi de tumores oculares (Bortoline, 2009; Burigo, 2011; PTCOG, 2012).

2.3.4.7. Braquiterapia

O modo de exposição de todas as modalidades de radioterapia citadas anteriormente é externo, ou seja, a fonte de radiação fica a certa distância do paciente. Diferentemente destas modalidades, a braquiterapia é uma modalidade de radioterapia na qual uma fonte radioativa é colocada bem próxima ou dentro do tumor, depositando a energia da radiação diretamente *in situ*, enquanto poupa os órgãos adjacentes e preserva as áreas mais distantes do implante (Khan, 2003; Liu *et al*, 2010). Geralmente é administrada após a irradiação externa ou em casos de recorrência, mas muitos estudos recentes tem explorado o uso desta terapia como um tratamento inicial, logo após o diagnóstico (Liu *et al*, 2010).

Os núclídeos geralmente empregados na braquiterapia para tratamento de tumores cerebrais são o iodo-125 e o irídio-192 (Gutin *et al*, 1993; Vitaz *et al*, 2005; Tselis *et al*, 2007; Liu *et al*, 2010; Schwarz *et al*, 2012). O califórnio-252 é um isótopo que decai através da emissão de partículas alfa (96,9%) e através da fissão espontânea (3,1%), emitindo neutros rápidos com uma energia média de 2,1 MeV, seguidos de radiação gama. Sua meia-vida é de 2,7 anos, sendo considerado satisfatório para o uso em braquiterapia de tumores cerebrais (Patchell *et al*, 1997). Na braquiterapia por ^{252}Cf a dose ocorre devido, predominantemente, aos nêutrons de fissão espontânea, pois as partículas alfa possuem curto alcance e, por isso, não são capazes de atravessar o encapsulamento da fonte. A dose produzida na interação dos raios gama, emitidos pela fonte, com o tecido também deve ser considerada. Estudos sobre o uso deste isótopo no tratamento de tumores cerebrais foram realizados há alguns anos,

apresentando sucesso nos seus resultados (Chaves e Campos, 1995; Patchell *et al*, 1997; Vitz *et al*, 2005; Liu *et al*, 2008; Mendes e Campos, 2009).

A dose absorvida na braquiterapia é semelhante à aplicada na radiocirurgia, pois ambas depositam uma maior energia no volume alvo e poupam o tecido adjacente. Um estudo realizado por Liu, 2010, comparou a dose produzida na braquiterapia por ^{252}Cf com a dose produzida na radiocirurgia estereotáxica, através de um planejamento radioterápico para tratamento de gliomas malignos. Como resultado, a braquiterapia apresentou uma distribuição de dose conformada no tumor e uma dose reduzida nos órgãos críticos adjacentes, promovendo uma alta dose no tumor e poupando mais o tecido normal do que a radiocirurgia.

GliaSite[®]

Uma modalidade especial de braquiterapia foi desenvolvida nos últimos anos e consiste da combinação de um dispositivo médico e uma solução radioativa. Esta combinação é conhecida como GliaSite[®] e é empregada no tratamento de tumores cerebrais recorrentes. O dispositivo é composto por dois balões (um interno e outro externo) e um cateter para infusão. O balão interno é preenchido com a solução radioativa, durante o período de irradiação, e o balão externo atua como uma barreira de segurança, caso haja ruptura do balão interno. O dispositivo possui balões de 2 cm, 3cm ou 4 cm de diâmetro para alocação em cavidades cirúrgicas de diferentes tamanhos. A solução radioativa é composta de ^{125}I , que emite fótons com energia entre 27 e 35 keV, resultando em uma atenuação rápida em distâncias curtas, ou seja, rápida queda de dose (Noda *et al*, 2009; Gobitti *et al*, 2011; Thumma *et al*, 2012; Amelio e Amichetti, 2012).

O dispositivo é inserido no paciente através de um procedimento cirúrgico, no qual primeiramente é feita a exérese do tumor e, em seguida, o espaço deixado por ele é preenchido pelo balão, como mostra a Figura 5 (Noda *et al*, 2009; Gobitti *et al*, 2011).

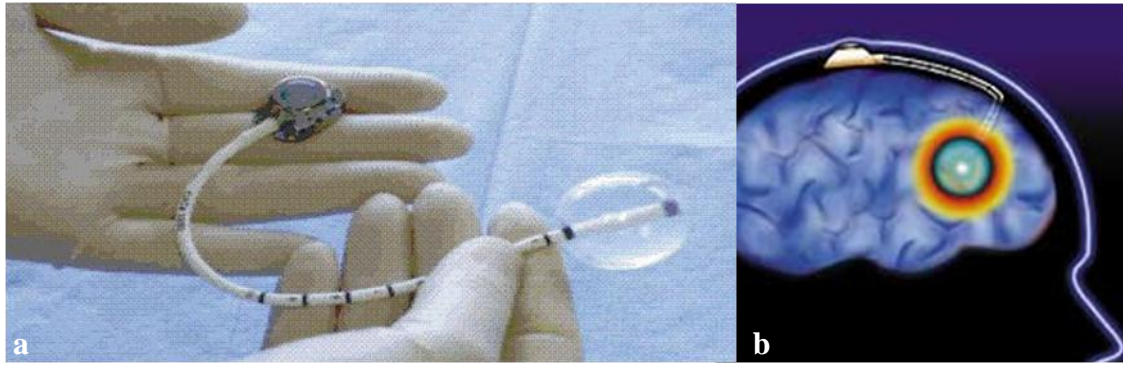


Figura 5 – Braquiterapia com balão de ^{125}I . a) Dispositivo Gliasite® (IsoRay Medical, 2013). b) Posicionamento do dispositivo no cérebro do paciente (adaptada de Ärzte Zeitung, 2013).

Estudos realizados por Niyazi *et al*, 2011, e Amelio e Amichetti, 2012, mostram que a braquiterapia por Gliasite® tem apresentado resultados encorajadores, tanto no tratamento de gliomas recorrentes como no tratamento de gliomas primários. De acordo com Liu *et al*, 2010, esta técnica não apresenta efeitos colaterais sérios (são semelhantes aos causados na radiocirurgia) e ainda proporciona um aumento na sobrevivência de pacientes com GBM recorrente. Ainda de acordo com os autores, estes fatos podem explicar porque a braquiterapia ainda é relevante no tratamento de tumores recorrentes.

2.3.5. Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT)

2.3.5.1. A técnica de BNCT

A terapia de captura de nêutrons pelo boro consiste de uma técnica radioterápica que promove uma irradiação seletiva das células tumorais. Primeiramente, o paciente recebe um composto borado, administrado de forma intravenosa. Após um tempo ótimo, o composto se concentra em maior quantidade no tumor, devido a seu alto metabolismo, e o paciente é submetido à irradiação por um feixe de nêutrons epitérmicos (Barth *et al*, 2005; Van Rij *et al*, 2005).

O boro-10 é um isótopo estável, com uma concentração isotópica natural de 19,9%, mas apresenta a vantagem de ser encontrado enriquecido no mercado. Além disso, pode ser incorporado a uma grande variedade de estruturas químicas e possui uma alta seção de

choque para captura de nêutrons térmicos (3840 b), o que o torna ideal para o emprego na técnica de BNCT (Barth *et al*, 1990).

Os nêutrons epitérmicos incidentes são moderados pelo tecido humano ao longo de seu percurso, atingindo o tumor com um espectro térmico, cuja interação nuclear com núcleos de boro é 10^3 vezes superior aos elementos constituintes do tecido humano. Assim, há uma deposição de energia menor no tecido normal e maior no tumor. O nêutron térmico é capturado pelo boro em uma reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, ilustrada na Figura 6.

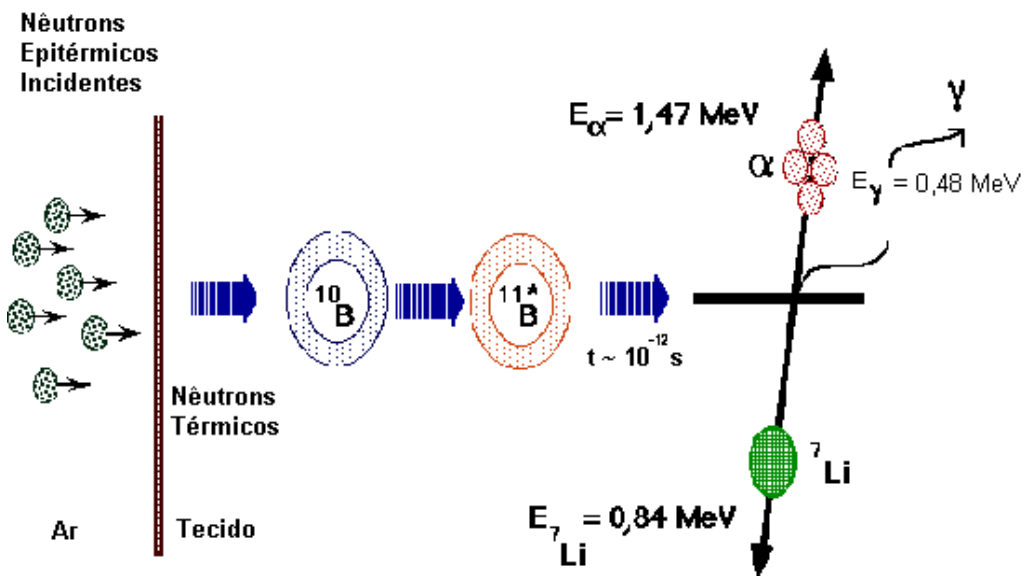
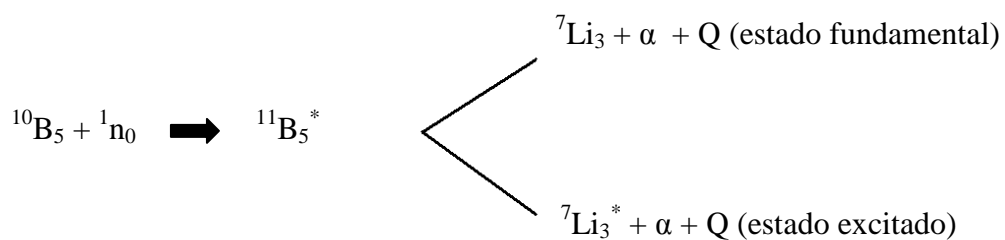


Figura 6 – Interação dos nêutrons com o ^{10}B , em 94% das reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (adaptada de MIT, 2012).

Em 94% dessas reações o lítio-7 vai para o estado excitado e em somente 6% das reações ele atinge diretamente seu estado fundamental, como mostra o esquema:



Nas reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, o átomo de ^{10}B se transforma em um núcleo composto de ^{11}B , e após aproximadamente 10^{-12} segundos se desexcita, emitindo uma partícula alfa com energia de 1,47 MeV e um núcleo composto de ^7Li em recuo com energia de 0,84 MeV. Este, por sua vez, se desexcita rapidamente emitindo um raio gama de 0,48 MeV. A energia (Q) liberada na reação, para o estado final fundamental e excitado, respectivamente, é de 2,31 e 2,792 MeV. Nos dois casos a energia liberada é muito grande se comparada à energia do nêutron térmico, que é 0,0253 eV (Palmer *et al*, 2002; Barth *et al*, 2005).

As partículas produzidas na reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ são de alta transferência linear de energia (LET, do inglês *Linear Energy Transfer*), sendo de $196 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ para a partícula alfa e $162 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ para o núcleo de ^7Li em recuo. Além disso, possuem um alcance de aproximadamente o diâmetro de uma célula (em torno de $10 \mu\text{m}$), sendo $8,8 \mu\text{m}$ o alcance da partícula alfa e $4,8 \mu\text{m}$ o alcance do núcleo de ^7Li . Dessa forma os efeitos da radiação podem ser extremamente localizados, provocando danos permanentes ou morte das células malignas enquanto poupa o tecido normal (Campos, 2000; Barth *et al*, 2005).

A radiação gama, gerada na reação dos nêutrons com o boro, apresenta a mesma taxa de produção que a partícula alfa e o núcleo de ^7Li . Ao contrário destas duas, que ficam confinadas praticamente onde foram geradas, os raios gama se dispersam por todo o cérebro, mas a energia depositada por eles é consideravelmente menor que a energia depositada pelas partículas pesadas. Sendo assim, a deposição de energia devido a radiações γ pode ser desprezada, pois não contribuem para o efeito biológico global (Van Rij *et al*, 2005).

Além da dose produzida na interação do boro com o tecido, também devem ser consideradas as doses devido às interações dos nêutrons com os principais elementos químicos presentes no tecido encefálico: oxigênio, carbono, hidrogênio e nitrogênio.

Os nêutrons rápidos incidentes colidem elasticamente com oxigênio e carbono, em reações $\text{O}(n,n)\text{O}$ e $\text{C}(n,n)\text{C}$, respectivamente, mas principalmente com o hidrogênio, em reações $^1\text{H}(n,n)^1\text{H}$. O hidrogênio corresponde a 10,7% da composição elementar encefálica e desempenha alta eficiência na moderação dos nêutrons, que vão perdendo energia nas colisões elásticas até atingirem a energia térmica (Campos, 2000).

Ao atingirem a energia térmica, os nêutrons passam a ter uma maior probabilidade de interagir com o meio através da captura neutrônica, principalmente em reações $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ e

$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. As reações $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ ocorrem devido à seção de choque microscópica do hidrogênio para captura de nêutrons térmicos, que é de 0,332 b. Em termos de dose no tecido, a energia dos dêuterons de recuo (1,3 keV) proveniente destas reações pode ser desprezada, pois é muito menor que a energia média dos raios gama emitidos (2,2 MeV). Já as reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ocorrem devido à presença do nitrogênio (2,2% da composição elementar encefálica) e à sua seção de choque microscópica para absorção neutrônica, que é de 1,7 b. Nestas reações, devem ser consideradas as energias depositadas no tecido pelo próton e pelo carbono: 0,558 MeV e 0,042 MeV, respectivamente (Barth *et al*, 2005; Palmer *et al*, 2002; Campos, 2000).

Portanto, a dose produzida na técnica de BNCT corresponde à soma de várias componentes de dose. Com uma concentração de boro adequada, os nêutrons são capturados na região do tumor, de forma que o tecido normal receba uma fluência mínima de nêutrons, reduzindo a ocorrência das reações mencionadas no tecido normal. Sendo assim, o grande benefício da técnica de BNCT, em relação às modalidades de tratamento convencionais, é a sua irradiação seletiva nas células tumorais. Então, é interessante que novas metodologias para aplicação da técnica sejam avaliadas e desenvolvidas, o que tem sido possível graças aos avanços da ciência e da tecnologia.

2.3.5.2. Avanços da técnica de BNCT

Em 1936, Gordon L. Locker, biofísico do Instituto de Pesquisa Bartol em Swarthmore, Pensilvânia, percebeu o potencial terapêutico da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, de captura de nêutrons pelo boro. Mas foi W. H. Sweet que, em 1951, propôs o tratamento de tumores cerebrais através da BNCT (Barth *et al*, 1990).

As primeiras aplicações clínicas da BNCT foram realizadas entre 1950 e 1961, no *Brookhaven National Laboratory* (BNL) e no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). O bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) foi usado como carreador de ^{10}B , mas não houve seletividade no tumor, pois a razão de concentração tumor-tecido normal foi de 1:1. Mais tarde, o pentaborato de sódio ($\text{Na}_2\text{O} \cdot (^{10}\text{B}_2\text{O}_3)_5 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), o ácido carboxifenilborônico ($\text{C}_7\text{H}_7\text{BO}_4$) e o disódio decahidrodecaborato ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{10}$) também foram usados como carreadores, mas os resultados dos tratamentos continuaram insatisfatórios. O fracasso desses experimentos

clínicos, em parte, foi devido à energia do feixe de nêutrons empregada, pois os nêutrons térmicos emitidos não eram capazes de atingir tumores profundos. Como consequência, a aplicação clínica da BNCT foi interrompida nos Estados Unidos (Van Rij *et al*, 2005; Campos, 2000).

Alguns anos mais tarde, clínicas japonesas aperfeiçoaram a técnica usando o borocaptato de sódio (BSH, do inglês *sodium borocaptate*), que se mostrou um carreador de boro mais seletivo. Mais tarde, também foi utilizado o composto borofenilalanina (BPA, do inglês *boronophenylalanine*), que é análogo a um aminoácido e é facilmente absorvido pelas células tumorais, apresentando uma razão de concentração tecido normal:tumor em torno de 1:4. Como resultado desses esforços, em 1990, experimentos clínicos voltaram a ser realizados nos Estados Unidos e na Europa, porém, utilizando feixes de nêutrons epitérmicos (Hatanaka, 1975; Van Rij *et al*, 2005; Yokoyama *et al*, 2006).

Os avanços tecnológicos fixaram uma nova fase para investigação da BNCT como uma modalidade clínica. Muitas melhorias técnicas foram desenvolvidas, como métodos analíticos rápidos e seguros para dosagem de boro, produção de feixe de nêutrons epitérmicos com maior penetração, desenvolvimento de sistemas computadorizados de planejamento de tratamento e desenvolvimento de técnicas de dosimetria. Como resultado deste desenvolvimento, em 1994 um grupo do MIT tratou o primeiro paciente com melanoma de extremidades e, no mesmo ano, os experimentos com glioblastoma multiforme foram iniciados no BNL. Em 1996, grupos de pesquisa de Harvard e do MIT desenvolveram um projeto comum, onde realizaram experimentos para o tratamento de GBM e melanoma intracranial metastático. Até o ano de 1999, 22 pacientes foram tratados (Palmer *et al*, 2002; Campos, 2000).

Alguns países da Europa também se dedicaram a pesquisas empregando a técnica de BNCT. A Holanda tratou seu primeiro paciente, usando o composto BSH, em 1997. A Finlândia vem estudando a técnica desde 1992, tendo seu primeiro paciente com GBM tratado em 1999. Em 2000, o primeiro grupo de pacientes com GBM começou a ser tratado na República Tcheca. Na Suécia, o desenvolvimento de métodos para o tratamento de tumores cerebrais com BNCT teve início em 1998, e em 2001 a instalação de BNCT para o tratamento de pacientes com câncer foi colocado em operação (Palmer *et al*, 2002; Burian *et al*, 2004; Savolainen *et al*, 2012; Capala *et al*, 2003).

Em 2005 foi publicado um estudo no qual uma colaboração internacional foi organizada com o objetivo de compartilhar as medidas de dose absorvida obtidas em diferentes centros que realizam experimentos clínicos empregando a técnica de BNCT. Nesta colaboração, o MIT representou as Américas e três centros clínicos representaram a Europa: *Nuclear Research Institute* da República Tcheca, VTT (*Valtion Teknillinen Tutkimuskeskus*) da Finlândia e *Studsvik* da Suécia. Este estudo teve continuidade, contando também com a participação do JRC (*Joint Research Centre*) da Comissão Européia, na Holanda, e do BNL dos Estados Unidos, com o objetivo de obter uma normalização dosimétrica computacional para BNCT. Os resultados deste estudo forneceram uma base técnica essencial para a interpretação coletiva dos resultados clínicos e também foram considerados úteis para o desenvolvimento de novos ensaios clínicos (Binns *et al*, 2005; Riley *et al*, 2008).

Vários carreadores de boro vêm sendo estudados para aplicação em BNCT, com resultados promissores em modelos animais e *in vitro*, mas atualmente, os únicos compostos em uso clínico são o BPA e o BSH (Barth *et al*, 2005; Barth *et al*, 2009; Cruickshank *et al*, 2009; Wittig *et al*, 2011).

Relatos de casos tratados com BNCT vêm sendo continuamente publicados nas duas últimas décadas. Atualmente, na Finlândia, a técnica de BNCT vem sendo aplicada em ensaios clínicos, onde o BPA é usado como carreador e o paciente é submetido ao feixe de nêutrons epitérmicos, sem ter passado por nenhum tipo de procedimento cirúrgico (Savolainen *et al*, 2012).

O tratamento de 23 pacientes com BNCT foi relatado por Kageji *et al*, 2011, em que nenhuma quimioterapia adicional foi empregada, pois o TMZ (quimioterápico padrão para GBM) ainda não estava disponível no país (Japão) na época em que os tratamentos foram realizados. Ainda assim, a sobrevida média dos pacientes foi de 19,5 meses e 26,1%, 17,4% e 5,8% dos pacientes tiveram uma sobrevida média de 2 anos, 3 anos e 5 anos, respectivamente.

A BNCT também se revelou uma técnica segura e eficaz no controle tumoral para pacientes com glioblastoma recorrente, de acordo com Aiyama *et al*, 2011.

No Brasil, as pesquisas mais recentes sobre BNCT tiveram focos variados. Entre elas estão: a avaliação dosimétrica da técnica de BNCT combinada à braquiterapia por ^{252}Cf aplicada a tumores cerebrais e suas infiltrações (Brandão e Campos, 2012); a investigação da

biodistribuição de boro em células de melanoma e tecidos normais de camundongos, assim como o efeito biológico, nestes tecidos e células, devido ao tratamento com BNCT (Faião-Flores *et al*, 2012a; Faião-Flores *et al*, 2012b); o desenvolvimento de um método de cálculo de transporte de nêutrons para simulação computacional, considerando a produção de nêutrons através da reação de fusão deutério-trítio (Orengo e Graça, 2012); e o desenvolvimento de um método para medir a taxa de reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ através de uma configuração composta por um filme fino de boro e uma folha de CR-39, que é usada como detector de partículas alfa e ^7Li (Smilgys *et al*, 2012).

Apesar dos avanços na técnica de BNCT, o número de pacientes tratados clinicamente ainda é baixo. São menos de 1000 pacientes tratados desde o início do emprego da técnica. Apesar da cura de GBM não ter sido atingida, os resultados clínicos obtidos indicam um aumento significativo na sobrevida dos pacientes. Além disso, este objetivo não foi conseguido, até então, por nenhuma outra técnica de tratamento (Wagner *et al*, 2012).

2.4. Códigos computacionais

A modelagem computacional é uma ferramenta que permite a simulação de soluções para problemas científicos, analisando os fenômenos, desenvolvendo modelos matemáticos para sua descrição e elaborando códigos computacionais para obtenção dessas soluções.

Os protocolos de radioterapia podem, inicialmente, ter suas deposições de energia estimadas por técnicas computacionais, que avaliam o transporte de partículas no tecido humano. Para que tais avaliações se tornem fidedignas, é necessário o uso de modelos antropomórficos e antropométricos representativos da região em estudo. A partir dessas simulações computacionais de radioterapia, é possível avaliar melhor os benefícios de técnicas usadas no tratamento de tumores cerebrais, no intuito de aumentar a sobrevida e preservar a qualidade de vida do paciente, quantificando dose absorvida em função da área cerebral irradiada. Os softwares MCNP5 e SISCODES são importantes ferramentas nestes processos.

2.4.1. MCNP – Monte Carlo N-Particle Code

O código MCNP – *Monte Carlo N-Particle Code* – foi desenvolvido pelo *Alamos National Laboratory*, para a simulação de processos nucleares, através da análise do transporte de nêutrons, fótons e elétrons individualmente na matéria, ou da associação dessas partículas em diversas combinações. As aplicações incluem algumas áreas específicas como radioproteção e dosimetria, física médica, modelamento e análise de detectores, modelamento de aceleradores, modelamento de reatores de fissão e de fusão, entre outras, não limitando somente a essas áreas (X-5 Monte Carlo Team, 2003).

Para a análise do transporte de partículas o MCNP usa o método de Monte Carlo, que é um método estocástico, usado para resolver problemas complexos, que não podem ser modelados em códigos computacionais baseados em métodos determinísticos. O método de Monte Carlo é capaz de reproduzir um processo estatístico, simulando os eventos probabilísticos individuais sequencialmente, como ocorre na interação de partículas nucleares com a matéria. As distribuições de probabilidade que determinam estes eventos se dão através de um processo de amostragem estatística baseado na seleção de números aleatórios. Na simulação do transporte de partículas por esse método cada uma, das muitas partículas, é seguida desde a fonte até algum evento terminal, como absorção ou escape, por exemplo. Assim, o resultado de cada etapa de vida da partícula é determinado pela amostragem aleatória das distribuições probabilísticas do evento (X-5 Monte Carlo Team, 2003).

Para a simulação do transporte de partículas o usuário cria um arquivo de entrada, compreendido pelo MCNP, contendo informações sobre o problema, tal como especificações da geometria, descrição dos materiais, localização e características da fonte de nêutrons, fótons ou elétrons, tipo de resposta desejada para o problema, entre outros.

O código MCNP versão 5, usado nesse estudo, é capaz de registrar numerosos dados durante a simulação do transporte de partículas, como fluxo em uma superfície, fluxo estimado em uma célula, fluxo estimado em um detector pontual, deposição de energia estimada em uma célula, deposição de energia estimada por fissão, entre outros (X-5 Monte Carlo Team, 2003).

2.4.2. SISCODES

O SISCODES – Sistema de Códigos para Cálculos de Dose Absorvida por Método Estocástico – é um programa computacional, registrado no CT&T/UFGM e INPI, que vem sendo desenvolvido no NRI–UFGM com o propósito de auxiliar, de forma simples, o planejamento do tratamento radioterápico, através de cálculo de dose e simulação de radioterapias via MCNP5 (Trindade e Campos, 2004, 2011).

O programa utiliza o sistema operacional Linux e tem arquitetura cliente/servidor, utilizando a Internet como canal de comunicação para que o cálculo estocástico possa ser executado em computadores de maior velocidade de processamento, melhorando consideravelmente o tempo de resposta do sistema e minimizando os custos de implantação e manutenção do mesmo (Trindade e Campos, 2004).

Para a simulação do tratamento radioterápico o usuário utiliza imagens tomográficas do paciente, informa o tecido correspondente a cada área, criando um modelo tridimensional de voxel, onde a morfologia é preservada. Os tecidos usados na elaboração do modelo de voxel são previamente inseridos no sistema, com sua composição química e densidade definidas, pois estes dados são necessários à simulação. Para armazenar esses dados, o SISCODES possui um banco de dados, denominado Módulo de Administração do SISCODES, que é acessado via internet e foi desenvolvido para gerenciar os tecidos biológicos a serem usados na elaboração de modelos de voxel. É nesse módulo que são criados os tecidos e inseridos os dados sobre sua composição química e densidade. Nele também são armazenados coeficientes de kerma de elementos químicos e tecidos, coeficientes de efetividade biológica relativa (RBE, do inglês *Relative Biological Effectiveness*) e dados sobre fontes radioativas como tipo (braquiterapia ou teleterapia), dimensão e espectros de fontes usadas nas simulações computacionais (Trindade e Campos, 2004, 2011).

Depois de concluída a elaboração do modelo de voxel, é definida a região de interesse (ROI, do inglês *Region Of Interest*), que é a região na qual se deseja que o MCNP5 realize os cálculos solicitados. O SISCODES, então, converte o modelo para um formato compreendido pelo MCNP5, funcionando então como uma interface para este código. Assim, o transporte das partículas através dos voxels e a interação das mesmas com o tecido são avaliados, simulando o tratamento radioterápico. O MCNP5 devolve ao SISCODES os dados obtidos após a simulação, como o número de partículas incidentes por unidade de área (fluência) ou a

dose absorvida em cada voxel. Com esses dados e o modelo de voxel elaborado, o SISCODES é capaz de gerar as superfícies de isodose no modelo, apresentadas em cores que representam a porcentagem de fluência ou de dose absorvida, dependendo do que foi solicitado ao MCNP5 na simulação.

Desde que foi desenvolvido, em 2003, o SISCODES vem sendo usado como ferramenta na elaboração de modelos de voxel necessários para o desenvolvimento de diversos trabalhos, realizados no NRI. Foram desenvolvidos modelos computacionais humanos femininos, masculinos e de criança, assim como modelos computacionais de objetos simuladores (fantomas reais) construídos no NRI. Os modelos mais recentemente criados incluem modelos de cabeça e pescoço, tronco feminino, pelvis masculina, bem como membros inferiores e órgãos específicos como coração, mama natural, fígado e próstata.

3. METODOLOGIA

3.1. Modelo computacional de cabeça humana em voxels

Toda análise dosimétrica desenvolvida neste trabalho foi realizada através de simulação computacional, no código MCNP5. Para estas simulações, um modelo computacional de cabeça humana em voxels foi elaborado no programa SISCODES, a partir de imagens digitalizadas da cabeça de um homem adulto (Brandão e Campos, 2008). Cada uma destas imagens possui 1 mm de espessura, no plano axial, e foram obtidas do Projeto Homem Visível – *Visible Human Project*, desenvolvido por *United States National Library of Medicine* (USNL, 2007).

O Projeto Homem Visível (PHV) é composto por 1871 imagens e, para a criação do modelo computacional, foram selecionadas as primeiras de cada três imagens, começando no topo da cabeça e se estendendo até o início da medula espinhal, totalizando 54 imagens usadas na elaboração do modelo. Estas imagens foram armazenadas no SISCODES, que criou um modelo volumétrico tridimensional em voxels, inicialmente em tons de cinza (as dimensões dos voxels foram previamente definidas com 3 mm, no próprio programa). Caso fossem selecionadas todas as imagens da região descrita, os voxels deveriam ter dimensões de 1 mm, o que aumentaria consideravelmente o tempo de execução da simulação pelo MCNP5. Prevendo o número de casos que seriam simulados neste trabalho, e avaliando o tempo necessário para execução, considerou-se ideal construir o modelo computacional com voxels de dimensões iguais a 3mm, selecionando uma a cada três imagens do PHV.

Atlas e livros de neuroanatomia humana foram consultados para a identificação dos tecidos e estruturas cerebrais, no modelo em tons de cinza (Machado e Campos, 1993; Agur e Dalley, 2006; Strong, Elwyn e Carpenter, 1978; Sobotta, Putz e Pabst, 2006). Os tecidos e estruturas foram, então, demarcados por cores representativas que fazem parte do banco de dados do SISCODES, onde cada tecido, ou estrutura, é representado por uma cor que engloba dados como densidade e composição química. Os tecidos utilizados, já existentes no banco de dados do programa, foram: pele, crânio, olho, tecido adiposo adulto, cartilagem, medula espinhal, corpo vertebral, mandíbula, língua, músculo esquelético, ar interno e ar externo. Além destes, novos tecidos foram adicionados ao banco de dados e utilizados no modelo: tecido conectivo, meninges, substância branca, substância cinzenta, corpo caloso, sistema límbico (incluindo as

estruturas que fazem suas conexões e, também, tálamo e hipotálamo), nervo óptico, tronco encefálico, cerebelo, concha nasal, nasofaringe, glândula parótida, mucosa, hipófise, vértebra, palato, ventrículos e tumor GBM.

Os tecidos adicionados ao banco de dados do SISCODES, assim como os já existentes, foram criados para serem tecidos equivalentes ao tecido humano. Assim, tiveram sua composição química e densidade baseadas na *International Commission on Radiation Units and Measurements – ICRU REPORT 46 (1992), Appendix A – Body Tissues Compositions*. Todos os tecidos utilizados na elaboração do modelo computacional, assim como suas densidades, cores representativas e composições químicas, são apresentados no Apêndice A.

Depois do modelo computacional pronto, ainda no programa SISCODES, um tumor GBM hipotético de $13,7 \text{ cm}^3$ de volume foi inserido no lobo temporal esquerdo do modelo.

3.2. Preparação do arquivo de entrada para simulações no MCNP5

O SISCODES foi empregado como ferramenta para a criação do arquivo de entrada necessário para a simulação no código MCNP5. Através deste programa, foi possível selecionar os voxels nos quais se desejava que o MCNP5 realizasse determinado cálculo (deposição de energia ou fluência, por exemplo). Após essa seleção o programa gerou arquivos, em formato compreendido pelo MCNP5, como: lista de materiais, lista de universos, modelo em voxels e solicitações de saída.

O arquivo da lista de materiais gerado forneceu a composição química elementar e sua respectiva concentração, em percentuais de massa, para cada um dos tecidos usados na elaboração do modelo de cabeça em voxels. A lista de universos também foi composta por todos os tecidos usados no modelo, cada tecido possuindo um universo correspondente. Cada universo foi definido como um volume de composição homogênea e densidade definida. Neste caso, o volume correspondeu a um cubo com, aproximadamente, as dimensões do voxel, composto por um tecido humano específico.

O arquivo com o modelo em voxels gerado consistiu de uma malha numérica ordenada, na qual cada elemento foi definido como um universo que correspondia a determinado tecido humano. O arquivo com as solicitações de saída compreendeu uma lista com as coordenadas

(x,y,z) dos voxels selecionados para o cálculo a ser realizado no código MCNP5. Em todos os casos apresentados neste trabalho, todos os voxels do modelo computacional foram selecionados para o cálculo no MCNP5, com exceção dos voxels que circundam o modelo, preenchidos com ar externo.

Para complementar o arquivo de entrada do MCNP5, o modelo foi inserido em um ambiente de ar, representado por uma esfera de 60 cm de raio, externamente rodeada de vácuo. Nesta esfera preenchida com ar foi inserida uma caixa, internamente composta por uma rede cúbica que definiu os voxels. O modelo em voxels gerado pelo SISCODES foi definido como um universo, sendo a rede cúbica preenchida por este universo. As superfícies necessárias para a elaboração da geometria também foram incluídas no arquivo de entrada.

As definições da fonte de radiação, o modo de execução e o tipo de cálculo realizado pelo MCNP5 foram específicos para cada caso simulado e serão descritos a seguir. Em todos os casos, o número de partículas executadas foi de, inicialmente, 1×10^8 partículas, mas em alguns casos esse número foi gradativamente aumentado, afim de que o erro relativo apresentado pelo código se mantivesse abaixo de 5%.

3.3. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT

Para a simulação computacional da braquiterapia por ^{252}Cf associada à técnica de BNCT (BT-Cf-BNCT), primeiramente, o elemento boro foi adicionado à composição química do modelo computacional, sendo adotada uma concentração de boro de $40 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ no tumor e $8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ no tecido normal em torno do tumor (substância branca, substância cinzenta e sistema límbico), resultando em uma razão de concentração tecido normal:tumor de 1:5. Esta razão de concentração corresponde, aproximadamente, às encontradas nos estudos de Van Rij *et al*, 2005, Campos, 2000, Palmer *et al*, 2002 e em estudos experimentais da farmacocinética de carreadores de boro, principalmente para o composto BPA, de acordo com Yokoyama *et al*, 2006 e Bergenheim *et al*, 2005.

A fonte de ^{252}Cf foi definida, no arquivo de entrada do MCNP5, como um cilindro de 20 mm de comprimento e 0,3 mm de raio, posicionada dentro do tumor, a uma distância de 4,1 cm da pele. Os nêutrons foram emitidos uniformemente por todo o volume do cilindro que

representa o núcleo ativo da fonte. O espectro de energia dos nêutrons emitidos foi representado pela função de Watt, com energia média de 2,1 MeV. O uso do espectro de Watt é recomendado pelo MCNP5 para representar o espectro energético dos nêutrons de fissão espontânea do ^{252}Cf . A função de Watt é dada por:

$$f(E) = Ce^{-E/1,025} \sinh(2,926E)^{0,5}, \quad (1)$$

onde E é a energia do nêutron, em MeV, e C é uma constante de normalização (X-5 Monte Carlo Team, 2003). O espectro de fissão de Watt é mostrado no gráfico da Figura 7.

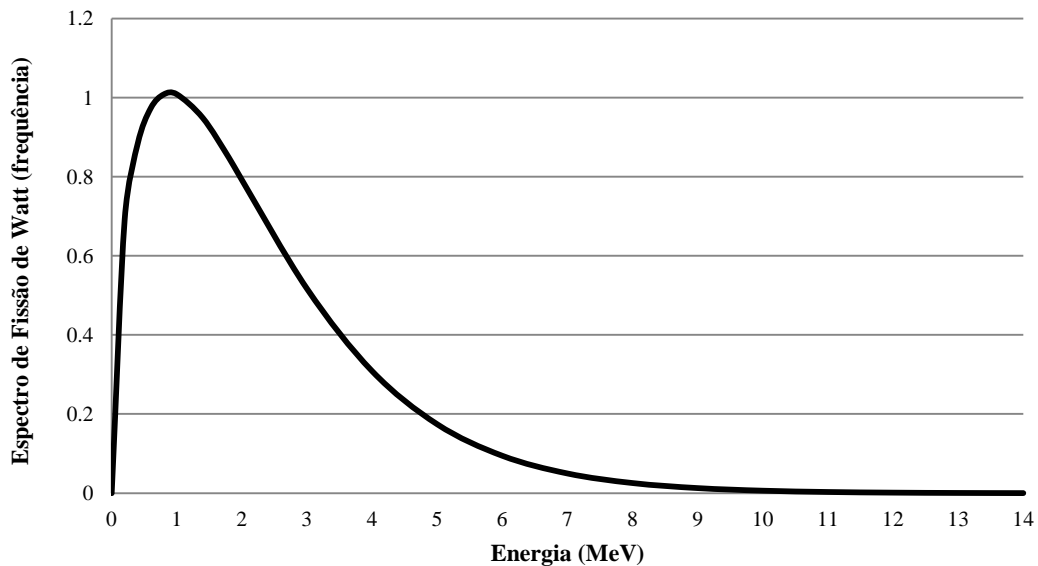


Figura 7 – Espectro de fissão de Watt, elaborado no programa Microsoft Excel.

3.3.1. Componentes de dose

Para solicitar o tipo de cálculo a ser realizado pelo MCNP5, a fim de obter a dose absorvida produzida na BT-Cf-BNCT, foi necessário considerar a energia das partículas emitidas pela fonte de califórnio, assim como a composição química do tecido humano e as reações ocorridas devido à presença de boro no tumor e no tecido normal em torno do tumor. Portanto, a dose absorvida total na combinação Cf-BNCT foi resultado da contribuição de várias componentes de dose:

- d_H – dose devido às interações elásticas dos nêutrons rápidos emitidos pela fonte com o hidrogênio, $^1\text{H}(n,n)^1\text{H}$;
- d_G – dose devido à radiação gama emitida pela fonte de ^{252}Cf ;
- d_γ – dose devido à captura de nêutrons térmicos pelo hidrogênio, $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$;
- d_N – dose devido à captura de nêutrons térmicos pelo nitrogênio, $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$;
- d_B – dose devido à captura de nêutrons térmicos pelo boro, $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$;

Como estas componentes foram produzidas através de diferentes interações da radiação com o tecido, cada uma delas teve que ser obtida separadamente para que a dose total pudesse ser determinada.

As componentes d_H e d_γ foram obtidas diretamente de simulações distintas no MCNP5. Na primeira, foi avaliado o transporte dos nêutrons emitidos pela fonte de ^{252}Cf e foi calculada a deposição de energia devido à interação dos nêutrons com o tecido. Na segunda, além do transporte de nêutrons, foi avaliado o transporte de fótons e calculada a deposição de energia devido à interação da radiação gama, proveniente da captura radioativa, com o tecido.

A componente d_G também foi obtida diretamente da simulação no MCNP5, mas neste caso, a fonte foi configurada, no arquivo de entrada, para emitir a radiação gama proveniente do ^{252}Cf . Nesta simulação foi, então, avaliado apenas o transporte de raios gama e foi calculada a deposição de energia devido à interação da radiação gama, emitida pela fonte, com o tecido.

Nas definições dos arquivos de entrada, para as três simulações citadas (cálculo de d_H , d_γ e d_G), também foi solicitado ao MCNP5 que convertesse a deposição média de energia ($\text{MeV}\cdot\text{g}^{-1}$) em taxa de dose absorvida ($\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{p}^{-1}\cdot\text{s}$), através de um fator multiplicador (FM). Esta unidade de taxa de dose significa que a cada hora (h) a dose de um gray (Gy) é absorvida pelo tecido, devido à interação de uma partícula (p) emitida por segundo (s) pela fonte. Multiplicando o resultado obtido na simulação pela surgência/atividade da fonte, obtém-se a taxa de dose em $\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$, e assim a dose absorvida pode ser melhor avaliada quanto ao tempo de irradiação. Em todo este trabalho, o “p” na unidade de taxa de dose absorvida significa “partícula”, representando tanto fótons quanto nêutrons. O valor de FM é $5,7678 \times 10^{-7} \text{ Gy}\cdot\text{s}\cdot\text{h}^{-1}$

e seu cálculo foi realizado considerando as grandezas dose absorvida, tempo e fluxo de partículas, como descrito no Apêndice B.

O resultado obtido em cada simulação foi exportado, separadamente, para o SISCODES, que gerou as superfícies de isodose no fantoma computacional devido a cada uma das componentes d_H , d_γ , d_G .

As componentes d_N e d_B não puderam ser obtidas diretamente das simulações, pois a versão do código usada neste estudo não avalia o transporte de prótons e íons de ^{14}C (gerados em reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$) e nem o transporte de partículas alfa e núcleos de ^7Li (gerados em reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$). Sendo assim, estas componentes foram calculadas, com o auxílio do programa Microsoft Excel, a partir dos valores de fluência dos nêutrons emitidos pela fonte de ^{252}Cf . Devido ao grande número de voxels que constituem o modelo computacional, não seria possível fazer os cálculos para todo o modelo e, por isso, foram selecionados alguns voxels, de forma alternada, a partir do eixo central do tumor. Os cálculos realizados são descritos a seguir.

3.3.1.1. Cálculo das componentes d_N e d_B

A fluência dos nêutrons, no tecido, emitidos pela fonte de ^{252}Cf foi obtida através de simulação no MCNP5. Nesta simulação foi avaliado o transporte de nêutrons e calculada a fluência, discriminada em várias faixas de energia. No arquivo de saída, também foi possível obter os valores da massa do voxel (M_{vox}), volume do voxel (V_{vox}) e densidade do tecido que compõe o voxel (d_{tec}), que foram dados necessários na realização dos cálculos.

Para obter a componente d_N foi necessário determinar a deposição de energia no voxel, através da equação:

$$E = \frac{R \cdot Q}{M_{\text{vox}}} \quad (2)$$

onde E é a energia depositada no voxel avaliado, em $\text{MeV} \cdot \text{g}^{-1}$; R é número de reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ocorridas no voxel; Q é a energia liberada nesta reação, em MeV ; e M_{vox} é a massa do voxel, em gramas.

A energia (Q) liberada na reação $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ corresponde à soma das energias depositadas no voxel pelo próton e pelo carbono: 0,558 MeV e 0,042 MeV, respectivamente, totalizando uma energia de 0,6 MeV.

O número de reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ foi calculado através da equação:

$$R = N \cdot \sum \Phi_i \cdot \sigma_i \quad (3)$$

onde N é o número de átomos de nitrogênio no voxel; Φ_i é a fluência de nêutrons no voxel para cada faixa de energia i , fornecida pelo MCNP5, em nêutrons.cm⁻²; e σ_i é a seção de choque microscópica do nitrogênio para captura neutrônica, para mesma faixa de energia i , em cm².

Para determinar o número de átomos de nitrogênio (N) presentes no voxel, foi necessário obter a massa de nitrogênio no voxel (m), através da equação:

$$m = d_{tec} \cdot V_{vox} \cdot C \quad (4)$$

onde d_{tec} é a densidade do tecido constituinte do voxel, em g.cm⁻³; V_{vox} é o volume do voxel, em cm³; e C é a concentração de nitrogênio, em porcentagem de massa, no voxel.

Então, o número de átomos de nitrogênio (N) foi determinado e substituído na equação 3, na qual se determinou o número de reações (R). Este, por sua vez, foi substituído na equação 2 para determinar a deposição de energia no voxel (E).

Finalmente, a componente d_N foi calculada, multiplicando a deposição de energia (E) por FM , e obtendo a taxa de dose absorvida, em Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, como segue:

$$d = E \cdot 5,7678 \times 10^{-7} \quad (5)$$

A componente d_B foi obtida pelo mesmo método descrito. Mas neste caso, a presença de boro no tecido promoveu a captura de nêutrons térmicos através de reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. A energia (Q) liberada nestas reações corresponde à soma das energias depositadas no tecido pela partícula alfa e pelo lítio: 1,47 MeV e 0,84 MeV, respectivamente, totalizando uma energia de 2,31 MeV.

A massa de boro no voxel (m) foi calculada através da equação 4, considerando a concentração de boro (C) no voxel. O número de átomos de boro (N) presentes no voxel foi, então, determinado e pôde-se calcular o número de reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ através da equação 3. A deposição de energia (E) foi determinada através da equação 2 e, finalmente, a componente d_B foi calculada, multiplicando a deposição de energia (E) por FM , e obtendo a taxa de dose absorvida, em $\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{p}^{-1}\cdot\text{s}$, através da equação 5.

A partir do valor de cada uma das componentes de taxa de dose absorvida, foi possível obter a taxa de dose absorvida total em cada voxel avaliado, somando-se as componentes individuais, como mostra a equação:

$$D = d_H + d_G + d_\gamma + d_N + d_B \quad (6)$$

onde D é a taxa de dose absorvida total em determinado voxel e d_H , d_G , d_γ , d_N e d_B são as componentes de dose produzidas na associação ^{252}Cf -BNCT.

Como as componentes d_N e d_B não foram obtidas diretamente do MCNP5, não foi possível gerar suas respectivas superfícies de isodose no SISCODES.

3.3.2. Taxa de dose ponderada pelo RBE

Em um estudo dosimétrico, além da avaliação da dose absorvida devido à exposição do tecido à radiação, também é fundamental avaliar a probabilidade dos efeitos biológicos que podem ser provocados por essa exposição. Os efeitos biológicos dependem da dose absorvida, assim como do tempo de exposição, do tipo de radiação e do tecido ou órgão irradiado, entre outros fatores.

Para estudar a probabilidade de efeitos biológicos provocados pela radiação, a taxa de dose absorvida foi multiplicada por um fator de ponderação que leva em consideração a quantidade de energia de diferentes tipos de radiação necessária para causar um mesmo efeito biológico. Neste estudo, um feixe misto de radiação de alta e baixa LET foi formado por nêutrons, partículas alfa e raios gama. Os fatores de ponderação para as principais componentes de dose no tecido cerebral normal e no tumor são apresentadas na Tabela 1. O RBE foi considerado

nos fatores de ponderação de acordo com Palmer *et al*, 2002, que explica como esses valores foram obtidos experimentalmente.

Tabela 1 – Fatores de ponderação da radiação (w) para as principais componentes de taxa de dose em BNCT, de acordo com Palmer *et al*, 2002.

	w_G	w_H	w_γ	w_N	w_B
Tumor	0,5	3,2	0,5	3,2	3,8
Tecido normal	0,5	3,2	0,5	3,2	1,3

O fator de ponderação w_G e w_γ usado para as componentes de taxa de dose d_G e d_γ , respectivamente, foi menor do que o geralmente usado para fótons, devido à baixa dose produzida por essa componente (máximo $6,7 \times 10^{-12}$ Gy.h⁻¹.p⁻¹.s e $7,5 \times 10^{-11}$ Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectivamente). Ao adotarem o valor apresentado, os autores seguem as normas da ICRP (do inglês, *International Commission on Radiological Protection*), que recomenda a inclusão de um fator de redução nos coeficientes de cálculo da probabilidade de indução de determinado efeito biológico devido à baixa taxa de dose ($< 0,19$ Gy.h⁻¹) de radiações de baixo LET, como é o caso da radiação gama.

A taxa de dose ponderada total, D_P , foi obtida pela soma das componentes de taxas de dose absorvida, multiplicadas por seus respectivos fatores de ponderação, como segue:

$$D_P = d_H \cdot w_H + d_G \cdot w_G + d_\gamma \cdot w_\gamma + d_N \cdot w_N + d_B \cdot w_B, \quad (7)$$

onde D_P é a taxa de dose ponderada total (RBE.Gy.h⁻¹); d_H , d_G , d_γ , d_N , e d_B são as componentes de dose absorvida (Gy.h⁻¹) e w_G , w_H , w_γ , w_N , e w_B são os fatores de ponderação para as componentes de taxa de dose absorvida d_H , d_G , d_γ , d_N , e d_B , respectivamente. As componentes de taxa de dose ponderada serão referidas, a partir daqui, como D_H , D_G , D_γ , D_N , e D_B .

3.4. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT para dosimetria em infiltrações do tumor

Como mencionado inicialmente, o glioblastoma é um tumor altamente infiltrativo e esta é uma das principais características que o torna tão agressivo e letal. Assim, nesta etapa do trabalho, julgou-se imprescindível considerar e avaliar a dose em infiltrações distantes do tumor alvo. Além disso, os valores de concentração de boro e o fator de ponderação da radiação gama foram atualizados, seguindo os padrões adotados nos ensaios clínicos relatados por Binns *et al*, 2005 e Riley *et al*, 2008. A geometria da fonte de ^{252}Cf também foi alterada, sendo definida com mais detalhes, baseada nas fontes produzidas pelo *Oak Ridge National Laboratory* - ORNL (Kelm, 2009).

Através do programa SISCODES, duas infiltrações foram arbitrariamente inseridas no modelo computacional, que já possuía o tumor GBM hipotético (tumor alvo). A primeira infiltração (I_1), com volume de $0,43 \text{ cm}^3$, assim como o tumor alvo, foi inserida no lobo temporal esquerdo, enquanto a segunda infiltração (I_2), com volume de $0,27 \text{ cm}^3$, foi inserida no lobo temporal direito.

A dose no tumor alvo e nas infiltrações foi avaliada através de simulações computacionais no MCNP5. Os arquivos de entrada para as simulações foram elaborados com as mesmas definições apresentadas nas seções 3.2 e 3.3, exceto pela concentração de boro e a geometria da fonte de ^{252}Cf . A concentração de boro, neste caso, foi de $52,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ no tumor e suas infiltrações, e $15 \mu\text{g.g}^{-1}$ no tecido normal em torno do tumor (substância branca, substância cinzenta e sistema límbico), resultando em uma razão de concentração tecido normal:tumor de 1:3,5. A geometria da fonte foi definida, no arquivo de entrada do MCNP5, como um fio ceramais¹ de óxido de califórnio e paládio ($\text{Pd-Cf}_2\text{O}_3$), encapsulado por aço inoxidável. Um cilindro de 7,6 mm de comprimento e 0,7 mm de diâmetro representou o núcleo ativo da fonte, encapsulado por 0,2 mm de espessura de aço inox. O cilindro foi posicionado perpendicularmente ao plano sagital do modelo, com seu centro coincidente com o centro do tumor, a 4,3 cm da pele.

¹Ceramais, em inglês *cermet*, é o nome dado ao material que é formado por uma combinação de componentes cerâmicos e metálicos.

As componentes de dose geradas na BT-Cf-BNCT e a descrição de solicitação de cálculos a serem realizados pelo MCNP5 foram as mesmas apresentadas na seção 3.3.1. As componentes d_N e d_B foram calculadas e a taxa de dose absorvida total (D) pôde ser determinada através da mesma metodologia apresentada na seção 3.3.1.1.

Para avaliar a probabilidade dos efeitos biológicos provocados pela radiação, a taxa de dose absorvida ($\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$) para cada componente foi multiplicada por um fator de ponderação e, então, foi obtida a taxa de dose ponderada ($\text{RBE}\cdot\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$), como apresentado na seção 3.3.2. Os fatores de ponderação adotados para nêutrons e fótons foram 3,2 e 1, respectivamente, enquanto no tecido borado foi adotado um fator de 1,3 no tecido normal e 3,8 no tumor e suas infiltrações. Assim, a taxa de dose ponderada total (D_P) pôde ser obtida pela soma das componentes de taxas de dose ponderada, de acordo com a Equação 7.

Nesta etapa do trabalho foi possível gerar as superfícies de isodose para taxa de dose ponderada total, considerando todas as componentes de dose (inclusive D_N e D_B) e em uma mesma imagem, devido a uma implementação realizada no programa SISCODES. Os resultados de fluência, obtidos no MCNP5, foram exportados para o SISCODES, e dentro deste programa foi criado um arquivo com os coeficientes provenientes dos cálculos realizados na seção 3.3.1.1, referentes a cada tecido, para cada uma das componentes de dose D_N e D_B . Os resultados foram multiplicados pelos respectivos coeficientes, gerando separadamente, as superfícies de isodose devido a estas componentes. Ainda no programa SISCODES, as superfícies de isodose para todas as componentes de dose foram sobrepostas no modelo computacional, uma a uma, de forma que os resultados de taxa de dose ponderada foram somados, produzindo a superfície de isodose referente à dose total em uma mesma imagem.

3.4.1. Diferentes concentrações de boro nas células tumorais

Avaliações dosimétricas também foram realizadas para verificar a contribuição, para a dose total, da concentração de boro no tumor e, principalmente, em infiltrações distantes do tumor alvo. Deste modo, além das razões de concentração tecido normal:tumor de 1:3,5, foram analisadas razões de concentração de 1:1, 1:5, 1:10, 1:20 e 1:50, assim como foi realizada a dosimetria para os tecidos e células tumorais sem nenhuma concentração de boro.

3.5. Simulação de braquiterapia por balão de ^{125}I

No intuito de fazer uma análise dosimétrica comparativa entre a BT-Cf-BNCT e outra técnica de braquiterapia, foi realizada uma simulação computacional do tratamento do GBM, no qual a fonte radioativa consiste de um balão preenchido com solução de ^{125}I . Nesta simulação foi usado o modelo computacional de cabeça com tumor GBM hipotético e suas infiltrações.

Os arquivos de entrada para as simulações no MCNP5 foram elaborados com as mesmas definições apresentadas na seção 3.2. Mas neste caso, a fonte foi definida como uma esfera de 4 cm de diâmetro, com centro coincidente com o centro do tumor alvo, a 4,3 cm da pele. Esta configuração permitiu a representação da exérese do tumor e ocupação do espaço pelo balão. Os fótons foram emitidos uniformemente por todo o volume da esfera que representou o balão radioativo. A energia dos fótons emitidos foi definida através de uma distribuição de probabilidade e seus valores são apresentados na Tabela 2. Estes valores representam a energia da radiação gama e dos raios X característicos emitidos pelo ^{125}I .

Tabela 2 – Espectro da radiação gama e raios X emitidos pela fonte de ^{125}I .

Energia (keV)	Intensidade (%)
3,770	14,80
27,202	39,60
27,472	73,10
30,944	6,74
30,995	13,00
31,704	3,75
35,493	6,68

Fonte: IAEA, 2012.

Ainda no arquivo de entrada, foi solicitado ao código que avaliasse o transporte de fótons e elétrons e que calculasse a deposição de energia devido à interação dos fótons com o tecido. O mesmo fator multiplicador (*FM*) empregado nos casos anteriores foi inserido, para que a deposição de energia ($\text{MeV}\cdot\text{g}^{-1}$) fosse convertida em taxa de dose absorvida ($\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{p}^{-1}\cdot\text{s}$). O resultado obtido na simulação foi exportado para o SISCODES, que gerou as superfícies de isodose no fantoma computacional.

Para avaliar a probabilidade dos efeitos biológicos provocados pela radiação, a taxa de dose absorvida deve ser multiplicada por um fator de ponderação, que é igual à unidade (1) para os fótons emitidos pelo balão de ^{125}I . Isto significa que os valores de taxa de dose ponderada ($\text{RBE}\cdot\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$) corresponderam, exatamente, aos valores de taxa de dose absorvida ($\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$), obtidos diretamente da simulação computacional.

Para avaliar melhor a dose na periferia do balão, outras duas simulações desta técnica foram realizadas, adotando diâmetros de 3 e 2 cm para o balão de ^{125}I .

3.6. Simulações da braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador

Como mencionado inicialmente, a técnica de BNCT se baseia na captura de nêutrons térmicos pelo boro. A fonte de ^{252}Cf usada em braquiterapia, como nas simulações anteriores, emite nêutrons rápidos, mas estes são moderados no seu percurso devido à presença de hidrogênio no tecido humano. Visando otimizar a associação Cf-BNCT, novas simulações foram realizadas, considerando um balão ao redor da fonte de ^{252}Cf preenchido com um material capaz de moderar os nêutrons emitidos. Desta forma, mais nêutrons térmicos chegariam às infiltrações do tumor para captura pelo boro, resultando em uma maior dose localizada. Esta técnica proposta, braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador, será referida no texto como BT-Cf-BNCT-BM.

A análise dosimétrica foi realizada através de simulações no código MCNP5, nas quais foi avaliada a dose no modelo computacional de cabeça com tumor GBM hipotético e suas infiltrações. Os arquivos de entrada para as simulações foram elaborados com as mesmas definições apresentadas na seção 3.2. A fonte de califórnio foi definida com as mesmas dimensões e especificações descritas na seção 3.4, mas neste caso, a fonte foi posicionada no centro de uma esfera de 4 cm de diâmetro, que possui centro coincidente com o centro do tumor alvo, a 4,3 cm da pele. Assim, houve a representação da exérese do tumor e ocupação do espaço pela esfera. Esta esfera representou o balão moderador, que foi preenchido com água pesada (D_2O).

A concentração de boro utilizada foi de $52,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ no tumor e suas infiltrações, e $15 \mu\text{g.g}^{-1}$ no tecido normal em torno do tumor (substância branca, substância cinzenta e sistema límbico), resultando em uma razão de concentração tecido normal:tumor de 1:3,5.

As componentes de dose geradas na BT-Cf-BNCT-BM foram as mesmas apresentadas na seção 3.3.1, assim como a solicitação de cálculos a serem realizados pelo MCNP5. As componentes d_N e d_B foram calculadas e a taxa de dose absorvida total (D) pôde ser determinada através da mesma metodologia apresentada na seção 3.3.1.1.

Para avaliar a probabilidade dos efeitos biológicos provocados pela radiação, a taxa de dose absorvida (Gy.h^{-1}) para cada componente foi multiplicada por um fator de ponderação e, então, foi obtida a taxa de dose ponderada (RBE.Gy.h^{-1}), como apresentado na seção 3.3.2. Os fatores de ponderação adotados para nêutrons e fótons foram 3,2 e 1, respectivamente, enquanto no tecido borado foi adotado um fator de 1,3 no tecido normal e 3,8 no tumor e suas infiltrações. Assim, a taxa de dose ponderada total (D_P) pôde ser obtida pela soma das componentes de taxas de dose ponderada, de acordo com a Equação 7.

Com a implementação do programa SISCODES, novamente as superfícies de isodose para taxa de dose ponderada total puderam ser geradas sobre o modelo computacional.

Para fazer uma análise dosimétrica mais completa, também foram realizadas simulações nas quais o balão moderador foi preenchido com água leve (H_2O). Os resultados obtidos para o balão com água pesada e para o balão com água leve foram comparados aos resultados obtidos na BT-Cf-BNCT. Para diferenciar a composição do balão moderador, as técnicas serão referidas no texto como BT-Cf-BNCT-BM(D_2O) e BT-Cf-BNCT-BM(H_2O), para água pesada e leve, respectivamente.

3.7. Análise dosimétrica comparativa das técnicas apresentadas neste trabalho

Finalmente, foi realizada uma análise dosimétrica comparativa entre as técnicas de braquiterapia ^{252}Cf (BT-Cf), BT-Cf-BNCT, BT-Cf-BNCT-BM(D_2O) e braquiterapia por balão de ^{125}I . Para esta finalidade, adicionalmente às técnicas apresentadas e simuladas neste trabalho, também foi simulada a BT-Cf. Esta simulação foi realizada com as mesmas definições apresentadas na seção 3.4, exceto pela concentração de boro, que não foi

considerada. O objetivo desta simulação foi destacar a importância da presença do boro no tecido, responsável pela seletividade da dose, principalmente nas infiltrações.

Nesta análise comparativa, devido ao tamanho do tumor alvo do modelo computacional, foi considerado o balão de 4 cm de diâmetro na braquiterapia por balão de ^{125}I , representando o preenchimento do espaço deixado na exérese do tumor. Também por esta razão, só foram realizadas simulações com esse diâmetro para BT-Cf-BNCT-BM, na seção 3.6. Devido aos resultados obtidos nas simulações com o balão de água pesada e o balão de água leve, julgou-se pertinente considerar apenas os resultados obtidos com o balão de água pesada, nesta análise comparativa, já que o balão de água leve não apresentou vantagens dosimétrica em relação à BT-Cf-BNCT, como será apresentado adiante.

4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.1. Modelo computacional

O modelo computacional completo foi formado por 54 planos e um total de 376.164 voxels. A Figura 8 mostra 12 destes planos, enfocando a região do tumor. Os números indicam o plano ao qual cada imagem corresponde, tanto nos planos do modelo em voxel como nas imagens de superfície de isodose, mostradas adiante. A Figura 9 mostra o modelo completo, visibilizado em três dimensões.

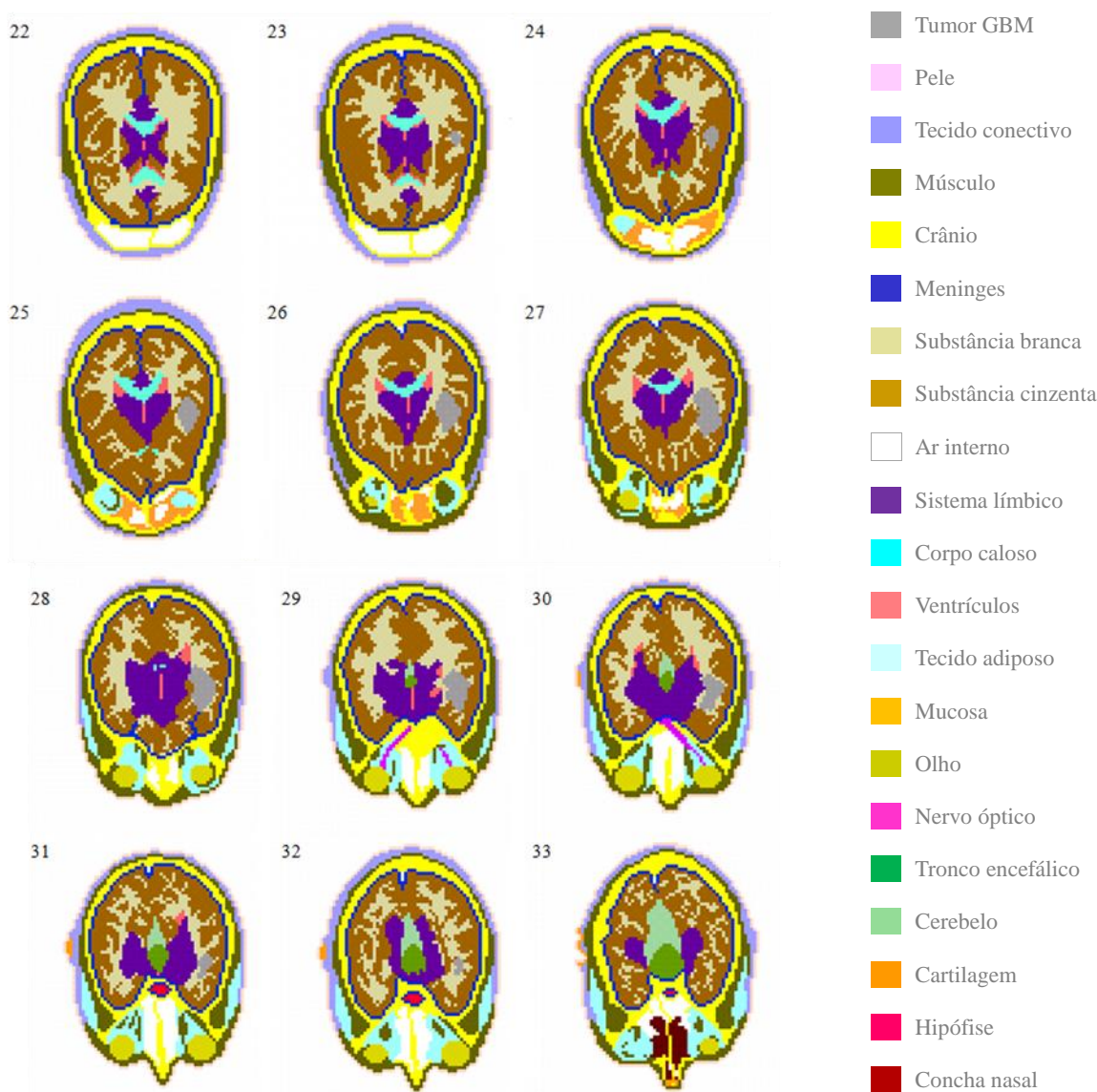


Figura 8 – Planos axiais do modelo de cabeça humana em voxels. O tumor GBM está localizado no lobo temporal esquerdo e é representado pela cor cinza.

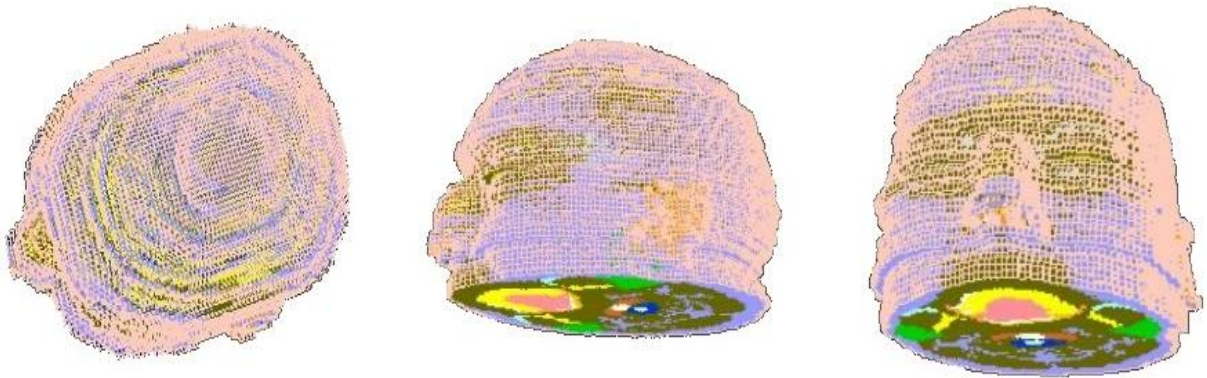


Figura 9 – Visibilização 3D do modelo de cabeça em voxels.

4.2. Voxels selecionados para avaliação dosimétrica

Os voxels que foram avaliados neste trabalho se encontram sob um eixo paralelo ao plano axial do modelo computacional, indicado pela barra na Figura 10. Foi selecionado um voxel sim e outro não, a partir do voxel preenchido com tecido conectivo, e para cada voxel foi associada uma profundidade, sendo o intervalo entre um voxel avaliado e outro foi de 0,6 cm.

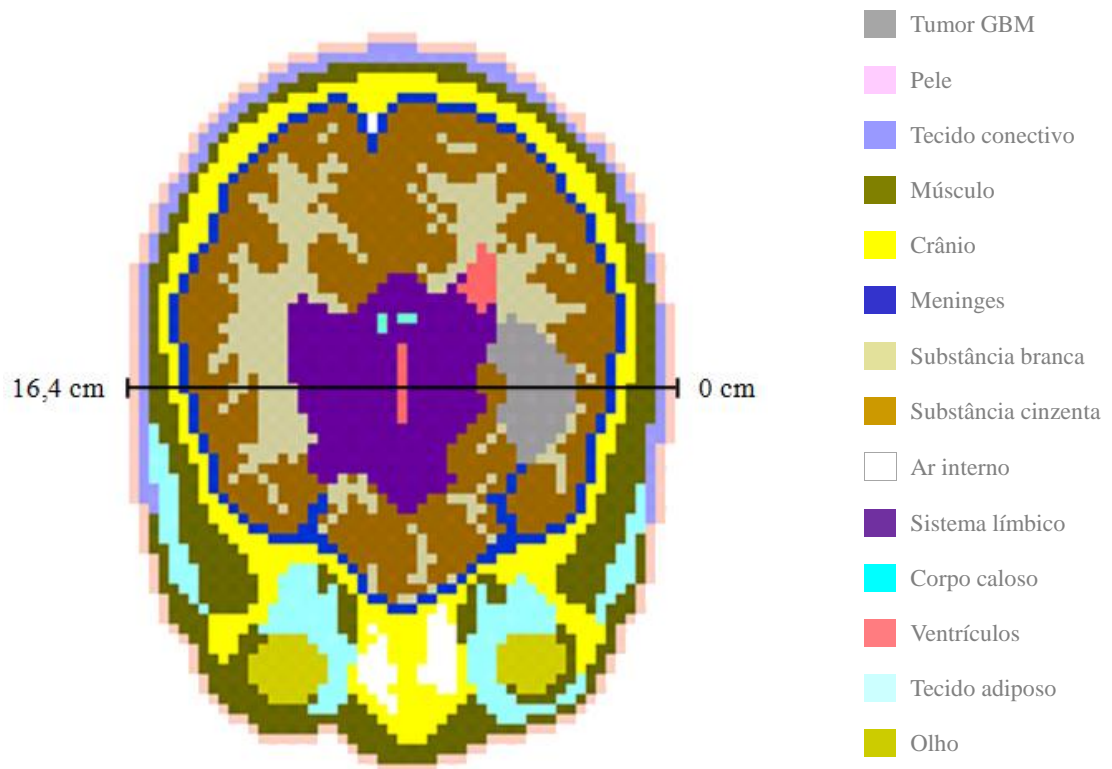


Figura 10 – Plano axial do modelo computacional. O eixo sobre os voxels avaliados neste trabalho passa pelo centro do tumor alvo.

Para a avaliação dosimétrica, os tecidos foram classificados como tecido tumoral, tecido adjacente e tecido normal. A Tabela 3 mostra a relação dos voxels selecionados e respectivas profundidades, assim como sua composição e classificação quanto ao tipo de tecido.

Tabela 3 – Voxels avaliados, tecidos representativos correspondentes e definição de nomenclatura, quanto ao tipo de tecido, para os casos simulados.

Voxel	Profundidade (cm)	Casos simulados				
		Apenas tumor	Infiltrações	Com balão		
				2 cm	3 cm	4 cm
1	0,45	Tecido conectivo				
2	1,05	Músculo				
3	1,65	Osso crânio				
4	2,25	Substância cinzenta			Subst. cinzenta	
5	2,85		Substância cinzenta			
6	3,44	Tumor GBM	Balão			
7	4,05					
8	4,65					
9	5,25		Substância cinzenta			
10	5,85	Subst. cinzenta		Subst. cinzenta		
11	6,45		Sistema límbico			
12	6,95	Sistema límbico	Infiltração I_1			
13	7,55					
14	8,15	Ventrículo	Ventrículo			
15	8,75					
16	9,35	Sistema límbico				
17	9,95					
18	10,55	Sistema límbico				
19	11,15	Infiltração I_2				
20	11,75					
21	12,35					
22	12,95	Subst. branca	Substância branca			
23	13,55	Substância cinzenta				
24	14,15					
25	14,75	Meninges				
26	15,35	Músculo				
27	15,95	Tecido conectivo				

Tecido tumoral
 Espaço preenchido pelo balão
 Tecido normal adjacente
 Tecido normal

4.3. Braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT

Na simulação da BT-Cf-BNCT, a fonte foi posicionada transversalmente no plano coronal do tumor, como mostra a Figura 11. As cores representativas dos tecidos e estruturas cerebrais diferem das cores do modelo apresentado na Figura 8, pois as imagens foram obtidas em programas diferentes: os planos do modelo foram obtidos do programa SISCODES, enquanto a fonte foi inserida no código MCNP5, de onde foi obtida a imagem apresentada na Figura 11 e todas as outras imagens do posicionamento da fonte, apresentadas neste trabalho.

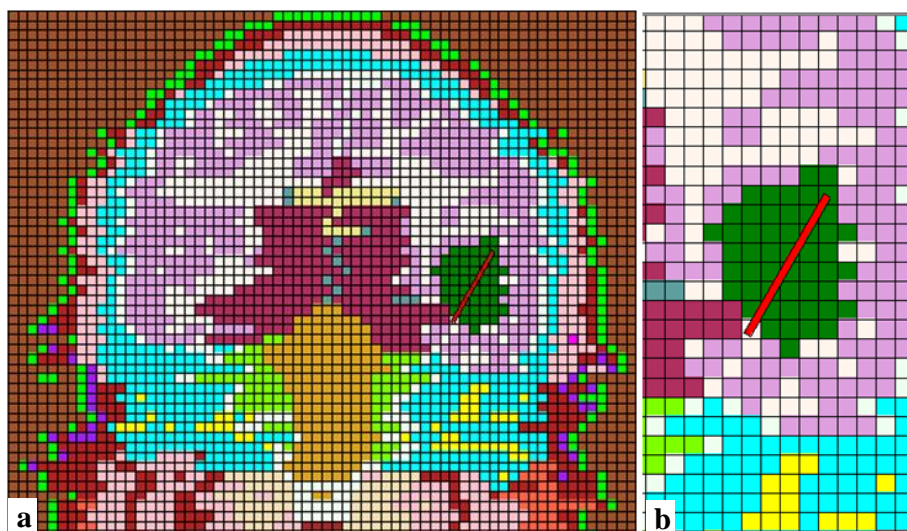


Figura 11 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia associada à BNCT. a) Plano coronal do modelo computacional em voxel, enfocando a região do tumor, representado na cor verde escuro. b) Região do tumor ampliada, na qual a fonte é representada pela cor vermelha.

As superfícies de isodose produzidas sobre os planos do modelo computacional foram geradas no programada SISCODES. Estas isodoses mostram a distribuição espacial da taxa de dose ponderada na cabeça e são representadas por cores que correspondem a porcentagens da taxa de dose máxima. A Figura 12 apresenta as superfícies de isodose para a taxa de dose ponderada devido à componente D_G e a Figura 13 mostra a região destas isodoses ampliada, no plano que passa pelo centro do tumor. A Figura 14 apresenta as superfícies de isodose para a taxa de dose ponderada devido à componente D_H e a Figura 15 mostra a região destas isodoses ampliada, no plano que passa pelo centro do tumor.

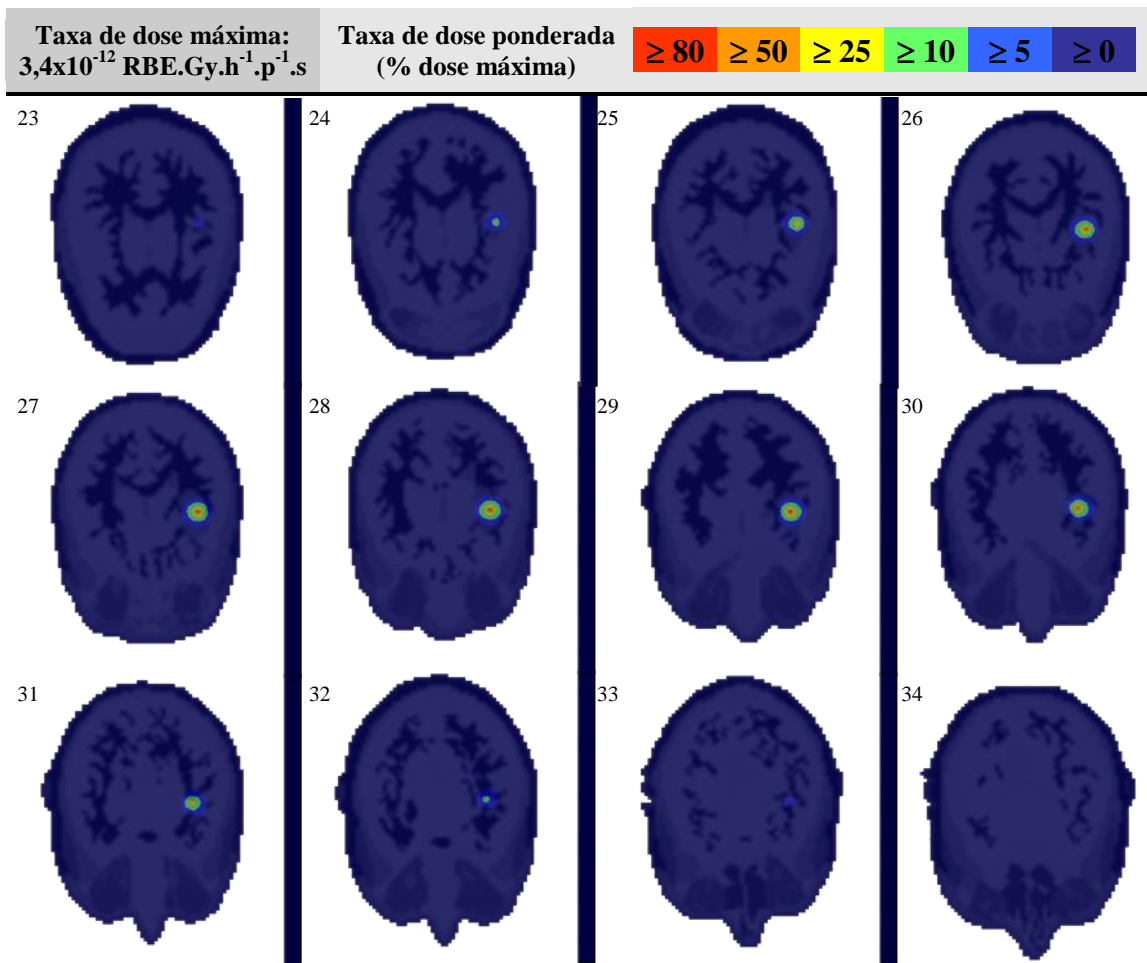


Figura 12 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_G .

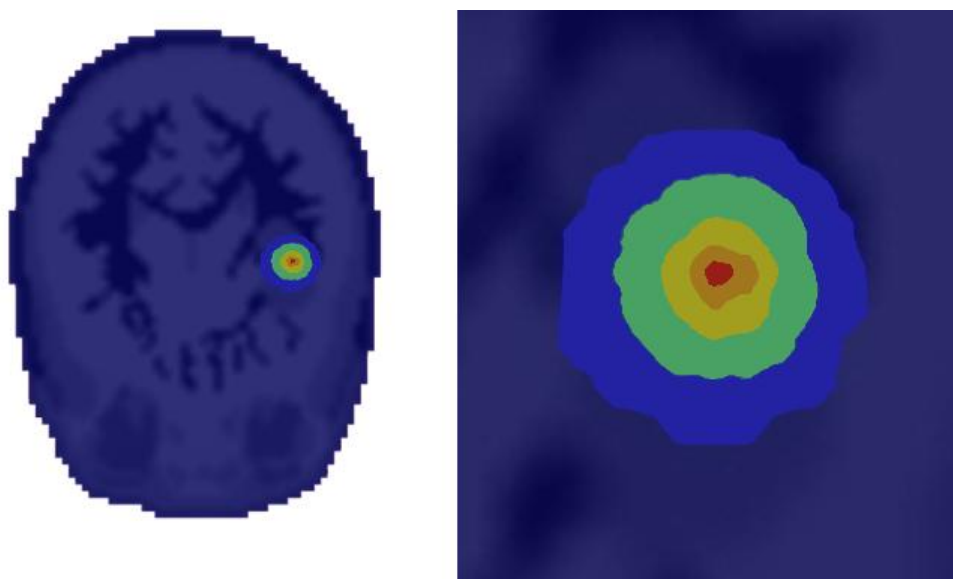


Figura 13 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_G .

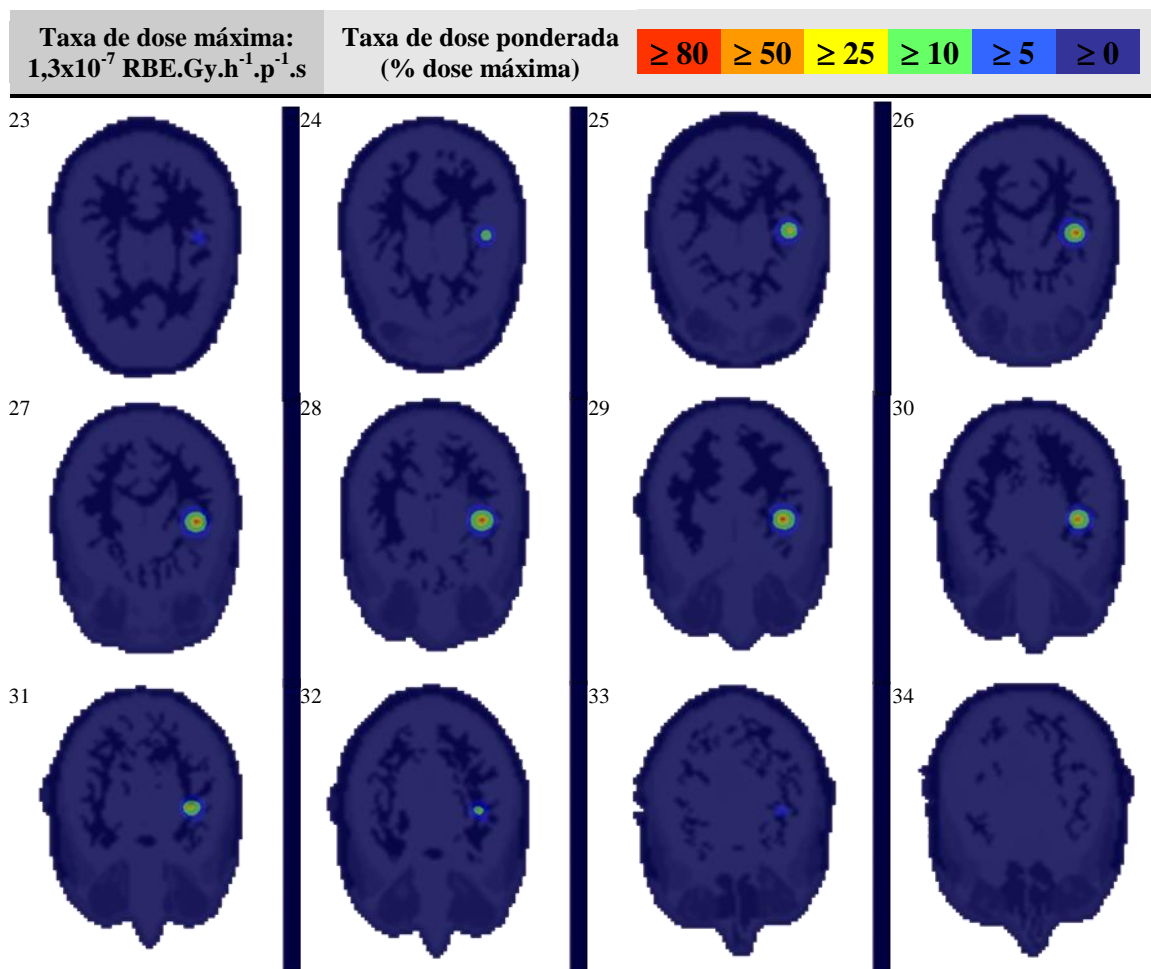


Figura 14 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_H .

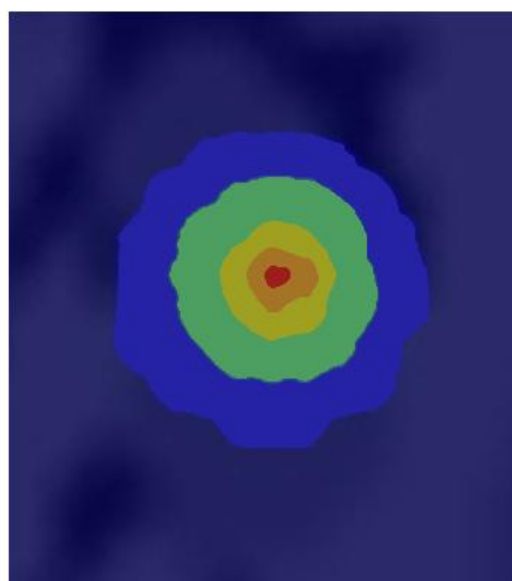


Figura 15 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido à componente D_H .

A distribuição espacial de dose normalizada mostradas nas Figuras 12 e 14 são similares porque os nêutrons e os raios gama gerados pela fonte isotrópica de ^{252}Cf são atenuados conforme se afastam da fonte, obedecendo à lei do inverso do quadrado da distância. Apesar dos tipos de interação com o tecido serem distintos para nêutrons e gamas, os coeficientes são similares (seção de choque macroscópica e coeficiente de atenuação de massa). Contudo, os valores máximos para a taxa de dose ponderada são $3,4 \times 10^{-12}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s para componente D_G e $1,3 \times 10^{-7}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s para componente D_H , significando uma diferença de cinco ordens de grandeza entre estas duas componentes.

A dose devido a reações de captura radioativa promoveu a sobreposição de superfícies de isodose em 46 planos, dos 54 planos do modelo computacional. Doze destes planos são apresentados na Figura 16, que enfoca os planos quem contém o tumor. A Figura 17 mostra a região das isodoses ampliada, no plano que passa pelo centro do tumor.

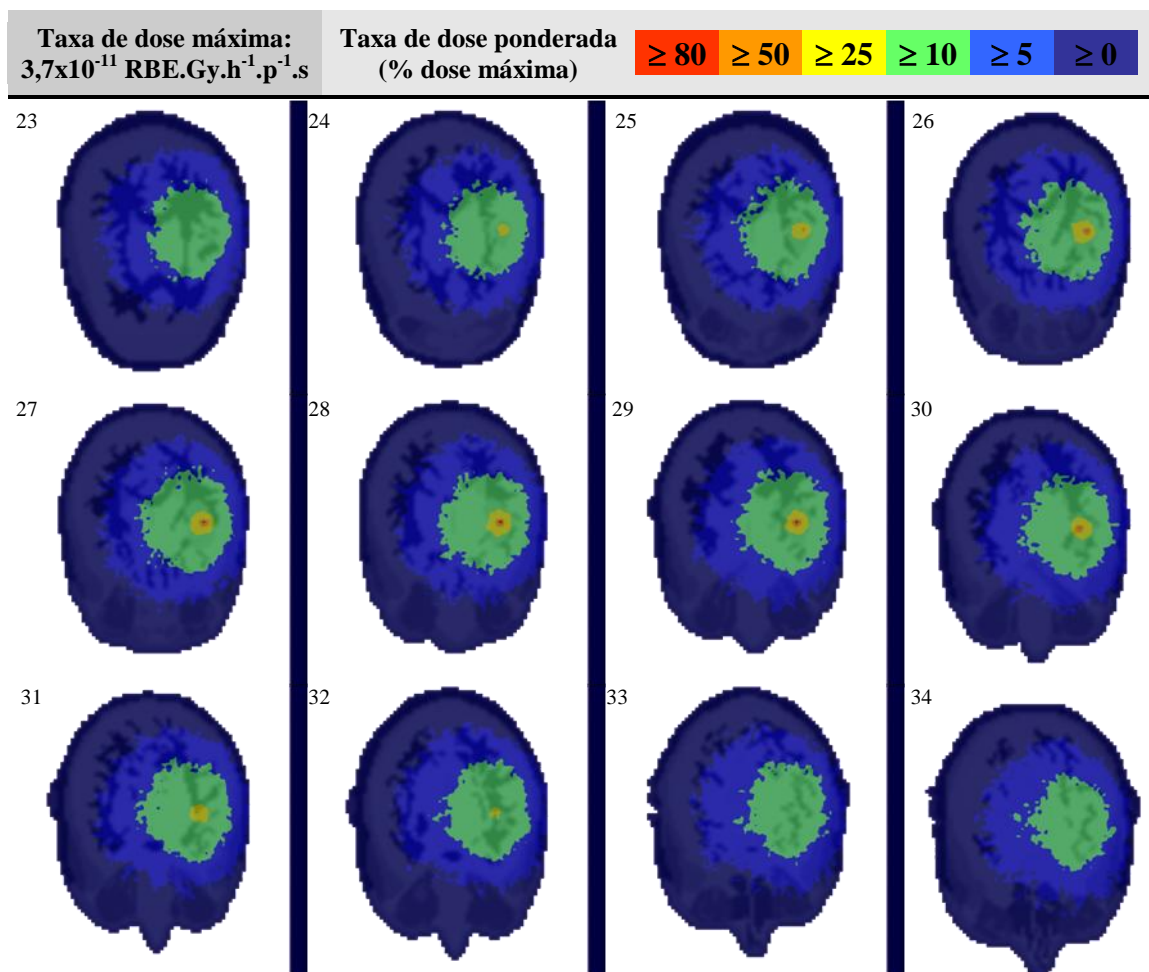


Figura 16 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido a reações de captura radioativa (componente D_γ).

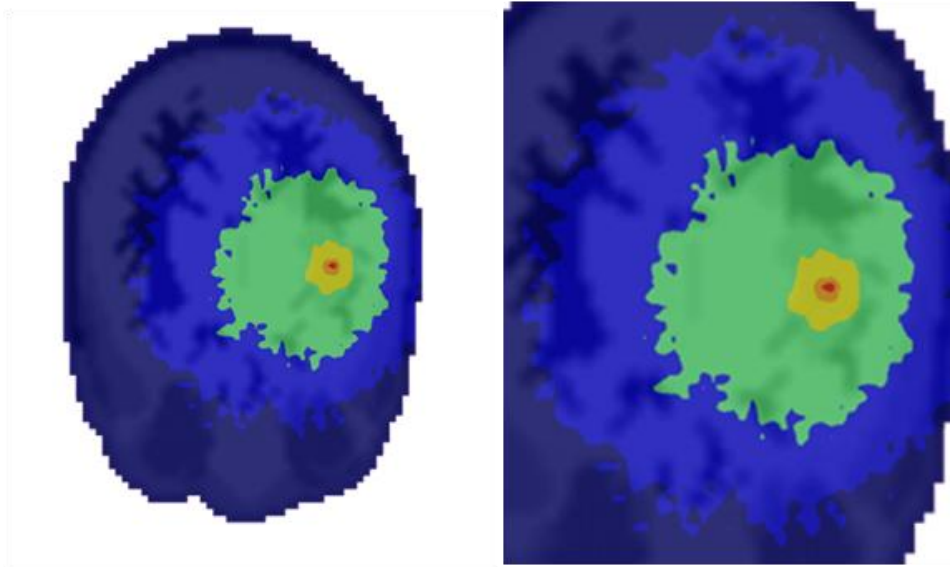


Figura 17 – Região ampliada das superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada devido a reações de captura radioativa (componente $D\gamma$).

Na Figura 16 é possível observar que a maior deposição de energia ocorreu no tumor, representando uma porcentagem de taxa de dose acima de 25% da dose máxima. Isto significa que a radiação gama foi gerada na região do tumor, devido a reações de captura radioativa pelo hidrogênio. A maior distribuição das superfícies de isodose se deve ao fato dos raios gama se originarem em uma mesma região, sendo emitidas no sentido radial, em direção à parte mais externa do modelo. Assim, há uma deposição de energia em grande parte da cabeça, mas em baixa porcentagem, atingindo um valor de 9% da taxa de dose máxima na parte mais externa e entre 10 e 24% em uma região mais próxima ao tumor.

A taxa de dose ponderada total e suas componentes são apresentadas no gráfico da Figura 18, considerando a dose nos voxels localizados no eixo horizontal central do tumor-fonte, detalhados na Tabela 3.

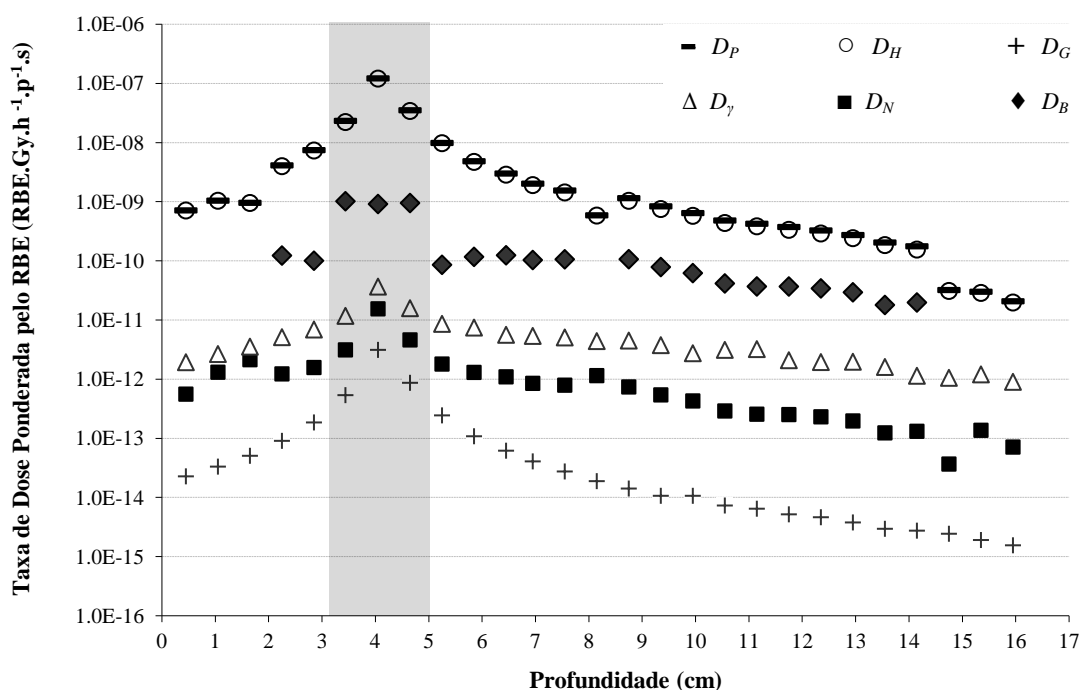


Figura 18 – Taxa de dose ponderada total, D_P , e componentes de taxa de dose ponderada: D_G , D_H , D_Y , D_N e D_B . A região do tumor é destacada no gráfico.

Observando a Figura 18, é possível concluir que a maior taxa de dose ponderada ocorreu em uma profundidade entre 2 e 6 cm, na qual inclui o tumor e 1 cm de tecido normal adjacente, como esperado devido ao posicionamento da fonte. A taxa de dose ponderada média na região do tumor foi de $1,0 \times 10^{-7}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, enquanto no tecido normal a taxa de dose média foi de $2,5 \times 10^{-9}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s. A principal contribuição para a taxa de dose no tumor foi devida à interação dos nêutrons rápidos com o tecido cerebral (D_H), representando um valor médio na região do tumor de $1,0 \times 10^{-7}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, enquanto no tecido normal foi de $2,3 \times 10^{-9}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s. Esta comparação mostra que a dose média no tumor foi 43,4 vezes maior que a dose no tecido normal.

A taxa de dose média no tumor e no tecido normal, devido à presença de boro (D_B), foi $9,6 \times 10^{-10}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s e $7,2 \times 10^{-11}$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectivamente. Isto significa que a taxa de dose média no tumor foi 13,4 vezes maior que no tecido normal.

Pela Figura 18, também é possível notar uma taxa de dose total (D_P) menor nos primeiros 2 cm de profundidade (voxels que representam tecido conectivo, músculo esquelético e osso crânio), assim como em uma profundidade de 8 cm (ventrículo) e após 14,5 cm (meninge,

músculo esquelético e tecido conectivo). Esta queda ocorreu devido ao fato de não haver concentração de boro nos tecidos, ou seja, a componente de taxa de dose D_B é nula nestas profundidades. Como mencionado anteriormente, a concentração de boro no tecido normal só foi considerada na substância branca, substância cinzenta e sistema límbico. Esses dados mostram que a concentração de boro no tecido contribuiu para a taxa de dose ponderada total (D_P), apesar da contribuição da componente D_B não ser significativa quando comparada à contribuição da componente D_H .

A Figura 19 apresenta o gráfico da fluência de nêutrons no tecido, para diferentes faixas de energia. A moderação dos nêutrons pelo tecido pode ser observada neste gráfico, pois a fluência de nêutrons rápidos diminuiu, enquanto a fluência de nêutrons com até 1 eV de energia aumenta, à medida em que os nêutrons percorrem o tecido.

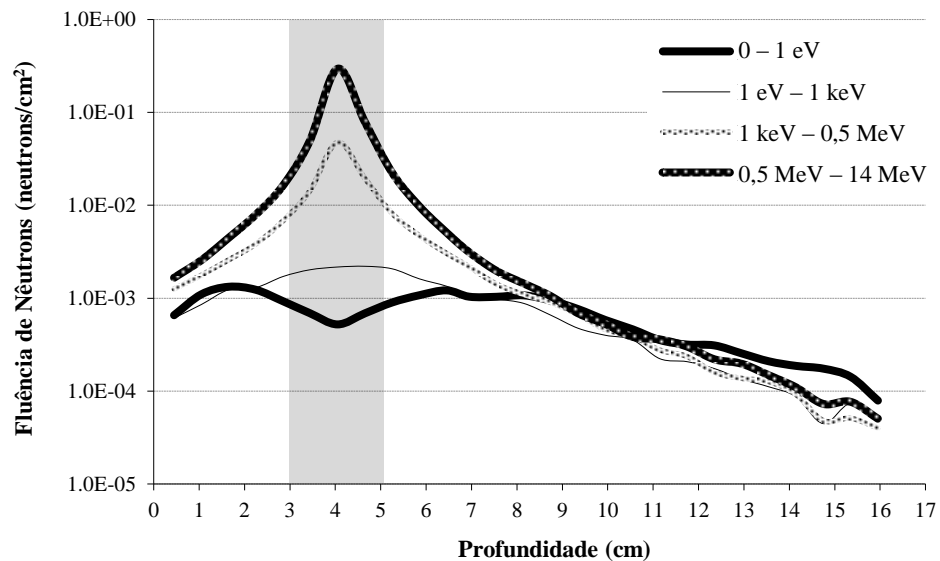


Figura 19 – Fluência de nêutrons normalizada, obtida da simulação no código MCNP5. A região do tumor é destacada no gráfico.

4.4. Braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT em infiltrações do tumor

Como mencionado anteriormente, nesta etapa do trabalho foram inseridas, arbitrariamente, duas infiltrações no modelo computacional. Além disso, a concentração de boro e a configuração da fonte de ^{252}Cf foram atualizadas. As infiltrações foram inseridas no modelo

computacional através do programa SISCODES e são mostradas na Figura 20. A fonte de ^{252}Cf , com a nova configuração, é mostrada na Figura 21.

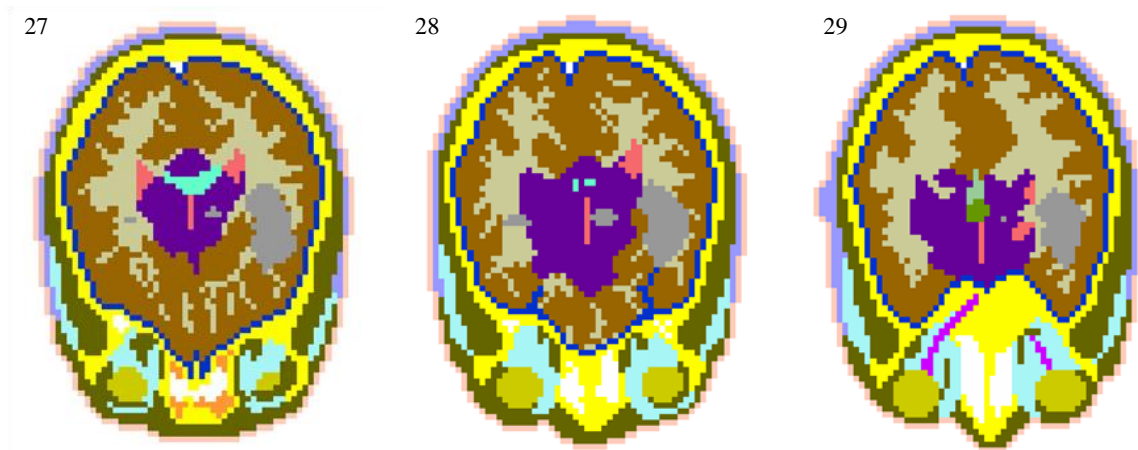


Figura 20 – Planos axiais do modelo de cabeça humana em voxel, nos quais as infiltrações foram inseridas. O tumor hipotético GBM e as infiltrações são representados pela cor cinza.

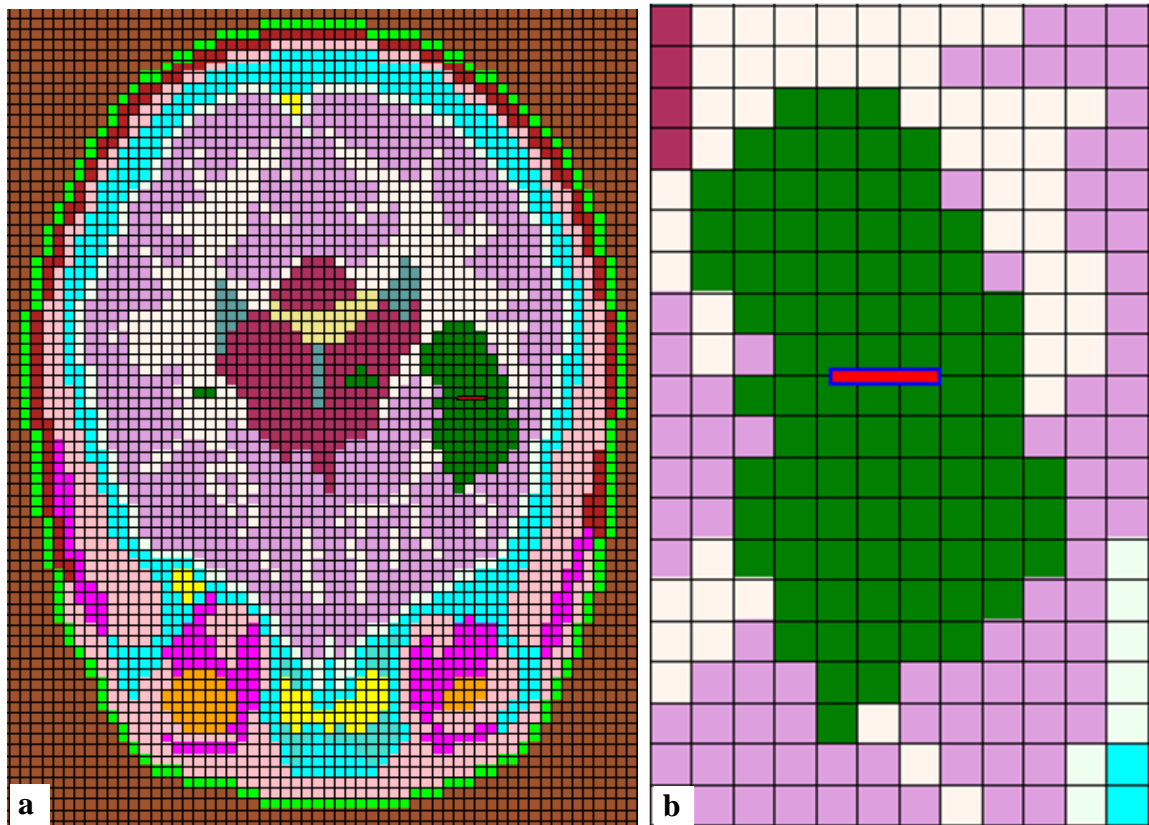


Figura 21 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia associada à BNCT. a) Plano axial do modelo computacional em voxel, enfocando a região do tumor, representado na cor verde escuro. b) Região do tumor ampliada, na qual o núcleo ativo da fonte é representado pela cor vermelha e seu encapsulamento pela cor azul.

Para o cálculo de taxa de dose foram selecionados os mesmos voxels apresentados na Tabela 3, mas neste caso, a composição de alguns deles foi modificada (tecido normal substituído pelo tecido do tumor), já que as infiltrações foram inseridas. A Figura 22 mostra a distribuição da taxa de dose ponderada produzida pelas diversas componentes que contribuem com a dose na BT-Cf-BNCT.

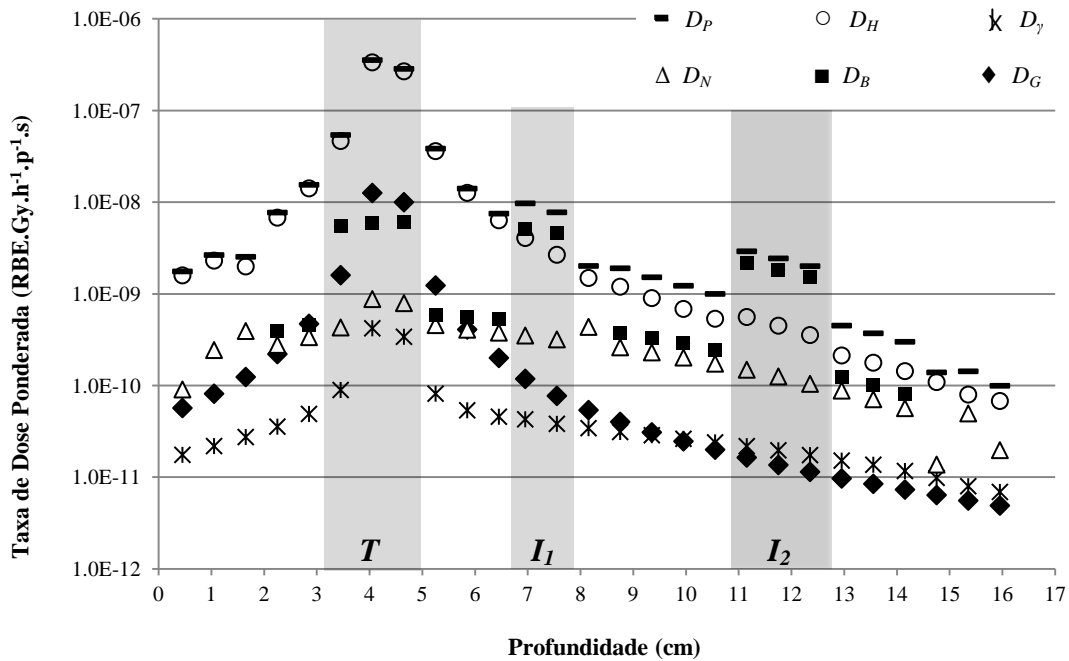


Figura 22 – Taxa de dose ponderada total (D_p) e componentes de taxa de dose ponderada (D_H , D_G , D_γ , D_N e D_B) produzidas na BT-Cf-BNCT. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações I_1 e I_2 .

Toda a análise nos casos de infiltrações, realizada neste trabalho, considera como tecido adjacente um voxel anterior e um voxel posterior ao tumor ou infiltração, e como tecido normal todos os voxels vizinhos, preenchidos com tecido normal, anteriores e posteriores ao tumor ou infiltração. Sendo assim, o tecido adjacente ao tumor e às infiltrações I_1 e I_2 compreendem, respectivamente, os voxels nas profundidades de 2,85 e 5,25 cm; 6,45 e 8,15 cm; e 10,55 e 12,95 cm. O tecido normal compreende os voxels entre as profundidades de 0–2,85 cm e 5,25–6,45 cm para o tumor, 5,25–6,45 cm e 8,15–10,55 cm para a infiltração I_1 e 8,15–10,55 cm e 12,95–15,95 cm para a infiltração I_2 , como detalhado na Tabela 3.

Analisando a Figura 22 é possível notar que a maior dose ocorreu no tumor, que recebeu uma dose média 8,5 vezes e 21 vezes maior do que o tecido adjacente e o tecido normal, respectivamente. Como esperado, devido ao posicionamento da fonte de califórnio, a principal contribuição de dose foi da componente referente à interação dos nêutrons com o hidrogênio presente no cérebro (D_H) – 91% da taxa de dose ponderada total.

A dose total em I_1 foi, em média, 1,8 vezes maior que no seu tecido adjacente, enquanto no tecido normal, em média, não houve nenhuma vantagem. Em I_2 a dose média foi 3,3 vezes e 2,9 vezes maior que no tecido adjacente e no tecido normal, respectivamente. Ainda que modestas, tais diferenças não são possíveis em radioterapias megavoltagem com fótons. Estas diferenças são visivelmente notadas na Figura 22. A componente D_B foi a responsável por essa seletividade nas infiltrações, pois apresentou uma contribuição de 56% e 75% da dose total em I_1 e I_2 , respectivamente.

Com a implementação do programa SISCODES, foi possível gerar as superfícies de isodose no modelo computacional para a taxa de dose ponderada total (D_P), ou seja, considerando todas as componentes de dose (D_H , D_G , D_γ , D_N e D_B). Estas superfícies de isodose são apresentadas na Figura 23.

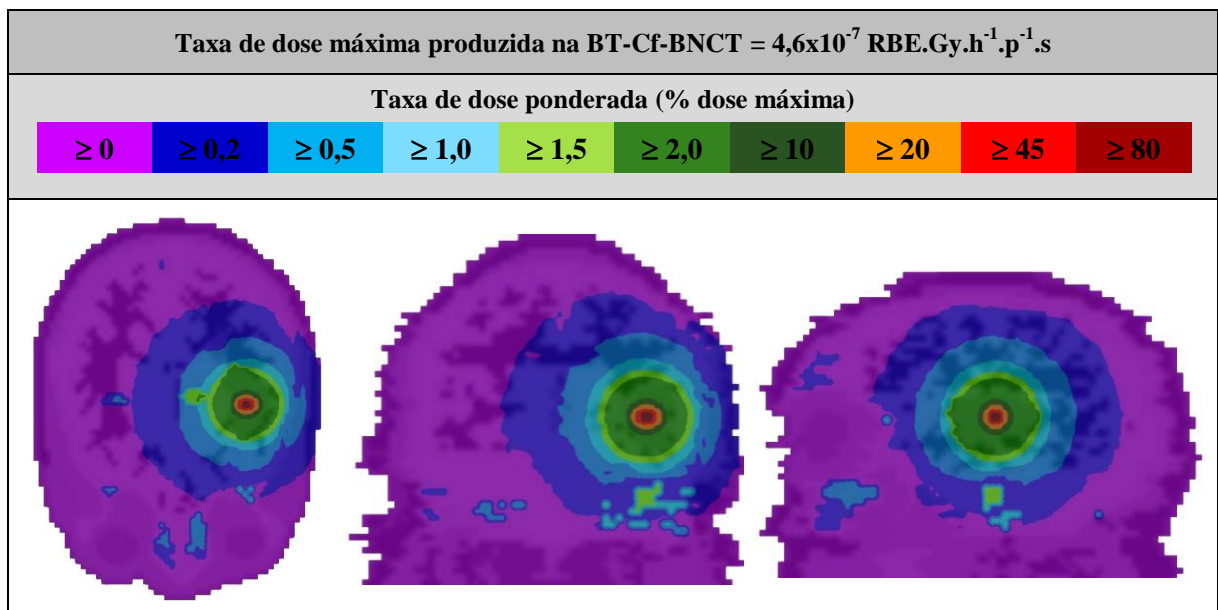


Figura 23 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada total produzida na BT-Cf-BNCT nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional, respectivamente.

As superfícies de isodoses, apresentadas na Figura 23, mostram que uma grande deposição de energia ocorreu apenas no tumor, sendo esta a única região que recebeu mais de 10% da dose máxima. As infiltrações I_1 e I_2 receberam doses menores que 10% da dose máxima, mas ainda assim, apresentaram seletividade, pois I_1 recebeu uma dose entre 1,5% e 9,99% da dose máxima, enquanto a maior dose no seu tecido adjacente foi de 1,49%, predominando uma dose menor que 1,0%. Já I_2 recebeu dose entre 0,2% e 0,99% da dose máxima, enquanto seu tecido adjacente recebeu dose menor que 0,2%. Devido a esta seletividade, as infiltrações I_1 e I_2 podem ser claramente identificadas na Figura 23. O valor de referência tomado foi a dose máxima que ocorre no voxel onde a fonte está inserida, praticamente na superfície da fonte. Este valor de referência é muito elevado, o que torna os valores no tumor e infiltração, percentuais baixos desta referência.

Ainda analisando a Figura 23, são observadas algumas regiões bem definidas de dose, distantes do tumor alvo e das infiltrações. Todas estas regiões foram preenchidas com ar, na elaboração do modelo computacional, representando alguns espaços internos, como região do nariz, por exemplo. Sendo assim, estas isodoses não representam dose no tecido e sim a interação entre nêutrons térmicos e o nitrogênio presente no ar (78,12% da sua composição química), através de reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, que definem a componente D_N .

A Figura 24 apresenta a taxa de dose ponderada total no tumor, nas infiltrações e no tecido normal, para diferentes razões de concentração de boro.

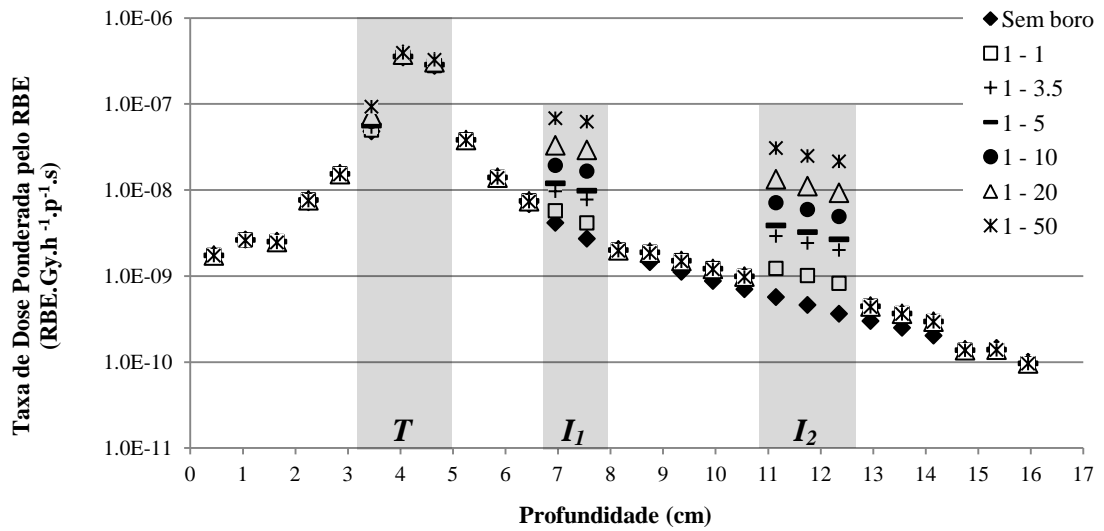


Figura 24 – Taxa de dose ponderada total no tumor alvo (T), nas infiltrações I_1 e I_2 , e no tecido normal, para diferentes razões de concentração de boro.

A Figura 24 mostra que a dose, tanto no tumor alvo quanto no tecido normal, é semelhante para as diferentes razões de concentração de boro. Mas, para as infiltrações essa variação é bastante relevante. A dose ponderada total média na infiltração I_1 , com uma razão de concentração de 1:50, foi 19 vezes maior que a dose total no tecido cerebral sem concentração de boro, na mesma localização. Na infiltração I_2 , esse valor é 55 vezes maior que no tecido cerebral sem concentração de boro.

Os valores das taxas de dose ponderada total média, devido à concentração de boro, no tumor alvo e nas infiltrações, são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Taxas de dose ponderada total média no tumor e nas infiltrações para concentrações de boro de 0:0 (sem boro) até 1:50, e entre parênteses, a porcentagem adicional de taxa de dose ponderada, na mesma localização, em comparação com condição sem boro.

Taxa de dose ponderada total média (10^{-8} RBE.Gy.h ⁻¹ .p ⁻¹ .s)							
	Sem boro	Razão 1:1	Razão 1:3,5	Razão 1:5	Razão 1:10	Razão 1:20	Razão 1:50
Tumor alvo	22,4	22,6 (0,9%)	23,1 (3%)	23,3 (4%)	24,0 (7%)	25,1 (12%)	27,0 (21%)
Infiltração I_1	0,34	0,49 (44%)	0,87 (156%)	1,09 (221%)	1,80 (429%)	3,12 (818%)	6,53 (1821%)
Infiltração I_2	0,05	0,10 (100%)	0,25 (400%)	0,33 (560%)	0,60 (1100%)	1,12 (2140%)	2,57 (5040%)

4.5. Braquiterapia por balão de ^{125}I

Nas simulações de braquiterapia por balão de ^{125}I , o centro do balão com solução radioativa foi posicionado junto ao centro do tumor, como mostra a Figura 25.

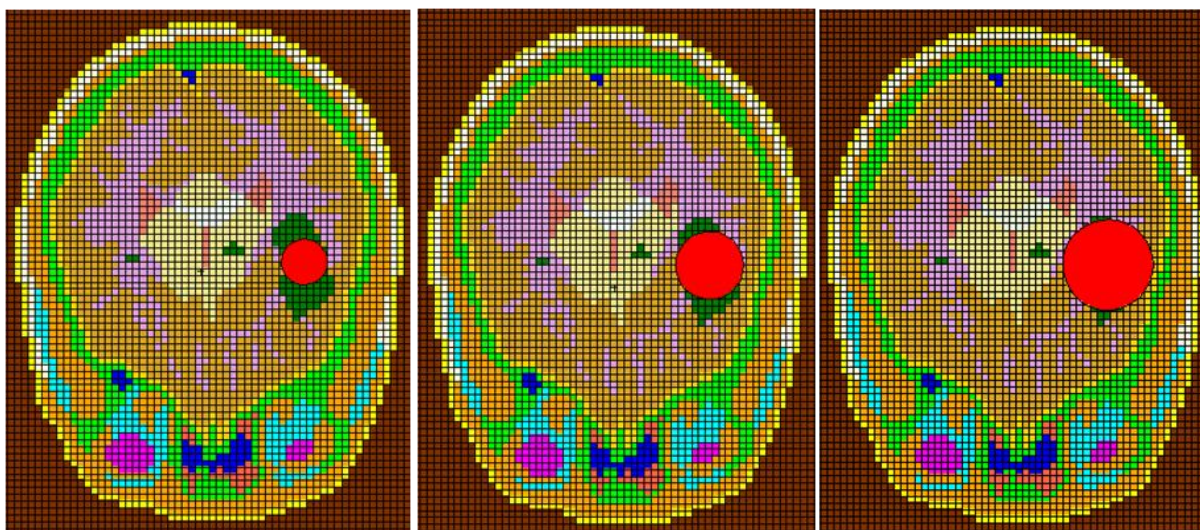


Figura 25 – Posicionamento da fonte radioativa na braquiterapia por balão de ^{125}I . As três imagens mostram o plano axial do modelo computacional em voxel, enfocando a região do tumor, representado na cor verde escuro. A solução radioativa é representada pela cor vermelha, preenchendo o balão de 2 cm, 3 cm e 4 cm de diâmetro, respectivamente.

A Figura 26 mostra a distribuição da taxa de dose ponderada produzida na braquiterapia por balão de ^{125}I , para diferentes diâmetros do balão. Toda a análise dos casos que envolvem balão, realizada neste trabalho, considera como tecido adjacente um voxel anterior e um voxel posterior ao balão ou infiltração, e como tecido normal todos os voxels vizinhos, preenchidos com tecido normal, anteriores e posteriores ao balão ou infiltração. Foram analisados três diâmetros de balão, então o tecido adjacente ao balão de 2 cm, 3 cm e 4 cm de diâmetro compreende, respectivamente, os voxels nas profundidades de 2,85 e 5,25 cm; 2,85 e 5,85 cm e 2,25 e 6,45 cm. O tecido adjacente às infiltrações I_1 e I_2 compreendem, respectivamente, os voxels nas profundidades de 6,45 e 8,15 cm; e 10,55 e 12,95 cm. O tecido normal compreende os voxels entre as profundidades de 0–2,85 cm e 5,25–6,45 cm para o balão de 2 cm, 0–2,85 cm e 5,85–6,45 cm para o balão de 3 cm, 0–2,25 e 6,45 para o balão de 4 cm, 5,25–6,45 cm e 8,15–10,55 cm para a infiltração I_1 e 8,15–10,55 cm e 12,95–15,95 cm para a infiltração I_2 . Estas definições podem ser detalhadamente observadas na Tabela 3.

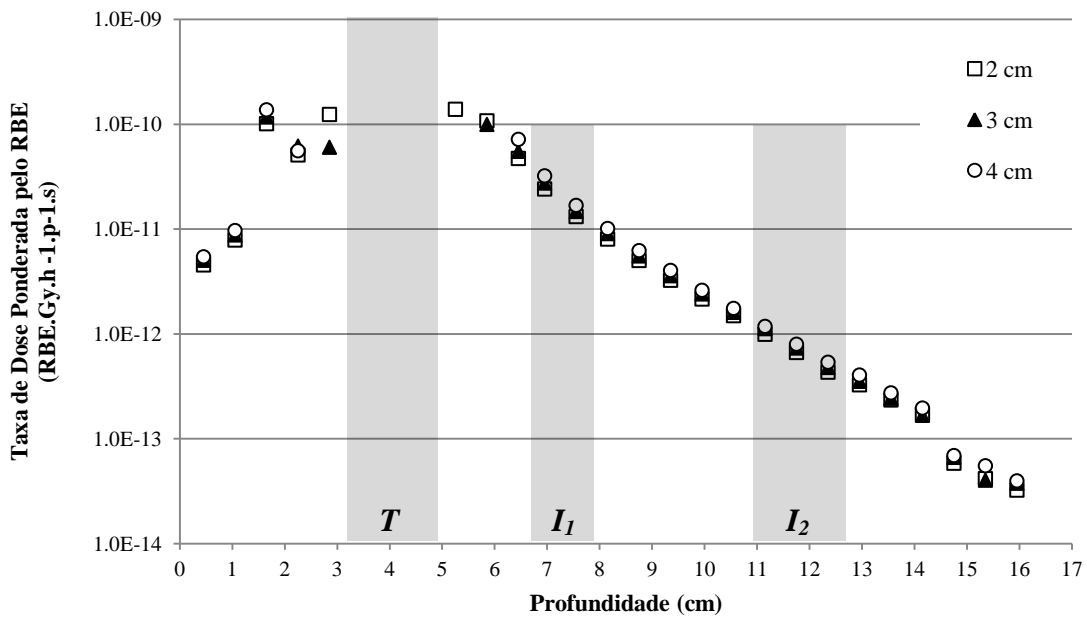


Figura 26 – Taxa de dose ponderada produzida na braquiterapia por balão de ^{125}I , para diferentes diâmetros do balão. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

Como mostra a Figura 26, na região do tumor alvo não houve deposição de energia devido à sua hipotética exérese, no qual o espaço deixado foi preenchido pelo balão com a solução

radioativa. Já em uma profundidade próxima a 2 cm, onde se encontra o osso do crânio, houve um aumento de dose. Este aumento de dose se deve ao efeito fotoelétrico, produzido pela interação dos fótons de 28 keV com os elementos constituintes do osso (Ca e P, principalmente), que predominam e são superiores às interações no cérebro em geral.

O perfil da taxa de dose ponderada produzida na braquiterapia por balão de ^{125}I , apresentado na Figura 26, mostra que não houve nenhuma seletividade da dose nas regiões tumorais. Além disso, para os três diâmetros do balão, a dose média no tecido adjacente foi maior que a dose média no tecido tumoral (infiltrações). Essa diferença é ainda maior quando a dose média no tecido tumoral é comparada à dose média no tecido normal. Os valores das taxas de dose ponderada total média nos tecidos são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Taxas de dose ponderada total média para diferentes diâmetros do balão de ^{125}I .

		Taxa de dose ponderada total média (RBE.Gy.h ⁻¹ .p ⁻¹ .s)		
		Tecido tumoral	Tecido adjacente	Tecido normal
Balão 2 cm				
	Tumor	–	1,3E-10	7,3E-11
	Infiltração I_1	1,9E-11	2,8E-11	3,9E-11
	Infiltração I_2	6,9E-13	9,1E-13	1,9E-12
Balão 3 cm				
	Tumor	–	8,0E-11	5,8E-11
	Infiltração I_1	2,1E-11	3,2E-11	2,5E-11
	Infiltração I_2	7,8E-13	9,8E-13	2,1E-12
Balão 4 cm				
	Tumor	–	6,4E-11	5,6E-11
	Infiltração I_1	2,4E-11	4,1E-11	1,6E-11
	Infiltração I_2	8,4E-13	1,1E-12	2,3E-12

Quanto ao diâmetro do balão, os valores apresentados na Tabela 5 mostram que, em relação ao balão de 2 cm, os balões de 3 cm e 4 cm promovem, respectivamente, uma dose média adicional de 11% e 26%, na infiltração I_1 , e de 13% e 22% na infiltração I_2 .

A Tabela 5 também apresenta os valores obtidos na periferia do balão (tecido adjacente), mas não há como fazer uma análise comparativa entre os três diâmetros. Isto se justifica pelo fato

de ter sido solicitado ao código MCNP5 que calculasse a deposição de energia em cada um dos voxels do modelo (*tally F6*). O modelo computacional foi elaborado no SISCODES e o balão radioativo foi inserido no modelo posteriormente, através do MCNP5, como já mencionado. Sendo assim, parte de alguns voxels foi coberta pelo balão, fazendo com que o volume dos voxels na periferia do mesmo se tornasse menor do que o volume do restante dos voxels do modelo. Conseqüentemente, a dose nestes voxels também foi menor. Então, não seria correto comparar a dose nestes voxels com outros voxels do modelo.

A Figura 27 apresenta as superfícies de isodose para a taxa de dose ponderada devido à braquiterapia por balão de ^{125}I .

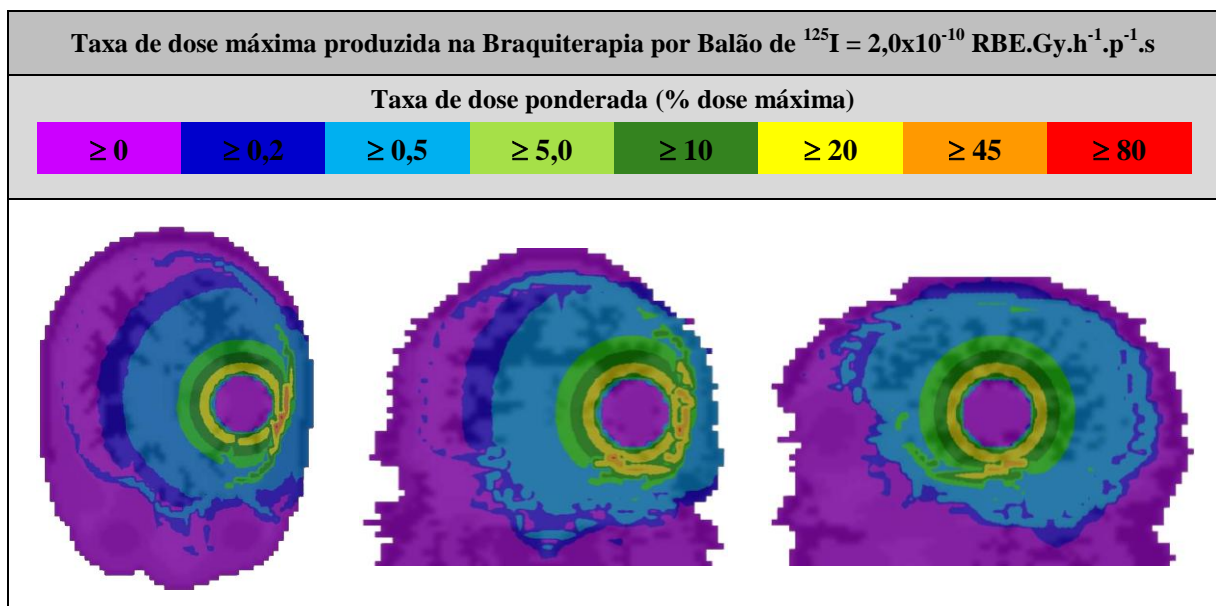


Figura 27 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional, respectivamente, produzidas na braquiterapia por balão de ^{125}I , com balão de 4 cm de diâmetro.

As superfícies de isodose apresentadas na Figura 27 não mostram nenhuma dose seletiva nas infiltrações I_1 e I_2 , que receberam doses de 5% – 19,9% e 0,20% – 0,49%, respectivamente. A dose na periferia do balão foi entre 20% e 44,9% da dose máxima, sendo que maiores porcentagens de dose foram produzidas no osso. Mesmo em regiões distantes da fonte, a dose no osso se destacou.

4.6. Braquiterapia por ^{252}Cf associada à BNCT com balão moderador

Na simulação da BT-Cf-BNCT-BM, o centro do balão foi posicionado junto ao centro do tumor, assim como a fonte de ^{252}Cf , como mostra a Figura 28.

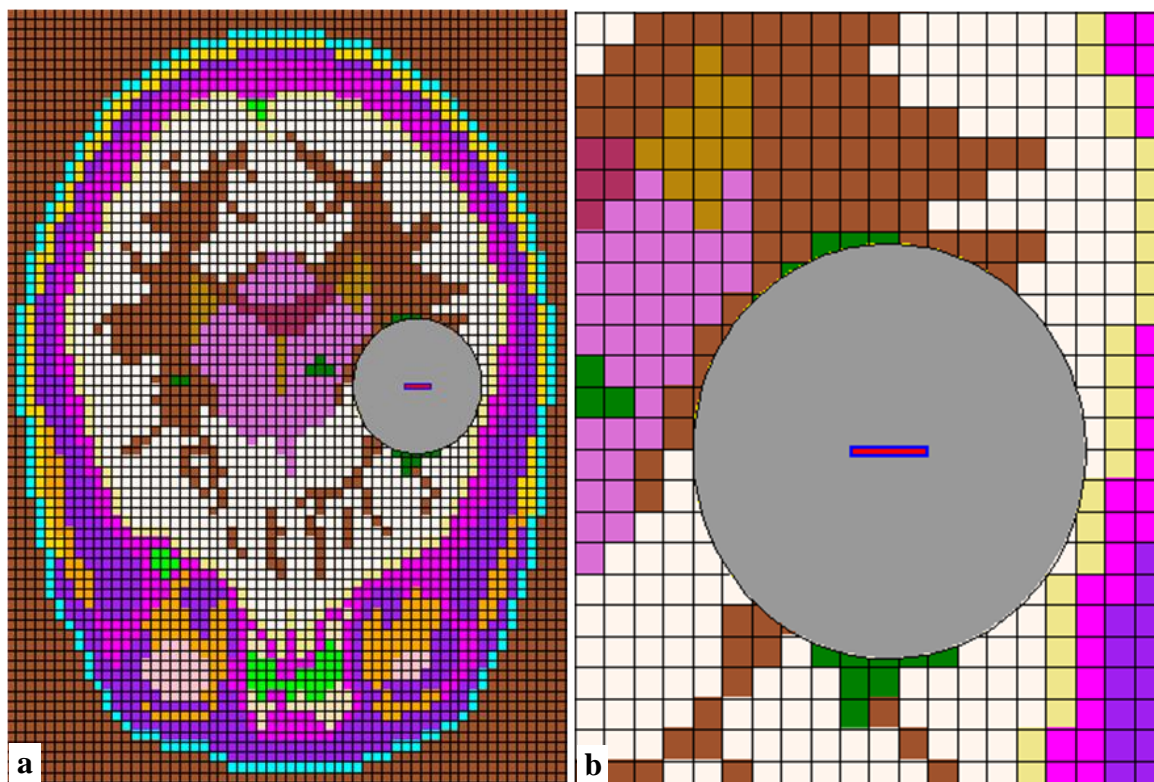


Figura 28 – Posicionamento da fonte de ^{252}Cf na braquiterapia ^{252}Cf +BNCT com balão moderador. a) Plano axial do modelo computacional em voxel, enfocando a região do tumor, representado na cor verde escuro. b) Região do tumor ampliada, na qual a solução moderadora, representada na cor cinza, preenche o balão de 4 cm de diâmetro. O núcleo ativo da fonte de ^{252}Cf é representado pela cor vermelha e seu encapsulamento pela cor azul.

Os resultados obtidos nas simulações de BT-Cf-BNCT-BM(D_2O) e BT-Cf-BNCT-BM(H_2O) foram comparados aos resultados obtidos na BT-Cf-BNCT.

Primeiramente, foi analisada a dose de cada uma das componentes de dose produzidas na técnica de BNCT (D_H , D_G , D_γ , D_N e D_B), que são apresentadas nas Figuras 29, 30, 31, 32 e 33.

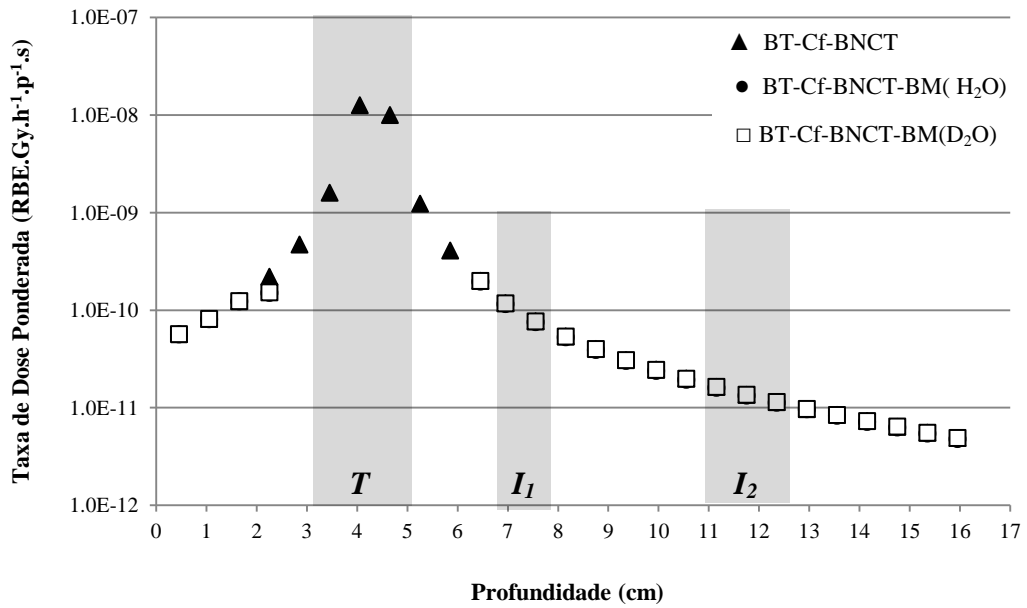


Figura 29 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_G , produzida na interação dos raios gama emitidos pela fonte de ^{252}Cf com o tecido. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

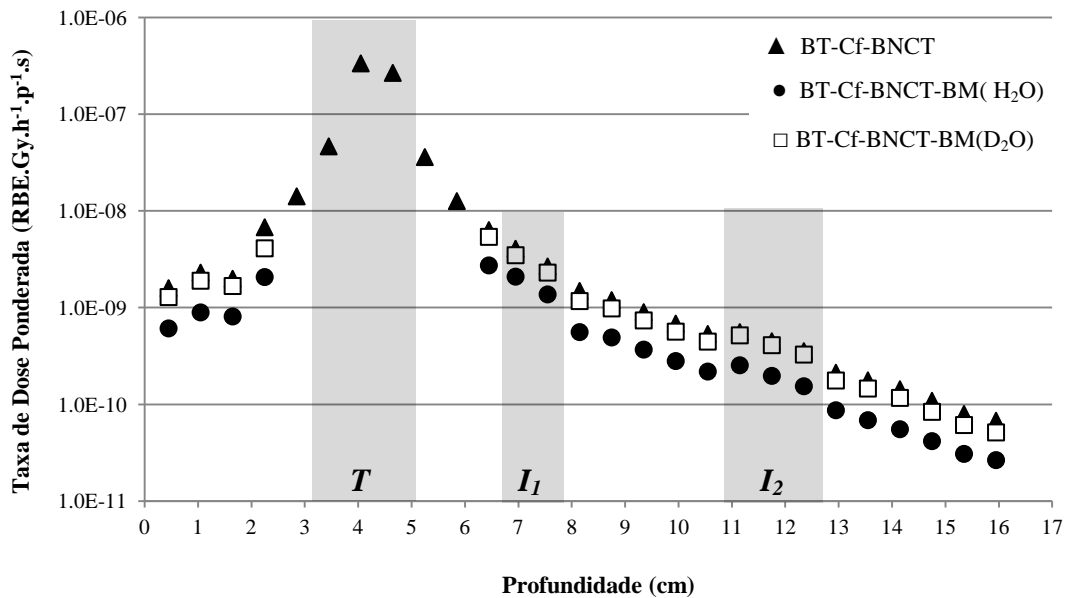


Figura 30 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_H , produzida na interação dos nêutrons rápidos emitidos pela fonte de ^{252}Cf com o tecido. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

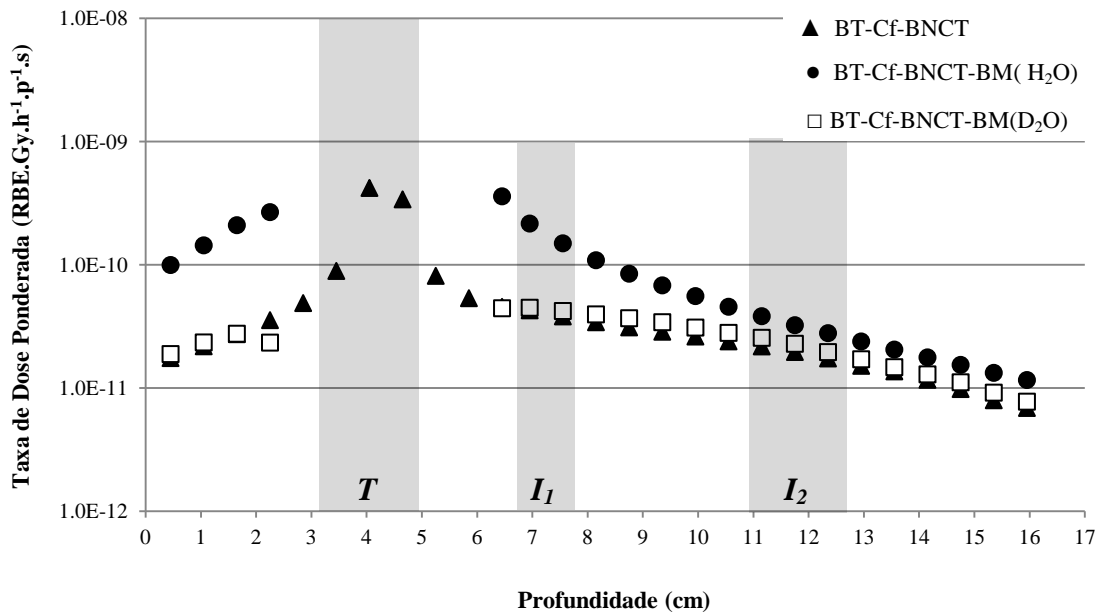


Figura 31 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_γ , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo hidrogênio, em reações $^1\text{H}(n,\gamma)^1\text{H}$, com o tecido. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

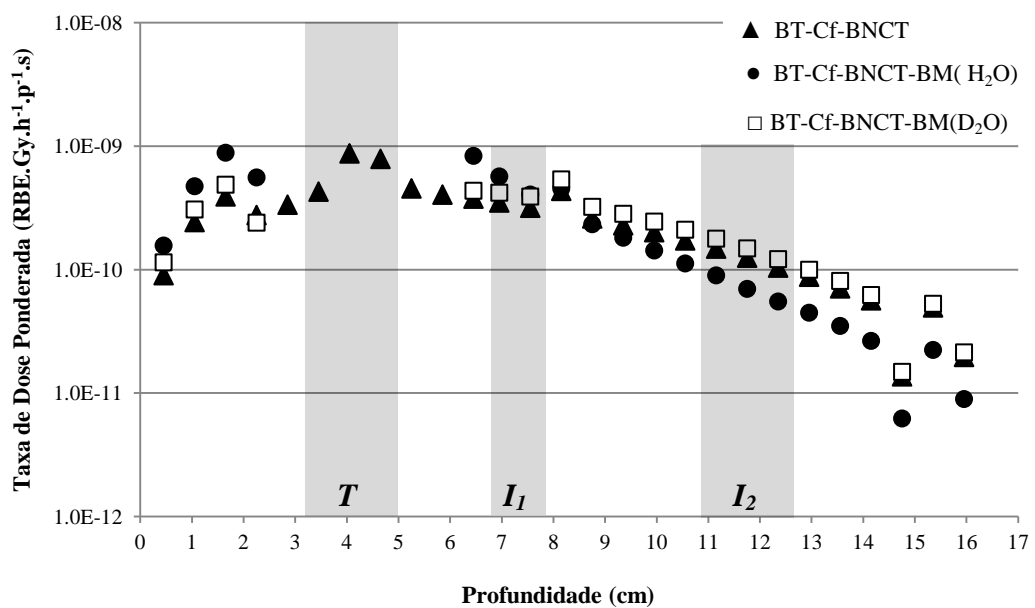


Figura 32 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_N , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo nitrogênio, em reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, com o tecido. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

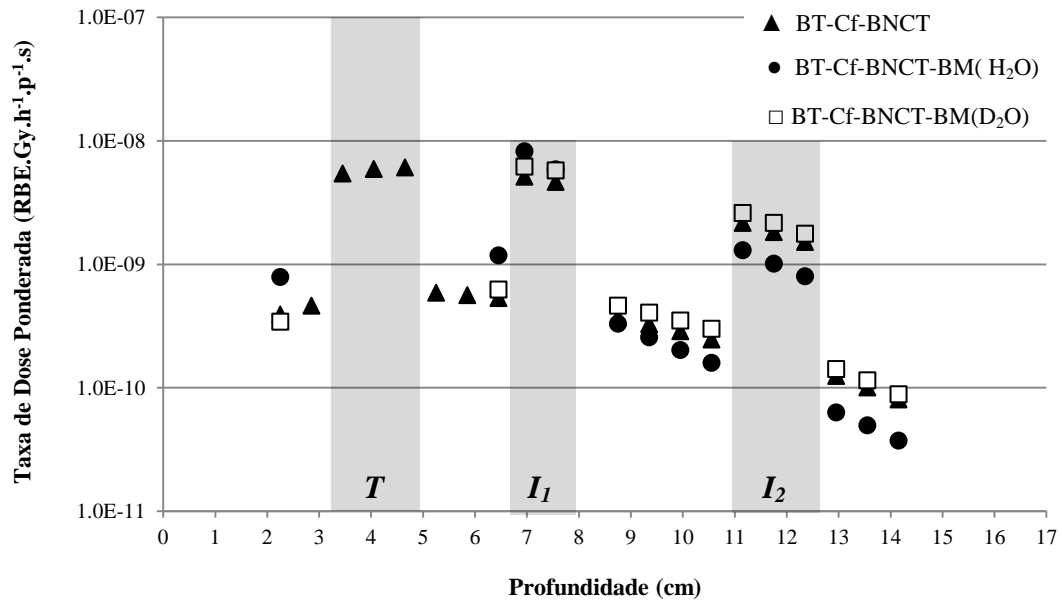


Figura 33 – Taxa de dose ponderada devido à componente D_B , produzida na captura de nêutrons térmicos pelo boro, em reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, com o tecido. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

As análises que seguem comparam a dose produzida na BT-Cf-BNCT-BM à BT-Cf-BNCT. Como esperado, o balão moderador não influenciou a componente D_G , mostrada na Figura 29, independentemente do material pelo o qual ele foi preenchido.

O balão preenchido com água pesada foi um moderador adequado, pois a BT-Cf-BNCT-BM(D_2O), em relação à BT-Cf-BNCT, diminuiu a dose produzida pela interação dos nêutrons rápidos com o tecido, representada pela componente D_H e mostrada na Figura 30, e aumentou a dose proveniente da interação de nêutrons térmicos com o tecido, representada pelas componentes D_γ , D_N e D_B , mostradas nas Figuras 31, 32 e 33, respectivamente. Este aumento ocorreu, principalmente, nas infiltrações devido à maior concentração do boro no tecido tumoral (componente D_B).

Na BT-Cf-BNCT-BM(H_2O), o balão de água leve reduziu D_H aproximadamente à metade, em relação à BT-Cf-BNCT, como mostra a Figura 30, e aumentou D_γ , como mostra a Figura 31. As componentes D_N e D_B , mostradas nas Figuras 32 e 33, respectivamente, também sofreram um aumento como esperado, mas apenas na região ao redor do balão, até a profundidade de

7,05 cm. À medida que os nêutrons se aprofundaram no tecido, estas doses foram alteradas. O perfil de dose apresentado na presença do balão de água leve é explicado pelo fato de que a água leve não só modera mais os nêutrons, em relação à água pesada, mas também os absorve, reduzindo a interação de nêutrons com o tecido.

A Figura 34 mostra o perfil de taxa de dose ponderada total para os três casos: BT-Cf-BNCT, BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) e BT-Cf-BNCT-BM(H₂O).

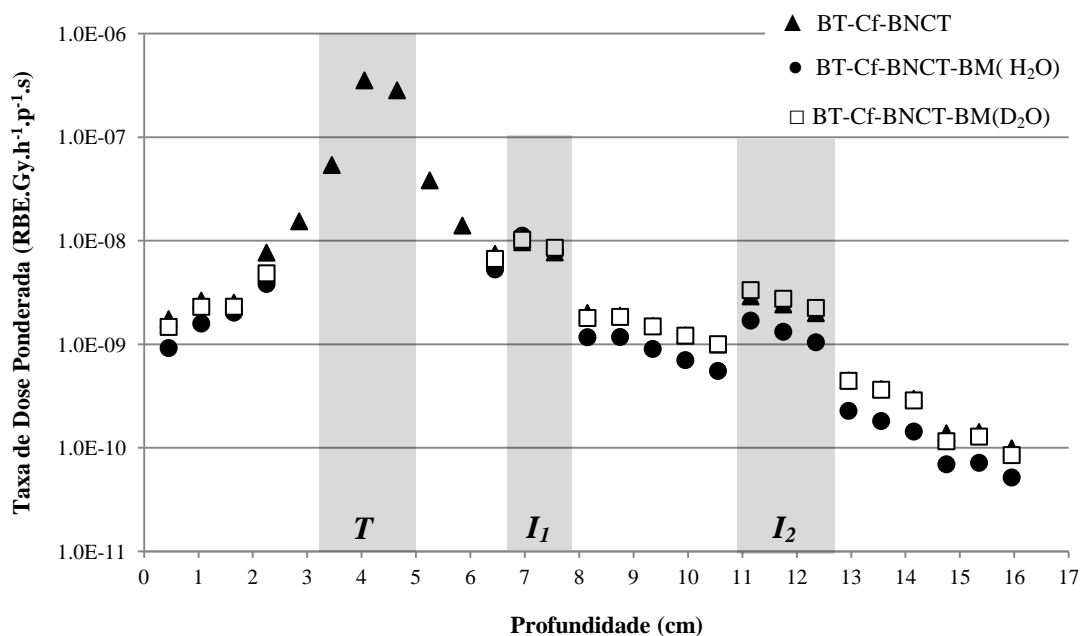


Figura 34 – Taxa de dose ponderada total (D_p) produzida na BT-Cf-BNCT, na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) e na BT-Cf-BNCT-BM(H₂O). As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (T) e das infiltrações (I_1 e I_2).

A Figura 34 mostra que na BT-Cf-BNCT-BM(H₂O), o balão de água leve não apresentou nenhuma vantagem dosimétrica sobre a técnica BT-Cf-BNCT. A vantagem apresentada pelo balão de água pesada, na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), é que, mesmo que a dose tenha sido apenas discretamente maior que na BT-Cf-BNCT, esta dose foi seletiva, principalmente na infiltração mais distante da fonte de ²⁵²Cf. A diferença entre as dose promovidas pela três

técnicas, nas regiões do balão e das infiltrações, podem ser melhor visibilizadas nas Figuras 35, 36 e 37.

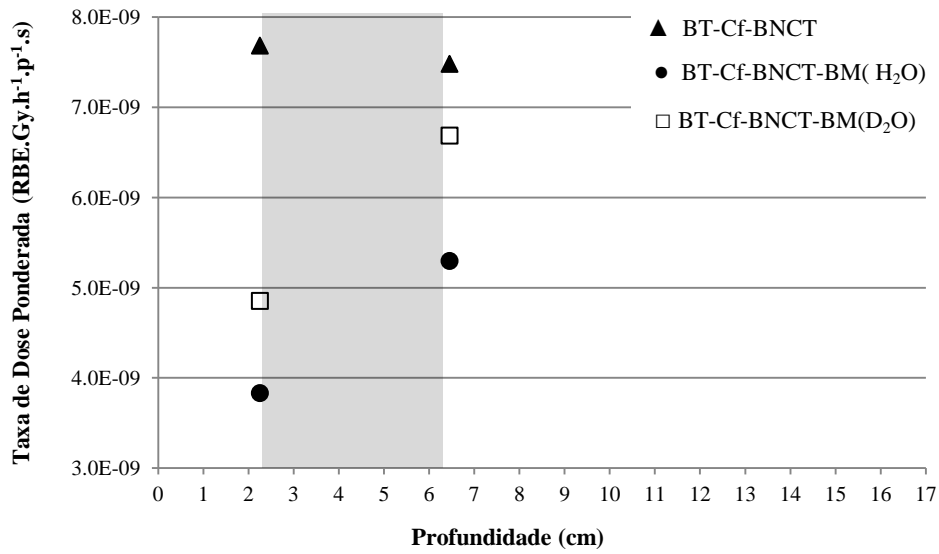


Figura 35 – Taxa de dose ponderada total no tecido normal adjacente ao balão moderador. Para efeitos de comparação, a dose na região interna ao balão não foi considerada. A coluna cinza destaca o espaço ocupado pelo balão.

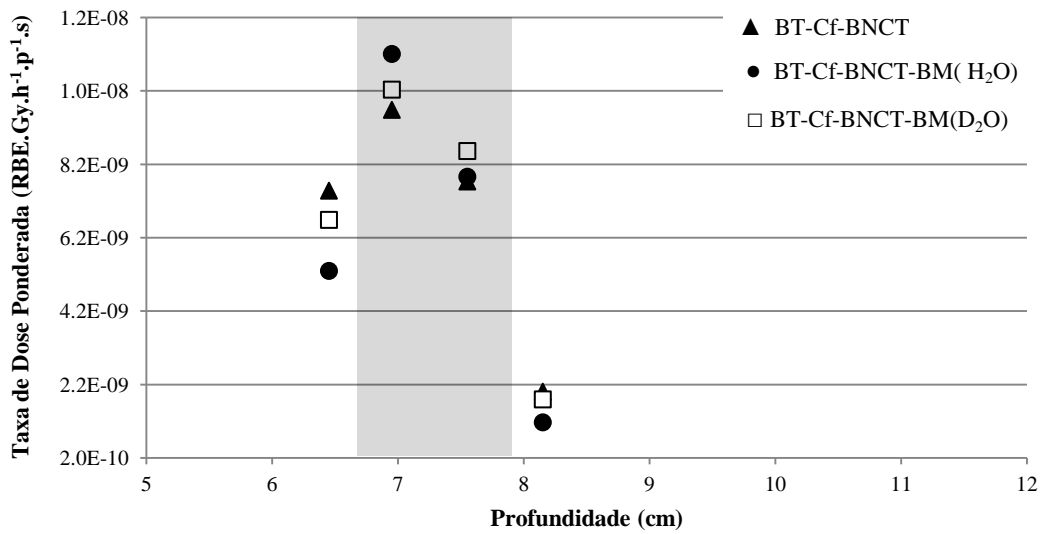


Figura 36 – Taxa de dose ponderada total na região da infiltração I_1 , na qual a infiltração é destaca pela coluna cinza.

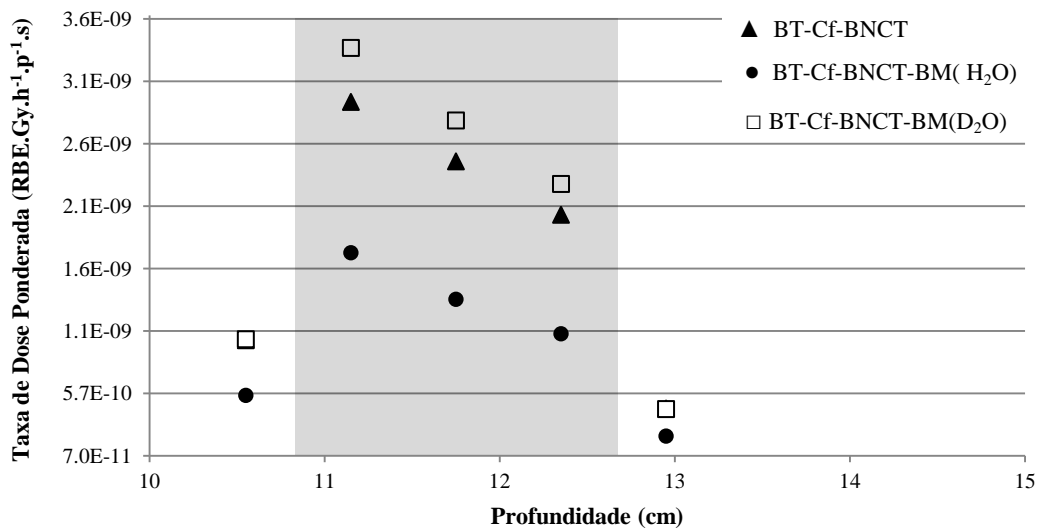


Figura 37 – Taxa de dose ponderada total na região da infiltração I_2 , na qual a infiltração é destaca pela coluna cinza.

A Figura 35 mostra a dose no tecido adjacente ao balão moderador, em que a taxa de dose ponderada total média devido a BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) e a BT-Cf-BNCT-BM(H₂O) foi, respectivamente, 4,7 e 5,9 vezes menor que a taxa de dose na BT-Cf-BNCT. A menor dose no tecido adjacente à esquerda do balão, tanto na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) quanto na BT-Cf-BNCT-BM(H₂O), se deve ao fato de que parte do voxel foi coberta pelo balão, fazendo com que o volume desse voxel se tornasse menor do que o volume do restante dos voxels do modelo, como mencionado anteriormente. Conseqüentemente, a dose neste voxel também foi menor.

Na Figura 36, a região da infiltração I_1 pôde ser melhor visibilizada e mostra que tanto o balão de água pesada quanto o balão de água leve apresentaram a vantagem de promover uma taxa de dose ponderada total média maior no tecido tumoral e menor dose no tecido adjacente, em relação à BT-Cf-BNCT.

A Figura 37 apresentou, mais detalhadamente, a região da infiltração I_2 , que mostra claramente que no tecido tumoral a maior dose ocorreu devido ao balão de água pesada, resultando em uma taxa de dose ponderada total média adicional de 16,7%, em relação à BT-Cf-BNCT. No tecido adjacente, a dose média foi a mesma para os dois casos. Já o balão de

água leve reduziu a dose, no tecido tumoral e adjacente, a 58,3% e 54,2% da dose produzida na técnica BT-Cf-BNCT, respectivamente.

Os valores das taxas de dose ponderada total média, produzidas nas três técnicas, no tecido tumoral, adjacente e normal são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Taxas de dose ponderada total média produzida na BT-Cf-BNCT, na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) e na BT-Cf-BNCT-BM(H₂O).

		Taxa de dose ponderada total média (RBE.Gy.h ⁻¹ .p ⁻¹ .s)		
		Tecido tumoral	Tecido adjacente	Tecido normal
BT-Cf-BNCT				
	Tumor	2,3E-07	2,7E-08	1,1E-08
	Infiltração <i>I</i> ₁	8,7E-09	4,8E-09	8,4E-09
	Infiltração <i>I</i> ₂	2,4E-09	7,2E-10	8,3E-10
BT-Cf-BNCT-BM(D₂O)				
	Tumor	–	5,8E-09	3,5E-09
	Infiltração <i>I</i> ₁	9,4E-09	4,2E-09	2,3E-09
	Infiltração <i>I</i> ₂	2,8E-09	7,2E-10	8,0E-10
BT-Cf-BNCT-BM(H₂O)				
	Tumor	–	4,6E-09	2,7E-09
	Infiltração <i>I</i> ₁	9,5E-09	3,2E-09	1,6E-09
	Infiltração <i>I</i> ₂	1,4E-09	3,9E-10	4,8E-10

A Figura 38 apresenta as superfícies de isodose para a taxa de dose ponderada total produzida com o balão de água pesada.

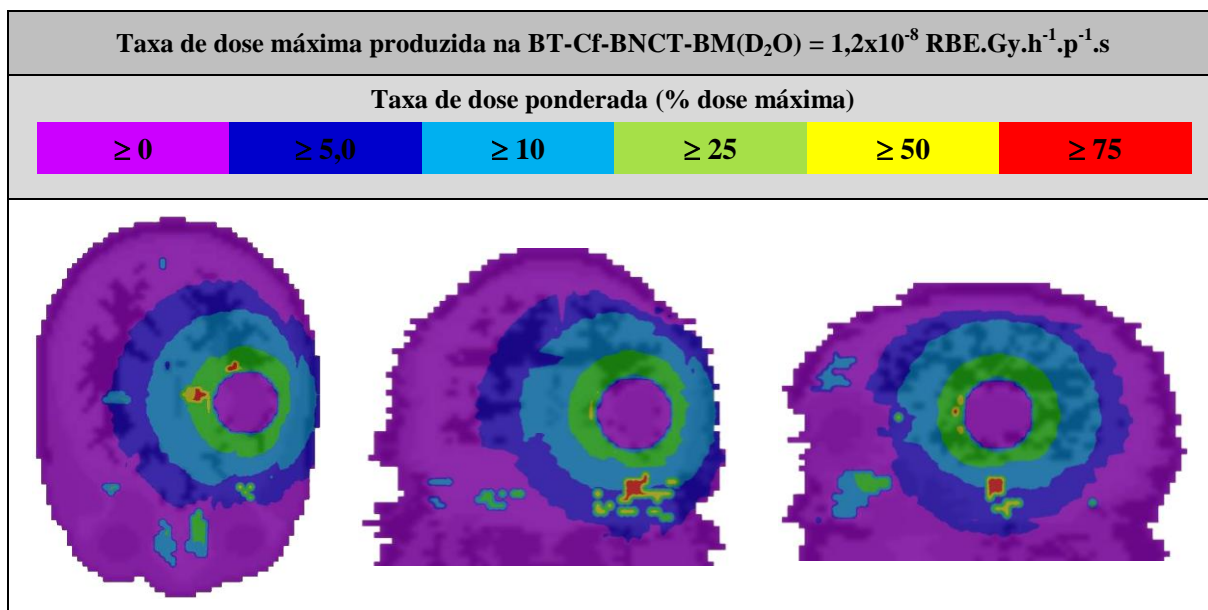


Figura 38 – Superfícies de isodose que representam a taxa de dose ponderada nos planos axial, coronal e sagital do modelo computacional, respectivamente, produzidas na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), com balão de 4 cm de diâmetro.

As superfícies de isodose apresentadas na Figura 38 mostram que a dose na periferia do balão foi entre 25% e 49,9% da dose máxima. No plano axial, as regiões das infiltrações se destacam, mostrando que houve seletividade da dose. Em I_1 , a taxa de dose foi, em média, 77% da dose máxima, enquanto I_2 recebeu uma dose média de 23% da dose máxima. Além disso, uma dose acima de 75% da dose máxima também pode ser observada à direita de I_1 , em uma pequena região compreendida por tecido tumoral residual. Nos planos coronal e sagital, a dose acima de 75% ocorreu devido a reações $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, que definem a componente D_N , como mencionado anteriormente.

A vantagem da associação do balão de água pesada com a BT-Cf-BNCT pôde ser comprovada também pela análise da fluência de nêutrons no tecido, em particular de nêutrons rápidos e nêutrons térmicos. Comparando as fluências nas técnicas BT-Cf-BNCT e BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) houve, em média, uma redução de 25% dos neutros rápidos e um aumento de 20% dos nêutrons térmicos, com o balão moderador. Esta diferença pode ser observada na Figura 39.

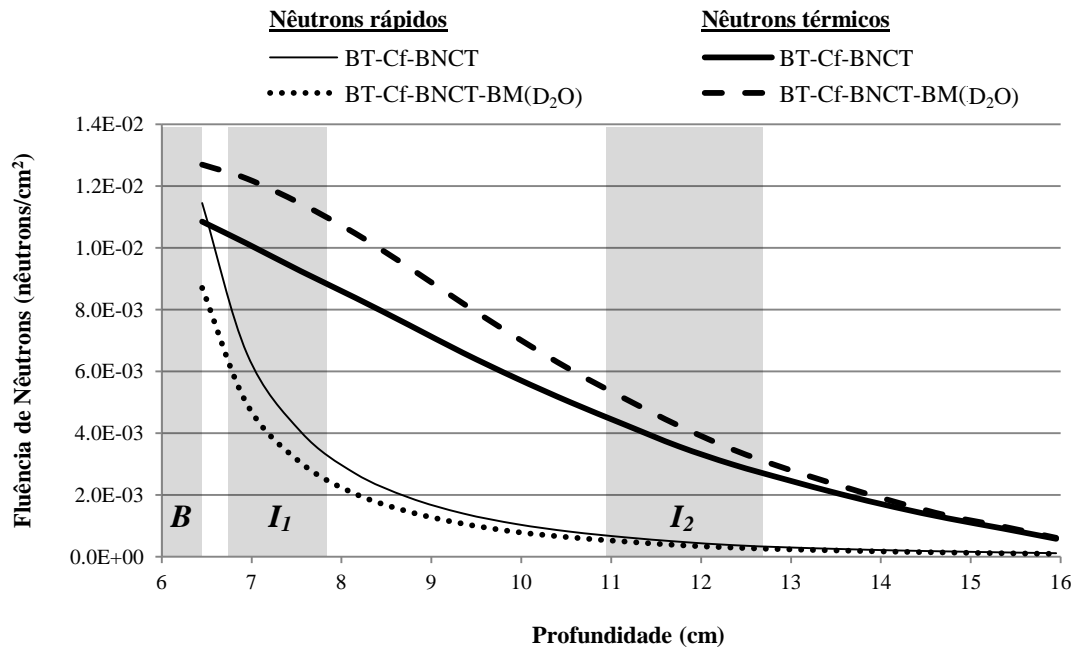


Figura 39 - Fluência de nêutrons normalizada, obtida de simulação no código MCNP5. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do balão (*B*) e das infiltrações (*I*₁ e *I*₂).

4.7. Análise comparativa entre as técnicas apresentadas

A Figura 40 mostra a distribuição de taxa de dose ponderada total para as técnicas apresentadas neste trabalho, assim como a distribuição de taxa de dose para BT-Cf, sem a presença de boro no tecido.

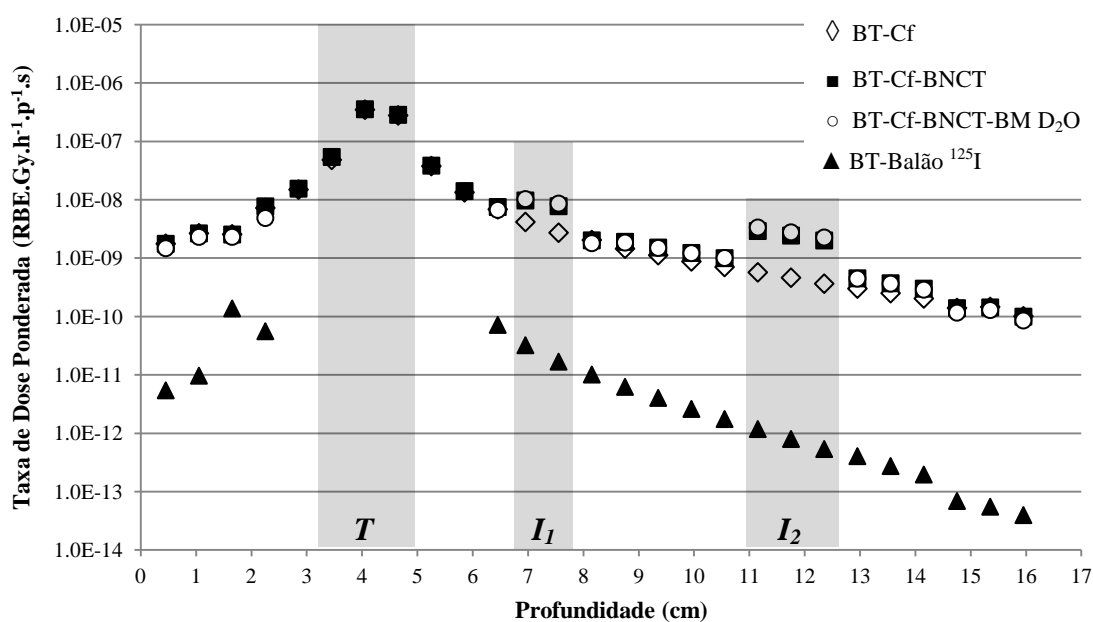


Figura 40 – Taxas de dose ponderada produzidas na BT-Cf, na BT-Cf-BNCT, na braquiterapia por balão de ^{125}I (4 cm) e na BT-Cf-BNCT-BM(D₂O) com balão de 4 cm. As colunas, em tom de cinza, destacam a região do tumor alvo (*T*) e das infiltrações (*I*₁ e *I*₂).

Observando a Figura 40 é possível notar que a BT-Cf apresentou uma diferença de dose de duas ordens de grandeza, em relação à braquiterapia por balão de ^{125}I , por partícula emitida pela fonte na unidade de tempo. Essa diferença ficou ainda maior quando a técnica de BNCT foi associada ao ^{252}Cf , devido à presença do boro no tecido, principalmente nas infiltrações.

A Tabela 7 apresenta a relação de dose versus tempo de exposição para atingir uma dose prescrita de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao tumor e no tecido adjacente ao balão. Para esta análise foi considerado uma surgência de $1,66 \times 10^8 \text{ n.s}^{-1}$ para a fonte, referente a 72 μg de massa de califórnio, correspondente ao volume da fonte simulada neste trabalho. No caso da braquiterapia com balão de iodo radioativo, assumiu-se uma atividade de 18,5 GBq (0,5 Ci) para a fonte líquida de I-125, baseada nos estudos apresentados por Wernicke *et al*, 2010.

Tabela 7 – Relação tempo de exposição e dose para uma dose prescrita de 60 RBE.Gy no tecido adjacente (TA).

	Tempo (h)	Dose (RBE.Gy)				
		TA fonte (0,25) ⁺	TA tumor (0,95)	TA balão (2,15)	<i>I</i> ₁ (2,65)	<i>I</i> ₂ (6,85)
Terapia sem balão						
BT-Cf	9,6	554	60	-	6,6	0,9
BT-Cf-BNCT [*]	9,4	554	60	-	15,2	4,56
Terapia com balão de 4 cm de diâmetro						
BT-Cf-BNCT [*] -BM(D ₂ O)	54,0	-	-	60	91,4	19,6
BT-Balão ¹²⁵ I	45,2	-	-	60	26,8	0,99

⁺Os valores entre parênteses indicam a distância relativa entre o centro da fonte e o voxel do tecido avaliado, em centímetros.

^{*}Concentração de boro de 15 µg no tecido normal em torno do tumor e 52,5 µg no tecido tumoral (concentração de 1:3,5).

5. DISCUSSÃO

O GBM apresenta alto grau de malignidade, tendendo a se espalhar rapidamente, invadindo o tecido normal do cérebro. Estudos e novas tecnologias vêm sendo continuamente apresentadas no intuito de maximizar o controle tumoral e, ao mesmo tempo, minimizar seus efeitos colaterais (Noda *et al*, 2009; Savolainen *et al*, 2012; Amelio *et al*, 2010; Sadeghi *et al*, 2010; Cuneo *et al*, 2012; Brandão e Campos, 2012). Entretanto, a cura do glioblastoma ainda é um desafio, sendo este entendido como encontrar uma forma de equacionar a eliminação de resíduos celulares e infiltrações na periferia da região ressetada. Atualmente, o protocolo padrão para o glioblastoma recém-diagnosticado compreende a exérese do tumor, seguida de radioterapia e quimioterapia, principalmente com o agente quimioterápico temozolomida (TMZ). Ainda assim, a maioria dos casos apresenta recorrência (Amelio e Amichetti, 2012; Ferreira *et al*, 2004).

A técnica de BNCT consiste da irradiação do tumor por nêutrons térmicos e da incorporação do elemento boro no tecido, com maior absorção pelo tecido tumoral, promovendo uma dose seletiva durante o tratamento. Os resultados apresentados neste trabalho mostram que, mesmo para diferentes razões de concentração de boro, a dose no tumor alvo e no tecido normal é semelhante, mas para as infiltrações distantes do tumor alvo essa variação da razão de concentração é relevante. Este fato é explicado pela alta seção de choque do boro (3840 b) para nêutrons com energia térmica, definida pela relação $1/\sqrt{E}$ da seção de choque, onde E é a energia cinética do nêutron. À medida que se aprofundam no tecido, os nêutrons são moderados pelo hidrogênio presente no tecido humano, fazendo com que tais partículas atinjam as infiltrações com energias mais baixas, termalizadas para a faixa energética onde a seção de choque é mais elevada. Ao serem capturados pelo boro, promovem uma maior dose *in situ*, através de reações $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$.

O carreamento do boro até o tumor ainda é um dos desafios para o sucesso da técnica. Atualmente, os únicos compostos em uso clínico são o BPA e o BSH (borocaptado de sódio), mas nenhum deles é considerado ideal em relação à sua captação pelo tumor e razão de concentração tumor:tecido normal (Barth *et al*, 2012; Cruickshank *et al*, 2009; Wittig *et al*, 2011). Em consequência disto, recentemente, vários estudos estiveram voltados para a incorporação de boro em moléculas do tumor alvo através de peptídeos, proteínas, anticorpos, nucleosídeos, açúcares, porfirinas, lipossomas e nanopartículas, apresentando resultados

promissores em modelos animais e *in vitro* (Barth *et al*, 2012). Além do carreamento do boro, outra dificuldade na aplicação da BNCT está relacionada aos nêutrons, necessários na irradiação do tumor. Geralmente estes nêutrons são produzidos por reatores nucleares, que requerem instalações complexas, tornando o tratamento muito caro. Contudo, relatos de casos tratados vêm sendo continuamente publicados nas duas últimas décadas, com resultados satisfatórios (Savolainen *et al*, 2012; Aiyama *et al*, 2011; Yamamoto *et al*, 2011; Nakai *et al*, 2011).

Resultados clínicos apresentados por Barth *et al*, 2012, mostraram uma sobrevida média de 7 a 21,9 meses para um total de 190 pacientes com GBM, tratados com BNCT, entre os anos de 1994 e 2008. Dentre 53 destes pacientes, apenas 9,4% alcançaram uma sobrevida de 2 anos. Recentemente, o tratamento de 23 pacientes com BNCT foi relatado por Kageji *et al*, 2011, no qual a sobrevida média foi de 19,5 meses e 26,1%, 17,4% e 5,8% dos pacientes tiveram uma sobrevida de 2 anos, 3 anos e 5 anos, respectivamente. Os autores sugerem, ainda, que a combinação da técnica com TMZ produziria melhores resultados.

A associação da BNCT com outras técnicas radioterápicas também vem sendo avaliada. Estudos em que esta técnica foi combinada à irradiação por raios X e quimioterapia com temozolomida apresentaram resultados promissores e continuarão em estudo, de acordo com Yamamoto *et al*, 2011, e Nakai *et al*, 2011. Outro ensaio clínico que terá continuidade compreende o tratamento de glioblastoma recorrente com BNCT, pois esta técnica se revelou segura e eficaz no controle tumoral, de acordo com Aiyama *et al*, 2011.

A braquiterapia tem sido proposta para ser administrada em casos de recorrência, mas Schwarz *et al*, 2012, cita em seu estudo vários casos em que a braquiterapia por ^{125}I foi empregada no tratamento de tumores primários. A braquiterapia por balão preenchido por ^{125}I também tem apresentado resultados encorajadores, de acordo com Liu *et al*, 2010, Niyazi *et al*, 2011, e Amelio e Amichetti, 2012. Estudos relatados por Wernicke *et al*, 2010 e, mais recentemente, realizados por Gobitti *et al*, 2011, mostraram que a sobrevida média de pacientes tratados com esta técnica foi de 4,6–14 meses e 13,7 meses, respectivamente.

Considerando a braquiterapia como opção para o tratamento do GBM, os resultados apresentados neste trabalho mostram que a BT-Cf apresenta uma vantagem de duas ordens de grandeza de dose, em relação à braquiterapia por balão de ^{125}I , que se deve ao fato de que as

interações na braquiterapia por ^{252}Cf são de ordem nuclear (reações nucleares), enquanto na braquiterapia por balão de ^{125}I as interações são eletrônicas.

Esta diferença aumenta, principalmente nas infiltrações, quando a braquiterapia por ^{252}Cf é associada à técnica de BNCT, mostrando que o composto borado é o responsável pela seletividade da dose. Acrescentando ainda um balão moderador, como foi feito na simulação de BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), a vantagem da seletividade é ainda maior.

Dentre as técnicas apresentadas neste trabalho, a escolha da técnica empregada no tratamento do GBM dependeria, entre outros fatores, da localização do tumor e da taxa de dose desejada, que está diretamente relacionada à atividade da fonte.

Os resultados apresentados neste trabalho, mostram que na braquiterapia por balão de ^{125}I seria necessário um tempo acumulado de 54 h para atingir uma dose de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao balão. Mas os resultados obtidos na simulação desta técnica mostram que a maior dose ocorreu no osso, como pode ser observado nas Figuras 26 e 40. Sendo assim, assumindo uma dose de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao balão, a dose no osso atingiria 114,6 RBE.Gy. Esta situação não é adequada e este tipo de terapia deverá ser reavaliado.

Os resultados também mostram que para atingir uma dose de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao tumor, seria necessário um tempo acumulado de 9,6 h, na BT-Cf. Na BT-Cf-BNCT, a mesma dose poderia ser atingida no tecido adjacente ao tumor e com, aproximadamente, o mesmo tempo acumulado, mas neste caso a dose nas infiltrações I_1 e I_2 seria, respectivamente, 2,3 e 5 vezes maior que na BT-Cf. A dose no leito tumoral seria em torno de 554 RBE.Gy, tanto na BT-Cf quanto na BT-Cf-BNCT, que corresponde a valores típicos de dose em braquiterapia, na proximidade da fonte. Neste trabalho, o tecido adjacente ao tumor considerado possui baixa concentração de boro, pois corresponde a um tecido normal. No caso deste tecido ser tecido tumoral residual, a dose seria mais alta e proporcional à maior concentração de boro, e o tempo acumulado para obter uma dose prescrita de 60 RBE.Gy seria reduzido.

No caso da BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), seria necessário um tempo acumulado de 54 h para atingir uma dose de 60 RBE.Gy no tecido adjacente ao balão e, nesta situação, a dose na infiltração I_1 atingiria uma dose de 91,4 RBE.Gy. O mesmo tempo acumulado poderia ser atingido em 9 frações de 6 h. Se o valor de 60 RBE.Gy fosse assumido em I_1 , a dose no tecido

adjacente ao balão atingiria 39,4 RBE.Gy e o tempo acumulado de irradiação seria reduzido para 35,4 h, isto é, 6 frações de 5h54'. É relevante mencionar que a dose na infiltração é 50% maior que a dose na periferia do balão, apesar de estar mais distante da fonte de ^{252}Cf .

Apesar de definidas em posição, as infiltrações representam regiões afastadas do tumor, não identificadas em exames radiológicos, mas com presença de células cancerosas.

A BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), proporciona doses elevadas na periferia do balão, e inclusive superiores, em infiltrações à distancia. O protocolo de exposição poderia ser executado diariamente, inflando e posicionando a fonte inserida por aparelho de braquiterapia automatizado, em frações de 6 h de exposição diária. Para a situação descrita no parágrafo anterior, tais doses podem ser obtidas em 9 frações de 6 h ou em 18 frações de 3 h de exposição. Este tempo de exposição ainda poderia ser reduzido, empregando uma fonte de ^{252}Cf com maior surgência ($> 1,66 \times 10^8 \text{ n.s}^{-1}$). Comparado com teleterapia, em que o paciente é irradiado com uma dose diária de 2,0 Gy em 30 frações, há uma significativa economia de tempo, independente das diferenças da distribuição espacial de dose.

Os efeitos colaterais produzidos pela técnica proposta, a curto e longo prazo, devem ser avaliados, primeiramente através de estudos experimentais em animais e, posteriormente, em ensaios clínicos. A continuidade deste trabalho será realizada pelo NRI-UFMG, que desde 1994 vem desenvolvendo diversos estudos em radioterapias alternativas, envolvendo sementes cerâmicas radioativas biocompatíveis e biodegradáveis para implantes intersticiais (Nogueira e Campos, 2012; Valente *et al*, 2011; Campos *et al*, 2008; Silva *et al*, 2005), géis radioativos para implantes (Roberto *et al*, 2003; Mendes e Campos, 2009), cimento ósseo radioativo para tratamento de metástases óssea (Silveira e Campos, 2007), placas oftalmológicas para tratamento de tumores no globo ocular (Mourão e Campos, 2010), dosimetria de terapia por prótons (Cristóvão *et al*, 2011), bem como terapia de captura de nêutrons (NCT, do inglês *Neutron Capture Therapy*), principalmente direcionada à técnica de BNCT (Chaves e Campos, 1995; Mendes e Campos, 2004; Brandão e Campos, 2012).

Além dos estudos envolvendo a avaliação dos efeitos colaterais da técnica proposta neste trabalho, o NRI também tem como objetivo o estudo da biocinética de novos compostos químicos que possam ser empregados como carreadores de boro, no intuito de obter um composto borado capaz de proporcionar uma maior razão de concentração tecido normal:tumor que os compostos borados empregados atualmente na técnica de BNCT. O

grupo de pesquisa também pretende estender os estudos dosimétricos, elaborados especificamente para glioblastoma multiforme neste trabalho, para outras áreas do corpo humano, em especial tumores de esôfago, nasofaringe e estômago, onde as cavidades naturais do corpo humano permitem inflar balões moderadores preenchidos com água pesada.

6. CONCLUSÕES

Considerando o caráter altamente infiltrativo do glioblastoma multiforme, a BT-Cf-BNCT apresenta a vantagem de proporcionar uma irradiação seletiva das células tumorais, próximo à fonte radioativa e à distância. Apesar do composto borado não contribuir significativamente com a dose no tumor alvo, comparada com as reações de espalhamento com hidrogênio, sua captação em infiltrações ocultas proporciona uma contribuição de dose significativa e seletiva, poupando o tecido normal.

Nos casos em que o tumor alvo é operável, a vantagem da seletividade é ainda maior para a BT-Cf-BNCT-BM(D₂O), que consegue identificar os resíduos tumorais. Ainda que, em exames diagnósticos, não seja possível visibilizar infiltrações ocultas, ou nos casos em que o tumor se concentra em mais de uma região no cérebro, ou até mesmo nos casos em que houver infiltrações remanescentes após exérese do tumor, estas são capazes de captar o composto borado em maior concentração. Os resultados apresentados neste trabalho mostram que infiltrações afastadas até 7 cm de distância da superfície do balão moderador se beneficiariam de alta dose, comparativa ao tecido adjacente, devido a reações com o boro-10 concentrado em células cancerosas.

Todos os estudos realizados foram elaborados com uma concentração de boro na razão 1:3,5. A perspectiva de ampliar esta concentração para 1:10 propiciará uma terapia significativamente seletiva para disseminações neoplásicas.

A associação de uma fonte de ²⁵²Cf a um balão moderador é uma alternativa viável para implementar a técnica de terapia de captura de nêutrons pelo boro nos centros radioterápicos no Brasil.

REFERÊNCIAS

ABTA – American Brain Tumor Assosiation: Treatment – Stereotactic radiosurgery. Disponível em: <<http://hope.abta.org/site/DocServer/StereotacticRadiosurgery.pdf?docID=162>>. Acesso em: 03 abr. 2012b.

ABTA – American Brain Tumor Assosiation: Treatment – surgery. Disponível em: <<http://www.abta.org/care-treatment/treatments/surgery.html>>. Acesso em: 18 jan. 2012a.

Agur, A. M. R., Dalley, A. F. *Grant: Atlas de Anatomia*. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 845 p.

Aiyama, H., Nakai, K., Yamamoto, T., Nariai, T., Kumada, H., Ishikawa, E., Isobe, T., Endo, K., Takadaa, T., Yoshida, F., Shibata, Y., Matsumura, A. A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba. *Appl Radiat Isotopes*, v.69, n.12, p.1819-1822, 2011.

Amelio, D., Amichetti, M. Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. *Cancers*, v.4, p.257-280, 2012.

Amelio, D., Lorentini, S., Schwarz, M., Amichetti, M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol*, v.97, p.361-369, 2010.

ANATPAT – Site Didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem da FCM-UNICAMP – Neuropatologia: estudos de casos. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/taneugliomas.html>>. Acesso em 26 jun.2012.

Ärzte Zeitung – Medizin: Lokale bestrahlung bei einem glioblastom kann lebenszeit retten. Disponível em: <<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/article/295415/lokale-bestrahlung-glioblastom-kann-lebenszeit-retten.html>>. Acessado em: 12 fev. 2013.

Baisden, J. M., Sheehan, J., Reish, A. G., McIntosh, A. F., Sheng, K., Read, P. W., Benedict, S. H., Lerner, J. M. Helical tomotherapy simultaneous integrated boost provides a dosimetric advantage in the treatment of primary intracranial tumors. *Neurol Res*, v.33, n.8, p.820-824, 2011.

Barth, R. F. Boron neutron capture therapy at the crossroads: Challenges and opportunities. *Appl Radiat Isotopes*, v.67, n.7-8, p.S3-S6, 2009.

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

Barth, R. F., Solloway, A. H., Fairchild, R. G. Boron neutron capture therapy of cancer. *Cancer Res*, v.50, p.1061-1070, 1990.

Barth, R. F., Vicente, M. G. H., Harling, O. K., et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol*, v.7:146, 2012.

Bergenheim, A. T., Capala, J., Roslin, M., Henriksson, R. Distribution of BPA and metabolic assessment in glioblastoma patients during BNCT treatment: a microdialysis study. *Neuro Oncol*, v.71, p.287–293, 2005.

Binns, P. J., Riley, K. J., Harling, O. K., Kiger III, W. S., Munck af Rosenschöld, P. M., Giusti, V., Capala, J., Sköld, K., Auterinen, I., Serén, T., Kotiluoto, P., Uusi-Simola, J., Marek, M., Viererbl, L., Spurny, F. An international dosimetry exchange for boron neutron capture therapy, part I: Absorbed dose measurements. *Med. Phys.*, v.32 ,n.12, p.3729-3736, 2005.

Biswas, T., Okunieff, P., Schell, M. C., Smudzin, T., Pilcher, W. H., Bakos, R. S., Vates, G. E., Walter, K. A., Wensel, A., Korones, D. N., Milano, M. T. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis. *Radiat Oncol*, v.4, n.11, 2009.

Bortoline, A., Setti, J. A. P. *Avaliação do sistema de colimação do protótipo de um tomógrafo computadorizado por feixe de prótons por simulações de Monte Carlo*. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da PUC-PR, 2009. (Dissertação de Mestrado em Tecnologia em Saúde).

Brada, M., Stenning, S., Gabe, R., Thompson, L. C., Levy, D., Rampling, R., Erridge, s., Saran, F., Gattamaneni, R., Hopkins, K., Beall, S. *et al.* Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *Clin Oncol*, v.28, n.30, p.4601-4608, 2010.

Braga, J. L. Astrocitoma Anaplástico. *Revista Científica do HCE*, ano 3, n.2, p.82-90, 2008.

Brandão, S. F., Campos, T. P. R. *Análise comparativa da taxa de dose em tumor cerebral através de radioterapia megavoltagem 10 MV e BNCT – Boron Neutron Capture Therapy*. Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, 2008. (Dissertação de Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares).

Brandão, S. F., Campos, T. P. R. Brain tumor and infiltrations dosimetry of boron neutron capture therapy combined with ²⁵²Cf brachytherapy. *Radiat Prot Dosim*, v.149, n.3, p.289-296, 2012.

Brasileiro Filho, G. *Bogliolo, patologia geral*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 364p.

Bucci, M. K., Bevan, A., Roach III, M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA-Cancer J Clin*, v.55, n.2, p.117-134, 2005.

Burian, J., Marek, M., Rataj, J., Flibor, S., Rejchrt, J., Viererbl, L., Sus, F., Honova, H., Petruzalka, L., Prokes, K., Tovarys, F., Dbaly, V., Benes, V., Kozler, P., Honzatko, J., Tomandl, I., Mares, V. Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at the LVR-15 reactor. *Int Congr Ser*, v.1259, p.27-32, 2004.

Burigo, L. N., Hadjimichef, D. *Hadronterapia: simulações da contribuição de processos nucleares para o tratamento de tumores*. Instituto de Física da UFRGS, 2011. (Dissertação de Mestrado em Física).

Campos, T. P. R. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.46, p.283-292, 2000.

Campos, T. P. R., Andrade, J. P. L., Costa, I. T., Silva, C. H. T. Study of the Sm-153 seeds degradation and evaluation of the absorbed dose in rabbit's liver implants. *Prog Nucl Energ*, v. 50, p.757-766, 2008.

Capala, J., H.-Stenstam, B., Sköld, K., Munck af Rosenschöld, P., Giusti, V., Persson, C., Wallin, E., Brun, A., Franzen, L., Carlsson, J., Salford, L., Ceberg, C., Persson, B., Pellettieri, L., Henriksson, R. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden. *J Neuro-Oncol*, v.62, p.135-144, 2003.

CBTRUS – CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2008, 2012.

Chamberlain, M. C., Johnston, S. K. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neuro-Oncol*, v.96, n.2, p.259-269, 2010.

Chaves, I. F., Campos, T. P. R. Radiotherapy coupling boron neutron capture therapy (BNCT) and ²⁵²Cf brachytherapy. *Eur J Cancer*, v.31, n.6, p.44, 1995.

Combs, S. E., Widmer, V., Thilmann, C., Hof, H., Debus, J., Schulz-Ertner, D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*, v.104, n.10, p.2168-2173, 2005.

Conti, A., Pontoriero, A., Arpa, D., Siragusa, C., Tomasello, C., Romanelli, P., Cardali, S., Granata, F., Renzis, C., Tomasello, F. Efficacy and toxicity of CyberKnife re-irradiation and “dose dense” temozolomide for recurrent gliomas. *Acta Neurochir*, v.154, n.2, p.203-209, 2012.

Cristóvão, M. T., Campos, T. P. R., Trindade, B. M. Simulação e análise dosimétrica de protonterapia e íons de carbono no tratamento do melanoma uveal. *Radol Bras*, v.44, p.367-373, 2011.

CRO – Centro di Riferimento Oncologico – Struttura operative complessa di oncologia radioterapica: Radioterapia conformazionale ed IMRT. Disponível em: <http://www.cro.sanita.fvg.it/azienda/rdt2.asp?id=82&scheda=4000115>. Acesso em: 12 fev. 2013.

Cruickshank, G. S., Ngoga, D., Detta, A., Green, S., James, N. D., Wojnecki, C., Doran, J., Hardie, J., Chester, M., Graham, N. *et al.* A cancer research UK pharmacokinetic study of BPA-mannitol in patients with high grade glioma to optimise uptake parameters for clinical trials of BNCT. *Appl Radiat Isotopes*, v.67, n.7-8, p.S32-S33, 2009.

Cuneo, K. C., Vredenburgh, J. J., Sampson, J. H., Reardon, D. A., Desjardins, A., Peters, K. B., Friedman, H. S., Willett, C. G., Kirkpatrick, J. P. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v.82, n.5, p.2018-2024, 2012.

Desjardins, A., Reardon, D. A., Coan, A., Marcello, J., Herndon II, J. E., Bailey, L., Peters, K. B., Friedman, H. S., Vredenburgh, J. J. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*, v.118, n.5, p.1302-1312, 2012.

Dewan, S., Stopa, E., Alderson, L., Sampath, P. Irinotecan and BCNU-impregnated wafers used in combination, for the treatment of patients with recurrent glioblastoma Multiforme. *J Carcinogene Mutagene*, v.1:101, 2010.

Einstein, D. B., Wessels, B., Bangert, B., Fu P., Nelson, A. D., Cohen, M., Sagar, S., Lewin, J., Sloan, A., Zheng, Y. *et al.* Phase II trial of radiosurgery to magnetic resonance spectroscopy defined high-risk tumor volumes in patients with glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, online, 2012.

Elekta - Elekta: why Gamma Knife® surgery?. Disponível em: <<http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-neuroscience/gamma-knife-surgery/why-gamma-knife-surgery.html>>. Acesso em 01/05/2012.

eMedicine - eMedicine: Astrocitoma. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/283453-overview#showall>>. Acesso em 27 jun. 2012.

Faião-Flores, F., Coelho, P. R. P., Arruda-Neto, J. D. T., Camillo, M. A. P., Maria-Engler, S. S., Rici, R. E. G., Sarkis, J. E. S., Maria, D. A. Boron uptake in normal melanocytes and melanoma cells and boron biodistribution study in mice bearing B16F10 melanoma for boron neutron capture therapy. *Radiat Environ Bioph*, v.51, p.319-329, 2012b.

Faião-Flores, F., Coelho, P. R. P., Arruda-Neto, J. D., Maria, D. A. Antiproliferative activity, extracellular matrix degradation and extrinsic apoptosis induction in melanoma cells by boron neutron capture therapy. In: International Congress on Neutron Capture Therapy, 15, 2012, Tsukuba. Oral session, abstract, cronograma do evento, p.91, 2012a.

Faria, M. H. G., Patrocínio, R. M. S. V., Rabenhorst, S. H. B. Astrocitomas: uma revisão abrangente. *Arq Bras Neurocir*, v.25, n.1, p.23-33, 2006.

Ferreira N. F., Barbosa M., Amaral L. L. F., *et al.* Estudo através da ressonância magnética de 67 casos de glioblastoma multiforme e a ocorrência de metástases. *Arq Neuropsiquiatr*, v.62(3-A), p.695-700, 2004.

Fonseca, T. C. F., Campos, T. P. R. *Desenvolvimento de um sistema computacional para o planejamento radioterápico com a técnica IMRT aplicado ao código MCNP com interface gráfica 3D para modelos de voxel.* Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, 2009. (Dissertação de Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares).

Gobitti, C., Borsatti, E., Arcicasa, M., Roncadin, M., Franchin, G., Minatel, E., Skrap, M., Zanotti, B., Tuniz, F., Cimitan, M., *et al.* Treatment of recurrent high-grade gliomas with GlioSite brachytherapy: a prospective mono-institutional Italian experience. *Tumori*, v.97, p.614-619, 2011.

Grosu, A-L., Fels, F. Radiotherapy for brain tumors: new techniques and treatment strategies. *J Solid Tumors*, v.2, n.1, 2012.

GRU – Georgia Regents University – Health services – Radiation oncology: Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Disponível em: <<http://www.georgiahealth.edu/medicine/radiology/oncology/imrt.html>>. Acesso em: 12 fev. 2013.

Gutin, P. H., Shrieve, D. C., Larson, D. A., Sneed P. Interstitial brachytherapy and hyperthermia for malignant gliomas. *Neuro Oncol*, v.17, p.161-166, 1993.

Haar, C. P., Hebbar, P., Wallace IV, G. C., Das, A., Vandergrift III, W. A., Smith, J. A., Giglio, P., Patel, S. J., Ray, S. K., Banik, N. L. Drug resistance in glioblastoma: a mini review. *Neurochem Res*, v.37, n.6, p.1192-1200, 2012.

Hatanaka, H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors - II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments. *J. Neurol.*, v.209, p.81-94, 1975.

IAEA – International Atomic Energy Agency – Nuclear Data Services – NuDat 2.6: decay radiation. Disponível em: <http://www-nds.iaea.org/nudat2/decaysearchdirect.jsp?nuc=125I&unc=nds>. Acesso em: 23 nov. 2012.

ICD-O - International Classification of Diseases for Oncology of World Health Organization. 3ed., 2000.

INCA – Instituto Nacional do Câncer: Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2012a.

INCA – Instituto Nacional do Câncer: quimioterapia. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101>. Acesso: 28 mar. 2012b.

IsoRay Medical – Brain treatment: The gold standard in brachytherapy for brain cancer. Disponível em: < http://www.isoray.com/brain_cancer_treatment.asp>. Acessado em: 12 fev. 2013.

Kageji, T., Mizobuchi, Y., Nagahiro, S., Nakagawa, Y., Kumada, H. Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma. *Appl Radiat Isotopes*, v.69, n.12, p.1823-1825, 2011.

Kelm, R. S. *In-water neutron and gamma dose determination for a new Cf-252 brachytherapy source*. Georgia Institute of Technology, 2009. (Dissertation for master's degree in the George W. Woodruff School of Mechanical Engineering).

Khan, F. M. *The Physics of Radiation Therapy*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Koga, T., Maruyama, K., Tanaka, M., Ino, Y., Saito, N., Nakagawa, K., Shibahara, J., Todo, T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer*, online, 2011.

Kumar, V., Abbas, A. K; Fausto N.; Mitchell R. N. *Robbins, patologia básica*. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1028p.

Liu, B-L., Cheng, J-X., Zhang, X., Zhang, W. Controversies concerning the application of brachytherapy in central nervous system tumors. *J Cancer Res Clin*, v.136, n.2, p.173-185, 2010.

Liu, Y., Diaz, A. Plan evaluation for treatment of malignant gliomas using Californium-252 neutron brachytherapy and compared with SRS. *Med Phys*, v.37, n. 6, 2010.

Liu, Y., Diaz, A. Z., Papanikolaou, N. Dose calculation for brain using a Cf-252 neutron brachytherapy source based on human anatomy Monte Carlo model and compared to standard photon IMRT planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 72, n.1, p.S664, 2008.

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P. The 2007 WHO classification of tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*, v.14, p.97–109, 2007.

Machado, A. B. M., Campos, G. B. *Neuroanatomia Funcional*, 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1993. 363p.

Matuszak, M. M., Yan, D., Grills, I., Martinez, A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v.77, n.2, p.608-616, 2010.

Mendes, B. M., Campos, T. P. R. Evaluation: specific energy deposition from ^{252}Cf sol-gel glass in brain interstitial implants. *Key Eng Mater*, v.396-398, p.721-724, 2009.

Mendes, B. M., Campos, T. P. R. *Viabilidade da braquiterapia induzida por ^{252}Cf e sensibilizada por antibiótico quimioterápico ligado ao samário*. Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, 2004. (Dissertação de Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares).

Menei, P., Metellus, P., Parot-Shinkel, E., Loiseau, H., Capelle L., Jacquet, G., Guyotat, J. and The Neuro-oncology Club of the French Society of Neurosurgery. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: The French Experience. *Ann Surg Oncol*, v.17, n.7, p.1740-1746, 2010.

MIT, 2012 – Massachusetts Institute of Technology: The Basics of Boron Neutron Capture Therapy. Disponível em: <http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/info/description/description.html>. Acesso em: 03 mai. 2012.

Monjazeb, A. M., Ayala, D., Jensen, C., Case, L. D., Bourland D., Ellis, T. L., McMullen, K. P., Chan, M. D., Tatter, S. B., Lesser, G. J., Shaw, E. G. A phase I dose escalation study of

hypofractionated IMRT field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v.82, n.2, p.743–748, 2012.

Mourão, A. P., Campos, T.P.R. Dosimetria em braquiterapia ocular com placa ROPES contendo sementes de iodo-125 e paládio-103. *Revista Brasileira de Física Médica*, v.4, p.43-48-43, 2010.

Murray, L. J., Bridgewater, C. H., Levy, D. Carboplatin chemotherapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Clin Oncol*, v.23, n.1, p.55-61, 2011.

Nakai, K., Yamamoto, T., Aiyama, H., Takada, T., Yoshida, F., Kageji, T., Kumada, H., Isobe, T., Endo, K., Matsuda, M. *et al.* Boron neutron capture therapy combined with fractionated photon irradiation for glioblastoma: a recursive partitioning analysis of BNCT patients. *Appl Radiat Isotopes*, v.69, p. 1790-1792, 2011.

Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah, P., Hunt, M., Gutin, P. H., Leibel, S. A. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.64, n.3, p.892-897, 2006.

Nishikawa R. Standard therapy of glioblastoma – A review of where we are. *Neurol Med-Chir*, v.50, p.713-719, 2010.

Niyazi, M., Siefert, A., Schwarz, S. B., Ganswindt, U., Kreth, F-W., Tonn, J-C., Belka, C. Therapeutic options for recurrent malignant gliomas. *Radiother Oncol*, v.98, n.1, p.1-14, 2011.

Noda, S., Lautenschlaeger, T., Siedow, M. R., Patel, D. R., El-Jawahri, A., Suzuki, Y., Loeffler, J. S., Bussiere, M. R., A. Chakravarti. Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors. *Semin Radiat Oncol*, v.19, p.179-186, 2009.

Nogueira, L. B., Campos, T. P. R. Radiological response of ceramic and polymeric devices for breast brachytherapy. *Appl Radiat Isotopes*, v.70, p.663-669, 2012.

Oncoguia – Instituto Oncoguia: Glioblastoma. Disponível em: <<http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=15&id=2397&menu=2>>. Acesso em: 03 abr. 2012.

Orengo, G., Graça, C. O. A model of the 14 MeV neutrons source term, for numerical solution of the transport equation to be used in BNCT simulation. *Ann Nucl Energy*, v.42, p.161-164, 2012.

Palma, D. A., Verbakel, W. F. A. R., Otto, K., Senan, S. New developments in arc radiation therapy: a review. *Cancer Treat Rev*, v.36, n.5, p.393-399, 2010.

Palmer, M. R., Goorley, J. T., Kiger, W. S., Busse, P. M., Riley, K. J., Harling, O. K., Zamenhof, R. G. Treatment planning and dosimetry for the Harvard-MIT phase I clinical trial of cranial neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.53, n.5, p.1361–1379, 2002.

Panet-Raymond, V., Souhami, L., Roberge, D., Kavan, P., Shakibnia, L., Muanza, T., Lambert, C., Leblanc, R., Del Maestro, R., Guiot, M-C., Shenouda, G. Accelerated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma multiforme: A safety and efficacy analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.73, n.2, p.473–478, 2008.

Pannullo, S. C., Fraser, J. F., Moliterno, J., Cobb, W., Stieg, P. E. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neuro-Oncol*, v.103, n.1, p.1-17, 2011.

Park, K-J., Kano, H., Iyer, A., Liu, X., Niranjana, A., Flickinger, J. C., Lieberman, F. S., Lunsford, L. D., Kondziolka, D. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neuro-Oncol*, v.107, p.323–333, 2012.

Patchell, R. A., Yaes, R. J., Beach, L., Kryscio, R. J., Daves, D. G., Tibbs, P. A., Young, B. A phase I trial of neutron brachytherapy for the treatment of malignant gliomas. *Br J Radiol*, v.70, p.1162-1168, 1997.

Patel, M., Siddiqui F., Jin, J-Y., Mikkelsen, T., Rosenblum, M., Movsas, B., Ryu, S. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neuro-Oncol*, v.92, n.2, p.185-191, 2009.

Peak, S. J., Levin, V. A. Role of bevacizumab therapy in the management of glioblastoma. *Cancer Manag Res*, v.2, p.97-104, 2010.

Piroth, M. D., Pinkawa, M., Holy, R., Klotz, J., Schaar, S., Stoffels, G., Galldiks, N., Coenen, H. H., Kaiser, H. J., Langen, K. J., Eble, M. J. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas: results of a prospective phase II study. *Strahlenther Onkol*, v.188, n.4, p. 334-339, 2012.

Pittella, J. E. H. Biópsia estereotáxica no diagnóstico de tumores cerebrais e lesões não-neoplásicas: indicações, acurácia e dificuldades diagnósticas. *J Bras Patol Med Lab*, v.44, n.5, p.343-354, 2008.

PTCOG – Particle Therapy Co-Operative Group. Disponível em: <<http://ptcog.web.psi.ch>>. Acesso em: 07 jun. 2012.

Reardon, D. A., Quinn, J. A., Rich, J. N., Desjardins, A., Vredenburgh, J., Gururangan, S., Sathornsumetee, S., Badrudoja, M., McLendon, R., Provenzale, J. *et al.* Phase I trial of irinotecan plus temozolomide in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer*, v.104, n.7, p.1478-1486, 2005.

Reithmeier, T., Graf, E., Piroth, T., Trippel, M., Pinsker, M. O., Nikkhah, G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer*, v.10:30, 2010.

Rieken, S., Habermehl, D., Haberer, T., Jaekel, O., Debus, J., Combs, S. E. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the

- Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts. *Radiat Oncol*, v.7:41, 2012.
- Riley, K. J., Binns, P. J., Harling, O. K., Albritton, J. R., Kiger III, W. S., Rezaei, A., Sköld, K., Seppälä, T., Savolainen, S., Auterinen, I., Marek, M., Viererbl, L., Nievaart, V. A., Moss, R. L. An international dosimetry exchange for BNCT, part II: Computational dosimetry normalizations. *Med. Phys.*, v.35 ,n.12, p.5419-5425, 2008.
- Roberto, W. S., Pereira, M. M., Campos, T. P. R. Analysis of bioactive glasses obtained by sol-gel processing for radioactive implants. *Mater Res-Ibero-Am J*, v.6, n.2, p.123-127, 2003.
- Rong, Y., Tang, G., Welsh, J. S., Mohiuddin, M. M., Paliwal, B., Yu, C. X. Helical tomotherapy versus single-arc intensity-modulated arc therapy: a collaborative dosimetric comparison between two institutions. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v.81, n.1, p.284-296, 2011.
- Rong, Y., Welsh, J. S. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy. *Expert Rev Anticanc*, v.11, n.2, p.309-320, 2011.
- Rosenschöld, P. M., Engelholm, S., Ohlhues, L., Law, I., Vogelius, I., Engelholm, S. A. Photon and proton therapy planning comparison for malignant glioma based on CT, FDG-PET, DTI-MRI and fiber tracking. *Acta Oncol*, v.50, n.6, p.777-783, 2011.
- Sadeghi, M., Enferadi, M., Shirazi, A. External and internal radiation therapy: past and future directions. *J Canc Res Ther*, v.6, n.3, p.239-248, 2010.
- Salmaggi, A., Duri, S., Silvani, A., Gaviani, P., Milanese, I., Casali, C., Di Meco, F. Loco-regional treatments in first-diagnosis glioblastoma: literature review on association between Stupp protocol and Gliadel. *Neurol Sci*, v.32, s.2, p.241-245, 2011a.
- Salmaggi, A., Gaviani, p., Botturi, A., Lamperti, E., Simonetti, G., Ferrari, D., Silvani, A. bevacizumab at recurrence in high-grade gliomas. *Neurol Sci*, v.32, s.2, p.251-253, 2011b.
- Savolainen, S., Kortensniemi, M., Timonen, M., Reijonen, V., Kuusela, L., Uusi-Simola, J., Salli, E., Koivunoro, H., Seppälä, T., Lönnroth, N. *et al.* Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: technological and physical prospects after 20 years of experiences. *Phys Medica*, online, 2012.
- Schwarz, S. B., Thon, N., Nikolajek, K., Niyazi, M., Tonn, J-C., Belka, C., Kreth, F-W. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours - a review. *Radiat Oncol*, v.7:30, 2012.
- Shaffer, R., Nichol, A. M., Vollans, E., Fong, M., Nakano, S., Moiseenko, V., Schmuland, M., Ma, R., McKenzie, M., Otto, K. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v.76, n.4, p.1177-1184, 2010.
- Silva, G. X. O., Campos, T. P. R., Siqueira, S. L., Maciel, M. B. The surgical viability and radiological monitoring of brain implants of bioactive micro-seeds in animal model. *Braz Arch Biol Techn*, v.48, p.109-115, 2005.

Silveira, M. F., Campos, T. P. R. Avaliação radiodosimétrica através do código MCNP5 da radiosteoplasia em tumores ósseos nos membros. *Matéria*, v.12, p.186-192, 2007.

Smilgys, B., Guedes, S., Morales, M., Alvarez, F., Hadler, J. C., Coelho, P. R. P., Siqueira, P. T. D., Alencar, I., Soares, C. J., Curvo, E. A. C. Boron thin films and CR-39 detectors in BNCT: A method to measure the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction rate. *Radiat Meas*, 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.07.001>.

Sobotta, J., Putz, R., Pabst, R. *Atlas de Anatomia Humana*. 22.ed. 2.v. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Strong, O. S., Elwyn, A., Carpenter, M. B. *Neuroanatomia Humana*. 7.ed. Rio de Janeiro, 1978. 700p.

Stupp R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J. B., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U. *et al* for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl J Med*, v.352, p.987-996, 2005.

Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, Corns, R., Leblanc, R., Parker, W., Shenouda, G., Souhami, L. The use of hypofractionated intensitymodulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: Preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.58, n.1, p.247-252, 2004.

Ter-Antonyan, R., Yang, W., Geesey, C., Lain, D., Larner, J., Benedict, S. Volumetric modulated arc therapy for brain tumors: dosimetric comparison with intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys*, v.37, n.6, p.3213, 2010.

Thumma, S. R., Elaimy A. L., Daines, N., Mackay, A. R., Lamoreaux, W. T., Fairbanks, R. K., Demakas, J. J., Cooke, B. S., Lee, C. M. Long-term survival after gamma knife radiosurgery in a case of recurrent glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. *Case Reports in Medicine*, 2012.

Trindade, B. M., Campos, T. P. R. *Desenvolvimento de sistema computacional para dosimetria em radioterapia por nêutrons e fótons baseado em método estocástico – SISCODES*. Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, 2004. (Dissertação de Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares).

Trindade, B. M., Campos, T. P. R. *Remodelagem do sistema computacional para dosimetria em radioterapia por nêutrons e fótons baseado em métodos estocásticos – SISCODES*. Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, 2011. (Tese de Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares).

Tselis, N., Kolotas, C., Birn, G., Röddiger, S., Filipowicz, I., Kontova, M., Fountzilas, G., Selviaridis, P., Baltas, D., Heyd, R., Anagnostopoulos, G., Zamboglou, N. CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol*, v.10, p.563-570, 2007.

USNL – United States National Library of Medicine: Visible Human Project. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html>. Acesso em: 04 mar. 2007.

Valente, E.S., Cuperschmid, E. M., Campos, T. P. R. Characterization of ceramic seeds with samarium-153 for use in brachytherapy. *Mater Res-Ibero-Am J*, v.3, p.1-4, 2011.

Van Rij, C. M., Wilhelm, A. J., Van Loenen, A. C., Sauerwein, W. A. G. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme. *Pharm World Sci*, v.27, p.92-95, 2005.

Vitaz, T. W., Warnke, P. C., Tabar, V., Gutin, P. H. Brachytherapy for brain tumors. *Neuro Oncol*, v.73, p.71-86, 2005.

Wagner, F. M., Loeper-Kabasakal, B., Breitzkreutz, H. Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities. *J Inst*, v.7, 2012.

Wernicke, A., G., Sherr, D., L., Schwartz, T., H., et al. The role of dose escalation with intracavitary brachytherapy in the treatment of localized CNS malignancies: outcomes and toxicities of a prospective study. *Brachytherapy*, v.9, p.91-99, 2010.

White, E., Bienemann, A., Taylor, H., Hopkins, K., Cameron, A., Gill, S. A phase I trial of carboplatin administered by convection-enhanced delivery to patients with recurrent/progressive glioblastoma multiforme. *Contemp Clin Trials*, v.33, n.2, p.320-331, 2012.

Wittig, A., Stecher-Rasmussen, F., Hilger, R. A., Rassow, J., Mauri, P., Sauerwein, W. Sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate (BSH), a boron carrier that merits more attention. *Appl Radiat Isotopes*, v.69, n.12, p.1760-1764, 2011.

X-5 Monte Carlo Team. *MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5*. Los Alamos National Laboratory, 2003, volume I, p.334.

Yamamoto, T., Nakai, K., Nariai, T., Kumada, H., Okumura, T., Mizumoto, M., Tsuboi, K., Zaboronok, A., Ishikawa, E., Aiyama, H. *et al.* The status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation. *Appl Radiat Isotopes*, v.69, n.12, p. 1817-1818, 2011.

Yokoyama, K., Miyatake, S., Kajimoto, Y., Kawabata, S., Doi, A., Yoshida, T., Asano, T., Kirihata, M., Ono, K., Kuroiwa, T. Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. *Neuro Oncol*, v.78, p.227-232, 2006.

GLOSSÁRIO

Aceleradores de partículas – são equipamentos em que átomos, moléculas ou partículas carregadas são acelerados a uma alta velocidade, por uma transferência de energia cinética, através da aplicação de um campo elétrico associado a um campo magnético. Os aceleradores de partículas podem ser lineares ou circulares (cíclotron e síncroton).

Boost – dose adicional que complementa a dose padrão para determinado tratamento radioterápico, aumentando a dose total na região do tumor enquanto mantém a dose no tecido normal dentro do planejamento padrão.

Células diferenciadas – células neoplásicas que conservam a capacidade funcional encontrada nas células normais correspondentes.

Citologia – ramo da biologia que estuda as células no que diz respeito à sua estrutura, suas funções e sua importância na complexidade dos seres vivos.

Dose absorvida – grandeza dosimétrica expressa por $D = d\bar{\varepsilon}/dm$, onde $d\bar{\varepsilon}$ é a energia média depositada pela radiação em um volume de matéria de massa dm . A unidade mais usada é o gray (Gy), que corresponde a $J.kg^{-1}$ no Sistema Internacional. Essa grandeza é comumente chamada de dose física.

Dose ponderada pelo RBE – grandeza obtida através da dose absorvida por um órgão ou tecido, para determinada radiação, multiplicada pelo fator de ponderação da radiação. É usada para avaliar a probabilidade de um efeito biológico induzido pela radiação e, por isso, é comumente chamada de dose biológica. Sua unidade é o RBE.Gy.

Efeitos biológicos – conjunto de danos nos tecidos ou órgãos provocados pela penetração, e conseqüente absorção da radiação ionizante.

Efetividade biológica relativa (RBE, do inglês *Relative Biological Effectiveness*) – É a razão entre as doses absorvidas provenientes de dois tipos de radiação que produzem um mesmo efeito biológico em determinado sistema experimental.

Exérese – procedimento cirúrgico realizado para retirar uma parte (incisional) ou a totalidade (excisional) de um órgão ou tecido, visando finalidade terapêutica.

Fator de ponderação da radiação – É o número pelo qual a dose absorvida, no órgão ou tecido, é multiplicada para se estimar os efeitos biológicos induzidos por baixas doses de radiação. Foi estabelecido pela ICRP para representar os valores da RBE e depende essencialmente da energia liberada pela radiação por unidade de comprimento de sua trajetória, ou seja, da sua LET.

Fluência – quociente dN/da , onde dN é o número de partículas incidentes em uma esfera de seção de área da ; podendo o número N corresponder a partículas emitidas, transferidas ou recebidas. A unidade de fluência no SI é o m^{-2} .

Gantry – braço do acelerador linear, no qual está fixado o cabeçote (onde está localizada a fonte de radiação da unidade de tratamento). Possui movimentação para definição da distância de tratamento, cujo referencial é um isocentro.

Histologia – ramo da biologia que estuda os tecidos biológicos, desde a sua formação (origem), estrutura (tipos diferenciados de células) e funcionamento.

Isodose – representa a distribuição da radiação ao redor do alvo, na forma de curvas ou superfícies expressas em porcentagens de uma dose máxima.

Necrose – morte da célula ou parte de um tecido que compõe o organismo vivo.

Seção de choque – medida da probabilidade de ocorrência de uma determinada reação nuclear. Sua unidade é o barn (b).

Taxa de dose – grandeza dosimétrica que corresponde à variação de dose no tempo, usualmente expressa em grays por hora ($Gy.h^{-1}$).

Transferência linear de energia (LET, do inglês Linear Energy Transfer) – dada pela equação dE/dx , onde dE é a quantidade média de energia que uma partícula carregada transfere para um meio material, através de colisões, e dx é o espaço percorrido por essa partícula. Sua unidade é o $eV.m^{-1}$.

APÊNDICE A – Densidade e cores dos tecidos que compõem o modelo de voxel

Tecido	Densidade (g/cm³)	Cor	Nome	Densidade (g/cm³)	Cor
Ar interno	0,00125		Nasofaringe (ar interno)	0,0012	
Ar externo	0,00125		Nervo óptico	1,06	
Cartilagem	1,1		Olho	1,07	
Cerebelo	1,04		Corpo vertebral	1,18	
Concha nasal	1,18		Crânio	1,61	
Corpo caloso	1,04		Mandíbula	1,68	
Glândula parótida	1,04		Palato	1,1	
Hipófise	1,04		Pele	1,09	
Língua	1,03		Sistema límbico	1,04	
Substância branca	1,04		Tecido adiposo adulto	0,95	
Substância cinzenta	1,04		Tecido conectivo	1,09	
Medula espinhal	1,04		Tronco encefálico	1,04	
Meninges	0,98		Tumor GBM	1,4	
Mucosa	1,03		Ventrículos	1,06	
Músculo esquelético	1,05		Vértebra	1,92	

APÊNDICE B – Composição elementar, em percentuais de massa, dos tecidos que compõem o modelo de voxel

Materiais ^a	Composição elementar												
	H	C	N	O	Na	P	S	Cl	K	Mg	Ca	Ar	Fe
Cartilagem	9,6	9,9	2,2	74,4	0,5	2,2	0,9	0,3	-	-	-	-	-
Encéfalo^b	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	-	-	-	-
Músculo esquelético	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,4	-	-	-	-
Olho	9,6	19,5	5,7	64,6	0,1	0,1	0,3	0,1	-	-	-	-	-
Osso crânio	5,0	21,2	4,0	43,5	0,1	8,1	0,3	-	-	0,2	17,6	-	-
Osso mandíbula	4,6	19,9	4,1	43,5	0,1	8,6	0,3	-	-	0,2	18,7	-	-
Pele	10,0	20,4	4,2	64,5	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	-	-	-	-
Tecido adiposo	11,4	59,8	0,7	27,8	0,1	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Ar	-	-	78,12	20,95	-	-	-	-	-	-	-	0,93	-
Concha nasal	8,5	40,4	2,8	36,7	0,1	3,4	0,2	0,2	0,1	0,1	7,4	-	0,1
Glândula parótida	10,4	11,9	2,4	74,5	0,1	0,1	0,2	0,1	-	-	-	-	-
Língua	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,4	-	-	-	-
Medula espinhal	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	-	-	-	-
Meninges	11,5	64,4	0,7	23,1	0,1	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Mucosa	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,4	-	-	-	-
Nasofaringe	-	-	78,12	20,95	-	-	-	-	-	-	-	0,93	-
Nervo óptico	9,6	19,5	5,7	64,6	0,1	0,1	0,3	0,1	-	-	-	-	-
Corpo vertebral	0,2	-	-	41,4	-	18,5	-	-	-	-	39,9	-	-
Palato	9,6	9,9	2,2	74,4	0,5	2,2	0,9	0,3	-	-	-	-	-
Tecido conectivo	10,0	20,4	4,2	64,5	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	-	-	-	-
Ventrículos	11,5	64,4	0,7	23,1	0,1	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Vértebra	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1	10,3	0,3	-	-	0,2	22,5	-	-

^aA ICRU Report 46 foi usada como fonte para obter a composição química da cartilagem, cérebro, músculo, olho, osso crânio, osso mandíbula, pele e tecido adiposo. A composição química dos demais tecidos/estruturas foi obtida do banco de dados do SISCODES.

^bConsiderando substância branca, substância cinzenta, corpo caloso, sistema límbico, hipófise, tumor, cerebelo e tronco encefálico, já que todas essas estruturas fazem parte do encéfalo e são constituídas basicamente de substância branca e/ou substância cinzenta.

APÊNDICE C – Cálculo do fator multiplicador (*FM*)

Um fator multiplicador (*FM*) foi inserido no arquivo de entrada do MCNP5 para converter a deposição média de energia ($\text{MeV}\cdot\text{g}^{-1}$), calculada pelo código, em taxa de dose absorvida ($\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{p}^{-1}\cdot\text{s}$), a fim de que a dose absorvida pudesse ser melhor avaliada em termos do tempo de irradiação.

Para obter o valor de *FM*, primeiramente, foi necessário converter a deposição de energia em dose absorvida, que é dada em Gy. Se tratando de unidades, deve-se saber que 1 Gy é igual a $1\text{ J}\cdot\text{kg}^{-1}$, que 1 MeV é igual a $1,60218\times 10^{-13}\text{ J}$ e que 1 g é igual a $1\times 10^{-3}\text{ Kg}$. Sendo assim,

$$1 \frac{\text{MeV}}{\text{g}} = \frac{1,60218\times 10^{-13}\text{ J}}{1\times 10^{-3}\text{ Kg}} = 1,60218\times 10^{-10}\text{ Gy}$$

Como a grandeza dose absorvida não apresenta nenhuma relação com a grandeza tempo, para que esta seja introduzida é necessário multiplicar o valor obtido acima por uma razão entre unidades de tempo que seja igual à unidade, ou seja, igual a 1, pois nenhuma grandeza se altera a ser multiplicada por 1. Então, como 1 hora e 3600 segundos são intervalos de tempo idênticos, a razão entre eles é igual a 1. Sendo assim, a grandeza tempo pôde ser introduzida da seguinte forma:

$$1,60218\times 10^{-10}\text{ Gy} \times \frac{3600\text{ s}}{1\text{ h}} = 5,7678\times 10^{-7} \frac{\text{Gy}\cdot\text{s}}{\text{h}}$$

Então, todos os valores de deposição de energia obtidos no MCNP5 foram multiplicados pelo fator multiplicador, que é igual a $5,7678\times 10^{-7}\text{ Gy}\cdot\text{s}\cdot\text{h}^{-1}$, sendo convertidos em taxa de dose. Como o resultado para deposição de energia, gerado pelo MCNP5, corresponde ao valor produzido por apenas uma partícula (p), a unidade de taxa de dose é, finalmente, dada por $\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{p}^{-1}\cdot\text{s}$.

ANEXOS

Anexo A – Malignidade dos tumores do sistema nervoso central, de acordo com a OMS (modificado de Louis *et al.*, 2007).

	I	II	III	IV		I	II	III	IV					
TUMORES ASTROCÍTICOS														
Astrocitoma subependimário de células gigantes	•				Neurocitoma central		•							
					Neurocitoma extraventricular		•							
Astrocitoma pilocítico	•				Liponeurocitoma cerebelar		•							
Astrocitoma pilomixóide		•			Paraganglioma da medula espinhal	•								
Astrocitoma difuso		•			Tumor papilífero glioneuronal	•								
Xantastrocitoma pleomórfico		•			Tumor glioneuronal formador de rosetas do quarto ventrículo	•								
Astrocitoma anaplásico			•											
Glioblastoma				•	TUMORES PINEAIS									
Glioblastoma de células gigantes				•										
Gliossarcoma				•										
TUMORES OLIGODENDROGLIAIS					Pineocitoma	•								
					Tumor pineal parenquimatoso de diferenciação intermediária		•	•						
					Oligodendroglioma		•						•	
Oligodendroglioma anaplásico			•		Tumor papilífero da região pineal		•	•						
TUMORES OLIGO-ASTROCÍTICOS					TUMORES EMBRIONÁRIOS									
Oligoastrocitoma		•			Meduloblastoma				•					
Oligoastrocitoma anaplásico			•		Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)				•					
TUMORES EPENDIMAIS					Tumor rabdóide/teratóide atípico				•					
Subependimoma	•				TUMORES DE NERVOS CRANIANOS E ESPINHAIS									
Ependimoma mixopapilar	•													
Ependimoma		•												
Ependimoma anaplásico			•		Schwannoma	•								
TUMORES DO PLEXO CORÓIDE					Neurofibroma	•								
					Papiloma do plexo coróide	•								
					Papiloma atípico do plexo coróide		•							
					Carcinoma do plexo coróide			•		Tumor maligno da bainha de nervo periférico (TMBNP)		•	•	•
OUTROS TUMORES NEUROEPITELIAIS					TUMORES DAS MENINGES									
					Glioma angiocêntrico	•				Meningioma	•			
					Glioma cordóide do terceiro ventrículo		•			Meningioma atípico		•		
										Meningioma maligno/anaplásico				•
					Glioma cordóide do terceiro ventrículo		•			Hemangiopericitoma		•		
Hemangiopericitoma anaplásico				•										
					Hemangioblastoma	•								
TUMORES NEURAI E NEURO-GLIAIS MISTOS					TUMORES DA REGIÃO SELAR									
Gangliocitoma	•				Craniofaringioma	•								
Ganglioglioma	•				Tumor de células granulares da neurohipófise	•								
Ganglioglioma anaplásico			•											
Ganglioglioma/astrocitoma demoplásico infantil	•				Pituiticoma	•								
Tumor neuroepitelial Disembrioplásico	•				Oncocitoma de células fusiformes da adeno-hipófise	•								

Anexo C – Publicações associadas a este trabalho

2009 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2009
Rio de Janeiro, RJ, Brazil, September 27 to October 2, 2009
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR - ABEN
ISBN: 978-85-99141-03-8

DOSIMETRIC ANALYSIS OF BNCT – BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY – COUPLED TO ^{252}Cf BRACHYTHERAPY

Sâmia F. Brandão and Tarcísio P. R. Campos

Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares
Departamento de Engenharia Nuclear
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627 PCA Sala 2299
31270-010 Belo Horizonte, MG

samiabrandao@gmail.com, campos@nuclear.ufmg.br

ABSTRACT

The incidence of brain tumors is increasing in world population; however, the treatments employed in this type of tumor have a high rate of failure and in some cases have been considered palliative, depending on histology and staging of tumor. It's necessary to achieve the control tumor dose without the spread irradiation cause damage in the brain, affecting patient neurological function. Stereotactic radiosurgery is a technique that achieves this; nevertheless, other techniques that can be used on the brain tumor control must be developed, in order to guarantee lower dose on health surroundings tissues other techniques must be developing. The ^{252}Cf brachytherapy applied to brain tumors has already been suggested, showing promising results in comparison to photon source, since the active source is placed into the tumor, providing greater dose deposition, while more distant regions are spared. BNCT - Boron Neutron Capture Therapy - is another technique that is in developing to brain tumors control, showing theoretical superiority on the rules of conventional treatments, due to a selective irradiation of neoplastic cells, after the patient receives a borate compound infusion and be subjected to a epithermal neutrons beam. This work presents dosimetric studies of the coupling techniques: BNCT with ^{252}Cf brachytherapy, conducted through computer simulation in MCNP5 code, using a precise and well discretized voxel model of human head, which was incorporated a representative Glioblastoma Multiforme tumor. The dosimetric results from MCNP5 code were exported to SISCODES program, which generated isodose curves representing absorbed dose rate in the brain. Isodose curves, neutron fluency, and dose components from BNCT and ^{252}Cf brachytherapy are presented in this paper.

1. INTRODUCTION

One of the most malignant and aggressive brain tumors is Glioblastoma Multiforme (GBM), and in most cases, presents recurrence. The survival of patients is usually less than one year and its treatment is therefore considered palliative. Currently, GBM is treated with surgery, radiotherapy or chemotherapy, and these techniques can be applied in a joint, however these methods have some disadvantages, especially for brain tumors [1].

Another technique employed in brain tumors treatments is the stereotactic radiosurgery that is less invasive and precisely planned local irradiation modality [2, 3]. Studies about this technique have shown local control and survival benefits, both as a boost and as a salvage therapy [4, 5]. Besides this, other techniques that can be used on the brain tumor control must be developed, in order to guarantee lower dose on health surroundings tissues.

DOSE-VOLUME HISTOGRAM TO BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

Sâmia F. Brandão, Bruno M. Trindade and Tarcísio P. R. Campos

Departamento de Engenharia Nuclear
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627 PCA Sala 2299
31270-010 Belo Horizonte, MG

samiabrandao@gmail.com, bmrindade@yahoo.com and campos@nuclear.ufmg.br

ABSTRACT

This paper presents a dosimetric analysis of human head's structures irradiated by neutrons in boron neutron capture therapy of brain tumor. A detailed voxel model of human head was used in computational simulations conducted in MCNP5 code. The boron concentration ratio was 1:5 for healthy-tissue:tumor. The absorbed dose rate results obtained in MCNP was exported to SISCODES software, which prepared the data for histogram construction. The absorbed dose rate was converted in biological weighted dose rate and the histogram was prepared to the follows structures: skin, skull, gray and white matter, meninges, corpus callosum, limbic system, eyes, optical nerve, brainstem, cerebellum, hypophysis and hypothetical tumor. The results are present in dose-volumes histogram graphics. As conclusion, the dose-volume histogram is an important tool to the analysis of the treatment planning in BNCT.

1. INTRODUCTION

Malignant brain tumors grow fast, spread to the adjacent tissues and generally can not be completely removed at surgery because of the possibility of inducing deficits in brain function. Currently, surgery, radiotherapy and chemotherapy are applied in a joint, and some authors point out disadvantages on using such protocols. Most chemical compounds used in chemotherapy not act on a non-specific, adversely affecting both malignant and benign cells, having a toxic action on the central nervous system [1].

Another technique employed in brain tumors treatments is the stereotactic radiosurgery that is less invasive and precisely planned local irradiation modality [2, 3]. Studies about this technique have shown local control and survival benefits, both as a boost and as a salvage therapy [4, 5]. Besides this, other techniques that can be used on the brain tumor control must be developed, in order to guarantee lower dose on health surroundings tissues.

BNCT - Boron Neutron Capture Therapy – is a technique which applies two protocols. First, the patient receives a borate compound infusion that concentrates on the cancerous cells. After, the tumor site is exposed to an epithermal neutron beam. The first clinical applications of BNCT were performed from 1950 to 1961, at the Brookhaven National Laboratory (BNL) and at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), but the results were unsatisfactory due to low selectivity of the boron compound. Then, the failure of these clinical experiments led to discontinuation of this type of treatment. Later, Japanese clinicians improved boron compounds and since 1990s news researches have been developed about boron compound and neutrons beam [6].

BRAIN TUMOUR AND INFILTRATIONS DOSIMETRY OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY COMBINED WITH ^{252}Cf BRACHYTHERAPY

Sâmia F. Brandão and Tarcísio P. R. Campos*

Departamento de Engenharia Nuclear, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte 31270-010, Brasil

*Corresponding author: campos@nuclear.ufmg.br

Received May 30 2010, revised April 29 2011, accepted May 19 2011

This article presents a dosimetric investigation of boron neutron capture therapy (BNCT) combined with ^{252}Cf brachytherapy for brain tumour control. The study was conducted through computational simulation in MCNPS code, using a precise and discrete voxel model of a human head, in which a hypothetical brain tumour was incorporated. A boron concentration ratio of 1:5 for healthy-tissue: tumour was considered. Absorbed and biologically weighted dose rates and neutron fluency in the voxel model were evaluated. The absorbed dose rate results were exported to SISCODES software, which generates the isodose surfaces on the brain. Analyses were performed to clarify the relevance of boron concentrations in occult infiltrations far from the target tumour, with boron concentration ratios of 1:1 up to 1:50 for healthy-tissue:infiltrations and healthy-tissue:tumour. The average biologically weighted dose rates at tumour area exceed up to 40 times the surrounding healthy tissue dose rates. In addition, the biologically weighted dose rates from boron have the main contribution at the infiltrations, especially far from primary tumour. In conclusion, BNCT combined with ^{252}Cf brachytherapy is an alternative technique for brain tumour treatment because it intensifies dose deposition at the tumour and at infiltrations, sparing healthy brain tissue.

INTRODUCTION

One of the most malignant and aggressive brain tumours is glioblastoma multiforme, and many cases present recurrence. A patient's survival is usually <1 y, and treatment is therefore considered palliative. Currently, glioblastoma is treated with surgery, radiotherapy or chemotherapy and, while all these techniques can be applied in concert, there are disadvantages due to the deleterious side effects, especially for brain tumours⁽¹⁾.

Another technique employed in brain tumour treatment is stereotactic radiosurgery. This technique is less invasive; however, the user needs to accurately know the brain tumour location to produce a suitable plan^(2, 3). Studies on this technique have shown local control and survival benefits, both as a boost or as a salvage therapy^(4, 5). Other radiation techniques for brain tumour control with differential advantages should be developed, with the goal of preserving healthy surrounding tissues while catching silent infiltrations.

Brachytherapy is a radiation therapy in which an encapsulated source of a radioactive isotope is placed close to or inside a tumour, depositing a radiation dose directly *in situ*, while sparing surrounding organs and preserving the areas far from the implant⁽⁶⁾. It is usually administered following external beam radiation or in cases of recurrence, but several recent studies have explored the use of this therapy as an upfront treatment at the time of

diagnosis⁽⁷⁾. The ^{252}Cf neutron source has already been used in brain tumour treatments with some encouraging results^(7–11). The ^{252}Cf isotope undergoes spontaneous fission, emitting fast neutrons with an average energy of 2.3 MeV following gamma radiation.

One relevant technique is boron neutron capture therapy, which promotes selective irradiation of cancerous cells^(12, 13). In this technique, a patient receives a borate compound infusion that concentrates on the tumour, and later the area is exposed to a thermal neutron beam⁽¹⁴⁾. These neutrons slow down in the human tissues along their pathway, reaching the tumour with a thermal spectrum whose nuclear interaction with boron nuclei is 10^3 times superior to that with human tissue constituent elements. Therefore, the deposition of neutrons dose is small in the healthy tissue, whereas it is large in the tumour.

Boron is the most suitable chemical element for use in this technique due to its high cross section (3840 barns) for thermal neutron capture and due to its non-toxicity. The borate composition is absorbed in a larger concentration in the tumour because the cancer cells possess a more accelerated metabolism than the healthy cells^(15, 16).

Further, the $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ capture reaction produces an alpha particle and a lithium nucleus, in retreat, with linear energy transfer (LET) of 196 and 162 keV m⁻¹, respectively. The range of those

Prova final

Dosimetria comparativa da braquiterapia por balão de I-125 e por Cf-252 associada à BNCT para tumores cerebrais[†]

Comparative dosimetry in intracavitary balloon catheter brachytherapy with I-125 and in Cf-252 brachytherapy combined with BNCT for brain tumors

Sâmia de Freltas Brandão¹, Tarcísio Passos Ribeiro de Campos²

Resumo **Objetivo:** Realização de uma análise dosimétrica comparativa entre a braquiterapia com balão preenchido com solução de I-125 e a braquiterapia por Cf-252 associada à BNCT, mediante simulação computacional de tratamento de tumor cerebral. **Materiais e Métodos:** Simulações da braquiterapia com balão preenchido com solução de I-125 e da braquiterapia por Cf-252 associada à BNCT foram elaboradas no código MCNP5, modelando o tratamento de tumores cerebrais em um fantoma computacional de cabeça humana em voxels. As taxas de dose absorvidas foram convertidas em taxas de dose ponderadas e apresentadas. **Resultados:** A braquiterapia com balão de I-125 apresentou taxa de dose ponderada média no tecido normal, na periferia do balão e nas infiltrações I_1 e I_2 de $3,2E-11$, $1,3E-10$, $1,9E-11$ e $6,9E-13$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectivamente. Já a braquiterapia por Cf-252 associada à BNCT apresentou dose média no tecido normal, no tumor e nas infiltrações I_1 e I_2 de $5,2E-09$, $2,3E-07$, $8,7E-09$ e $2,4E-09$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectivamente. **Conclusão:** A braquiterapia por Cf-252 associada à BNCT produziu irradiação seletiva nas infiltrações e tumor, enquanto a braquiterapia com balão preenchido com solução de I-125 produziu doses negligenciáveis nas infiltrações. **Unitermos:** Braquiterapia; Glioblastoma multiforme; Dosimetria; BNCT; MCNP.

Abstract **Objective:** Comparative analysis of dosimetry in intracavitary balloon catheter brachytherapy with I-125 and in Cf-252 brachytherapy combined with BNCT for treatment of brain tumors. **Materials and Methods:** Simulations of intracavitary balloon catheter brachytherapy with I-125 and in Cf-252 brachytherapy combined with BNCT were performed with the MCNP5 code, modeling the treatment of a brain tumor on a voxel computational phantom representing a human head. Absorbed dose rates were converted into biologically weighted dose rates. **Results:** Intracavitary balloon catheter brachytherapy with I-125 produced biologically weighted mean dose rates of $3.2E-11$, $1.3E-10$, $1.9E-11$ and $6.9E-13$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectively, on the healthy tissue, on the balloon periphery and on the I_1 and I_2 tumor infiltration zones. On the other hand, Cf-252 brachytherapy combined with BNCT produced a biologically weighted mean dose rate of $5.2E-09$, $2.3E-07$, $8.7E-09$ and $2.4E-09$ RBE.Gy.h⁻¹.p⁻¹.s, respectively on the healthy tissue, on the target tumor and on the I_1 and I_2 infiltration zones. **Conclusion:** Cf-252 brachytherapy combined with BNCT delivered a selective irradiation to the target tumor and to infiltration zones, while intracavitary balloon catheter brachytherapy with I-125 delivered negligible doses on the tumor infiltration zones.

Keywords: Brachytherapy; Glioblastoma multiforme; Dosimetry; BNCT; MCNP.

Brandão SF, Campos TPR. Dosimetria comparativa da braquiterapia por balão de I-125 e por Cf-252 associada à BNCT para tumores cerebrais. Radiol Bras. 2013 Jul/Ago;46(4):000-000.

INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é um tumor primário maligno, comum entre os tumores do sistema nervoso central, e um dos tipos de câncer mais letais, devido à sua agressividade e à ineficácia dos tratamen-

tos^(1,2). Geralmente, acomete os hemisférios cerebrais e, em alguns casos, pode ter mais de uma região de concentração⁽³⁾.

A localização anatômica do GBM é fator determinante na escolha do tratamento a ser empregado, sendo a ressecção tumoral a primeira opção. Entretanto, nem sempre o tumor pode ser removido, pelo risco de causar dano ainda maior às funções ce-

rebrais. Além disso, como o GBM é altamente infiltrativo, mesmo que seja realizada a ressecção total do tumor, ainda permanecem extensões microscópicas no tecido adjacente que não podem ser removidas⁽⁴⁾. A finalidade do tratamento cirúrgico é, então, reduzir a população de células tumorais, sendo necessário que o paciente receba radioterapia e quimioterapia. Ainda assim, a maioria dos casos apresenta recorrência e a sobrevida do paciente, em geral, é menor que dois anos⁽⁵⁾.

A braquiterapia vem sendo utilizada no tratamento dos tumores cerebrais primários, principalmente em casos de recidiva. Nos

[†] Trabalho realizado no Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil. Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

1. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Pós-doutor, Professor Associado da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Sâmia de Freltas Brandão, Departamento de Engenharia Nuclear, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Campus UFMG, Escola de Engenharia, Bloco 4, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brasil, 31270-010. E-mail: samia@ndf@ufmg.br

Recebido para publicação em 6/22/2012. Aceito, após revisão, em 1/4/2013.