

ESTUDOS PARA A IMPLANTAÇÃO DE UMA INSTALAÇÃO PARA NCT NO REATOR IEA-R1 DO IPEN-CNEN/SP

D. B. M. Jr. Ferreira^{*}; G. S. Zahn^{*}; J. R. Rogero^{*}; J. R. Maiorino^{*}; M. de A. Damy^{*}; M. A. P. Camillo^{*}; N. Nascimento^{*}; P. R. P. Coelho^{*}; R. Pugliesi^{*}; R. N. Mesquita^{*}; W. J. Vieira^{**}

^{*}Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)
Caixa Postal: 11049, 05422-970, São Paulo, SP, Brasil

^{**}IEAv/CTA/EAN
Caixa Postal 6044, 12231-970, São José dos Campos, SP, Brasil

RESUMO

Neste trabalho é apresentado o estado-da-arte da terapia por captura neutrônica (NCT) no mundo, além do projeto conceitual de uma instalação junto ao reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP para a realização de pesquisas neste campo. A instalação proposta consiste em um tubo de irradiação ("beam hole") radial do reator, no interior do qual serão posicionados vários materiais (filtros), de modo a modelar o espectro de energia de nêutrons na posição de irradiação. A construção desta instalação visa a realização de estudos de modelagem de feixe, tanto no interior quanto na saída do BH, além de estudos de níveis de dose utilizando "phantoms" e de estudos biológicos "in vitro" e "in vivo".

INTRODUÇÃO

Podemos descrever resumidamente a técnica de NCT como o bombardeamento de tecido tumoral por radiação ionizante (usualmente partículas α) proveniente de reações nucleares induzidas por um feixe de nêutrons; se a probabilidade de ocorrência desta reação nuclear for maior no tecido tumoral que no tecido sã, então pode-se presumir que o tumor possa ser exposto a uma dose de radiação suficiente para a sua eliminação sem que haja necessariamente grande dano ao tecido sã à sua volta, evitando-se assim a necessidade de procedimento invasivo ou cirúrgico e permitindo o tratamento de tumores resistentes a outras formas de tratamento.

Neste trabalho é feita uma introdução histórica à técnica NCT e à situação atual desta em termos mundiais. Baseado nestes dados, é apresentado um projeto conceitual da instalação a ser montada no reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP e as diretrizes básicas dos estudos a serem realizados.

HISTÓRICO E SITUAÇÃO ATUAL [1, 2]

Primeiramente foi utilizada a interação de um átomo de ^{10}B com o nêutron, produzindo um íon de Lítio e uma partícula alfa de alta transferência de energia linear (LET - Linear Energy Transfer). As primeiras iniciativas clínicas do NCT ocorreram na década de 1950, seguidas por um período dormiente na década de 1960. A técnica teve um novo impulso na década de 1970 com a experiência de Hatanaka, que ao mesmo tempo encorajou novas pesquisas e lançou novas dúvidas.

Nos últimos anos tem havido um interesse renovado em vários países com a esperança de se obter um método terapêutico de sucesso para um ou vários tipos de câncer, especialmente aqueles de difícil tratamento com as técnicas atuais, como os glioblastomas e outros tumores cerebrais.

A situação do BNCT hoje no mundo pode ser dividida claramente em dois grupos: em um estaria o Japão, aonde a terapia já está estabelecida e em fase "comercial", e no outro todo o resto do mundo, aonde por diversas razões o BNCT ainda é alvo de estudos acadêmicos e as irradiações se restringem praticamente a animais e células.

No mundo como um todo, o BNCT ainda não é plenamente aceito como forma de terapia confiável, o que dificulta a implantação do método e a irradiação de seres humanos.

Nos EUA, por exemplo, o grande problema reside nas exigências dos órgãos governamentais em relação a testes que verifiquem a não-toxicidade dos compostos de boro a serem administrados nos pacientes, além da comprovação da eficácia do método e da segurança no que se refere à não-destruição de tecido sã.

No MIT, como consequência dos desenvolvimentos mais recentes e pelas dificuldades de aprovação para tratamento clínico por órgãos governamentais, a fase inicial do uso clínico do BNCT foi direcionada para melanoma subcutâneo periférico. As principais razões para este redirecionamento estão ligadas às incertezas quanto aos efeitos biológicos da radiação neutrônica e dos compostos borados, de forma que o protocolo clínico seria mais seguro se os tecidos estivessem em extremidades ao invés de no cérebro. Além disto, o potencial de sobrevida é tão importante para este tipo de tumor quanto para os glioblastomas. Algumas notícias dão conta de que algumas irradiações em humanos já tenham sido efetuadas nos Estados Unidos no decorrer de 1995, visando o tratamento deste tipo de tumor.

Na Europa, de um modo geral, a comunidade científica está em compasso de espera. Existiam planos de irradiação de seres humanos, a nível de teste, na Dinamarca (Petten) e na Finlândia (Helsinki), a partir do meio de 95, mas não há confirmações de que estas tenham realmente ocorrido; na República Checa, os planos referentes a estudos de BNCT tiveram seu ritmo reduzido em virtude dos problemas políticos da região; na Alemanha, embora se tenha notícias de estudos físicos e biológicos, não se tem qualquer previsão de alguma tentativa de irradiação de seres humanos.

Uma consequência deste atraso na implantação de uma terapia definitiva em todo o mundo é a existência de cada vez mais estudos referentes à utilização de feixes de energias mais altas com o intuito de reduzir-se a dose cutânea e permitir a irradiação de tumores mais profundos sem a necessidade de intervenção cirúrgica. Originalmente falava-se em nêutrons térmicos, com energia da ordem de 0,025eV - este é o procedimento adotado usualmente no Japão - mas hoje, em termos mundiais, discute-se muito a utilização de feixes epitérmicos, preferencialmente com energia entre 0,5eV e 10keV.

No Japão, o BNCT já é utilizado corriqueiramente como terapia para alguns tipos de câncer, o que coloca este país em um patamar totalmente diverso dos demais.

A técnica empregada no Japão baseia-se em feixes de nêutrons térmicos; no caso de tumores na região cerebral, o procedimento usual é o de se fazer uma intervenção cirúrgica no crânio do paciente, deixando-o

aberto durante a irradiação; este procedimento visa a redução do material absorvedor entre a fonte de radiação e o alvo desejado (o tumor), de forma a aumentar o fluxo na região de interesse.

Hatanaka, o precursor da técnica no Japão, já havia tratado 131 casos de tumores cerebrais até novembro de 1993 [3] (dados mais recentes dão conta de que o número de pessoas tratadas no Japão já ultrapasse a marca dos 200 pacientes). Deste total, 17 eram crianças, com tumores como *astracytomas*, *primitive neuroectodermal tumors (PNET)*, um *rhabdomyosarcoma* e *gliomas*. Destes casos, 4 morreram em consequência de disseminação de células remotas (embora o autor ressalte que todas responderam bem ao BNCT); 7 casos de tumores *pointine* tiveram regressão considerável, mas com ressurgimento do tumor devido à profundidade, que acarreta baixo fluxo; os outros 6 pacientes reagiram bem ao tratamento, apresentando comportamento e capacidade mental normais, mesmo passados até 11 anos.

Ainda no Japão, no JRR-2 (Japan Research Reactor No.2), a primeira utilização da "facility" para a técnica aconteceu em Agosto de 1990. Desde então, foram feitas 15 irradiações até Março de 1993.

Na Universidade de Kyoto, de 1990 até Janeiro de 1993, foram tratados 7 pacientes com glioblastoma. Destes, cinco morreram de tumores cerebrais no prazo de 67 a 266 dias depois da técnica. O tempo de vida média pós-BNCT foi de 181 dias. Uma das principais alegações para este aparente fracasso foi a concentração de Boro conseguida no tumor de apenas 10µg/g de tecido, que é menor do que o mínimo teórico necessário de 28µg/g de tecido.

Ainda em Kyoto vem se tentando o tratamento de vários tipos de melanomas malignos, com 12 pacientes tratados (7 homens e 5 mulheres, com idades entre 50 e 85 anos). Entre estes, seis foram completamente curados, quatro tiveram tumores extremamente reduzidos, e dois ainda estavam em processo clínico em Março de 1993.

Hatanaka tem obtido resultados bons do uso de BNCT para malformações arterio-venosas cerebrais gigantes (AVM) e meningiomas com bases cerebrais. Apesar destas doenças serem patologicamente benignas, têm-se encontrado problemas difíceis em neurocirurgia. Além disto, na Universidade de Tokyo, tem-se pesquisado o anticorpo ao antígeno específico do câncer de fígado e vísceras abdominais como um bom portador de ^{10}B .

PADRÕES TÉCNICOS DE CONSENSO

Existe consenso em torno de certos padrões técnicos mínimos necessários ao sucesso da técnica. Este consenso

acompanha a divisão da comunidade científica entre japoneses e o resto do mundo.

O novo impulso da utilização da técnica como uma forma de radioterapia de sucesso tem levado a uma variedade de projetos de feixes de nêutrons se tornando disponíveis e sendo propostos em um número cada vez maior de centros de pesquisa nuclear através do mundo.

A maioria dos projetos se focaliza em produzir feixes de nêutrons predominantemente epitérmicos, que podem penetrar no tecido saudável e fornecer ao tumor em profundidade doses letais. Alguns destes feixes permitiriam irradiação bilateral de todo o cérebro:

- Um dos consensos desta tendência científica é colocar como meta que o fluxo de nêutrons epitérmicos na posição de irradiação do paciente seja igual ou maior que 1×10^9 n/cm².s, para permitir que os tratamentos completos sejam feitos no tempo de uma hora ou menos.
- A dose de nêutrons rápidos é a mais crítica para a pele, e o consenso aqui é de que o valor máximo seja de 1×10^{-10} cGy.cm²/n para uma terapia significativa.
- A dose de raios gama no feixe pode ser obtida em valores próximos a 1×10^{-11} cGy.cm²/n, que é pequena comparada com a dose de raios gama por captura na reação H(n,γ) no paciente.
- No Japão, considera-se que o total de dose na reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ e reação de raios gama e nêutrons no tecido deveria ser acima de 20 Gy (2000rad) na parte afetada, aonde se supõe uma concentração de ^{10}B de 30 mg por grama de tecido.
- Além disto, a dose máxima integrada em qualquer outra parte do corpo deve ser inferior a 50Gy, assumindo-se concentração de ^{10}B de 10μg/g de tecido.

- Em todo o mundo, excetuando-se o Japão, considera-se que o feixe ideal deva ser epitérmico, de forma a danificar o mínimo possível o tecido epitelial, além de permitir a irradiação de tumores cerebrais sem a necessidade de intervenção cirúrgica para abertura do crânio.

FEIXES DE NÊUTRONS PARA NCT

Reatores. Existem hoje basicamente três reatores no mundo em operação direcionados para o tratamento de NCT, fora os do Japão. Além destes há reatores de pesquisa de múltiplo uso em que se realizam pesquisas em NCT, e existe atualmente uma série de projetos apresentados de reatores de baixa potência (<1MW) desenhados especificamente para este tipo de atividade. Os resultados previstos nestes projetos são encorajadores, indicando fluxos relativamente altos de nêutrons epitérmicos, doses baixas de nêutrons rápidos e maior fluxo epitérmico por MW do que o obtido nos reatores já em operação; no entanto, ainda falta comprovação experimental destes resultados. Um detalhe a se ressaltar é que no Japão já há reatores, como o de Musashi, projetados especialmente para este fim. Nos demais reatores japoneses, como o da Universidade de Kyoto (KUR) ou os reatores nacionais de pesquisas JRR-2, JRR-3M (remodelado em 83) e JRR-4, as pesquisas em BNCT têm que dividir o tempo disponível com os demais ramos de pesquisa, uma vez que estes reatores são de uso geral. Dados sobre alguns reatores empregados para pesquisas em NCT podem ser encontrados na Tabela 1 (estas informações foram extraídas de uma vasta bibliografia; alguns exemplos de artigos a este respeito podem ser encontrados em [4, 5]).

TABELA 1. Alguns reatores empregados para pesquisas em NCT no mundo

Reator	BMRR Brookhaven USA	MURR Missouri USA	FRM-I München Alemanha	LFR Petten Holanda	Helsinki Finlândia	MITRR Musashi Japão	JRR-3M Japão
Tipo	piscina	piscina	piscina	Argonauta	TRIGA II	TRIGA	piscina c/ refletor de D ₂ O
Potência	3MW	10MW	4MW	30kW	250kW	100kW	20MW
Fluxo/feixe (cm ⁻² .s ⁻¹)	$6,2 \times 10^8$ (epitérmico)	$9,5 \times 10^9$ (epitérmico)	2×10^8 (térmico)	$2,7 \times 10^9$ (epitérmico)	$2,0 \times 10^9$ (epitérmico)	$1,3 \times 10^9$ (térmico)	$1,14 \times 10^9$ (térmico)
Dose γ	6,40cGy /MW.min	$\sim 3 \times 10^{-11}$ cGy.cm ² /n		17Gy.h ⁻¹		0,35Sv.h ⁻¹	350μSv.h ⁻¹
Dose n	1,67cGy /MW.min				$1,8 \times 10^{-13}$ Gy.cm ² /n		10μSv.h ⁻¹

Aceleradores. Existem também projetos para utilização de feixes neutrônicos de aceleradores. Os cálculos indicam fluxos e doses promissoras e os poucos experimentos de baixa potência confirmam previsões, mas até Setembro de 1993 não haviam sido realizados testes com potência total. Os projetos indicam liberação de 10 mA de prótons de 25MeV, apesar de não existirem tais aceleradores ainda. O grande problema envolvido reside no fato de não terem sido encontrados alvos de ^7Li que suportem mais que 25kW de calor; desta forma, outros alvos têm sido propostos, como a utilização de Be para a reação $\text{Be}(p,n)$, mas estes também apresentam alguns inconvenientes. Outras opções em estudo (principalmente no MIT) seriam o uso de um alvo giratório ou então de um design alternativo que aumentasse a área de superfície, reduzindo a densidade de potência no alvo, mas também não se tem confirmação de resultados práticos obtidos, ainda que os pesquisadores estejam confiantes em contornar este inconveniente em breve.

PROPOSTAS PARA O PROJETO

Instalação a Ser Montada. Existem algumas atividades relatadas na bibliografia que podem sugerir novos rumos para a pesquisa a ser desenvolvida no Brasil. No MIT temos, por exemplo:

- Um cálculo estimado da utilização de elementos de combustível usado (c/ 50% de queima de ^{235}U) para aumentar o fluxo na coluna térmica. Os elementos seriam postos em cavidades pré-existentes nesta coluna, e depois utilizariam-se filtros. Foi estimado como resultado um fluxo de $1,2$ a $2,4 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ para 50-100kW de potência térmica dissipada no conversor;
- O "facility" para nêutrons epitérmicos é removível em menos de 1 dia, já tendo sido dosimetricamente caracterizado;
- Existe um estudo de reforço na dose tumoral na terapia de nêutrons rápidos com Cf-252 na presença de ^{10}B (Braquiterapia intracavitária para câncer ginecológico). O estudo se aplicaria também em "facilities" já em operação, pois o espectro de nêutrons em profundidade no tecido não é muito diferente.

Entre os demais métodos empregados para a produção e modelagem do espectro de nêutrons, as idéias mais interessantes no que tange à utilização no IEA-R1 seriam:

- Utilização de um conversor, composto por uma certa quantidade de ^{235}U , na entrada do *Beam Hole*, de forma a se produzir mais nêutrons; este método é empregado

em 2 reatores em München, Alemanha (são 90g de ^{235}U a 90% no FRM-I), sendo utilizado posteriormente um filtro de $\text{Al}+\text{TiD}_2$ para o modelamento do fluxo resultante;

- Os filtros mais empregados para a obtenção de feixes térmicos são de água pesada (D_2O); para a obtenção de feixes epitérmicos usa-se principalmente compostos de alumínio, como Al metálico ou Al_2O_3 , além de outros materiais, como Ti, S, Ar e LiF, usualmente associados a refletores de Bi, Be, Grafite e/ou D_2O , além de filtros de Cd e Bi para reduzir a dose térmica e γ ;
- Em termos de guias de nêutrons, no Japão têm sido empregados *Supermirrors* de Ni/Ti em lugar dos guias tradicionais de Ni, obtendo-se assim fluxos aproximadamente 20x maiores; estes guias de nêutrons têm por objetivo reduzir a dose gama e permitir feixes térmicos quase monoenergéticos;

Baseado nas informações colhidas da bibliografia, podemos traçar um projeto conceitual preliminar das instalações a serem montadas no reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP. O *Beam Hole* (BH) a ser utilizado é o de nº3, radial, com 8 polegadas de diâmetro interno (vide Fig. 1). A partir de uma medição de fluxo anteriormente realizada no BH-8 do mesmo reator, que tem o mesmo diâmetro interno do BH-3 [6], propõe-se um esquema básico para a instalação a ser montada, o qual pode ser visto na Fig. 2.

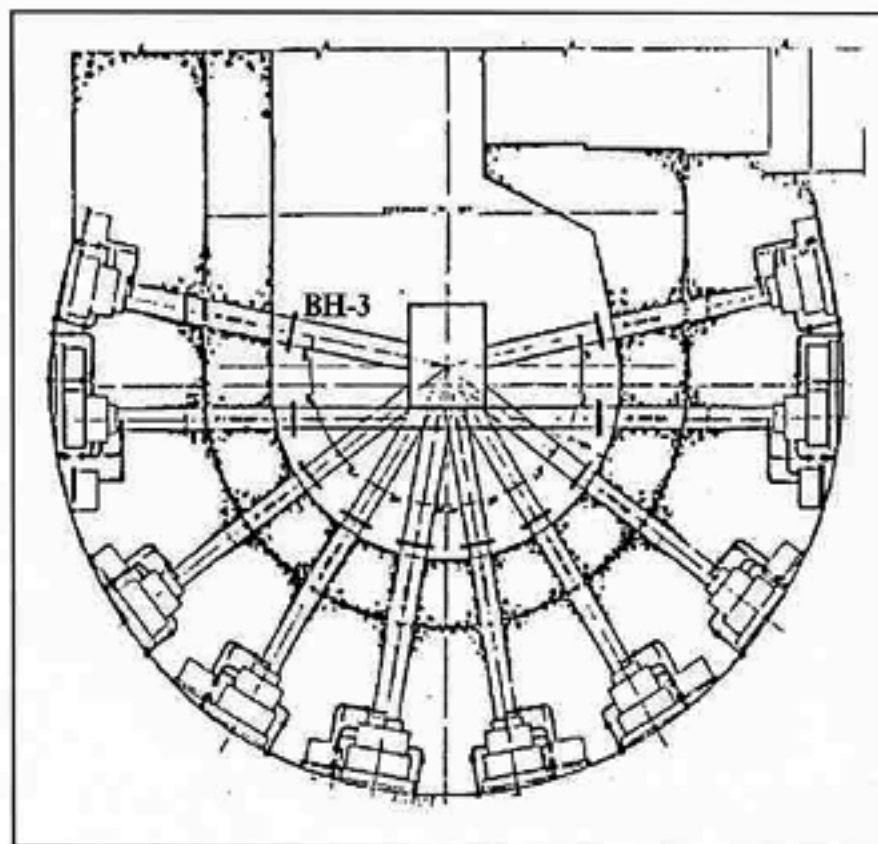


Figura 1. Localização do BH-3 em Relação ao Reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP.

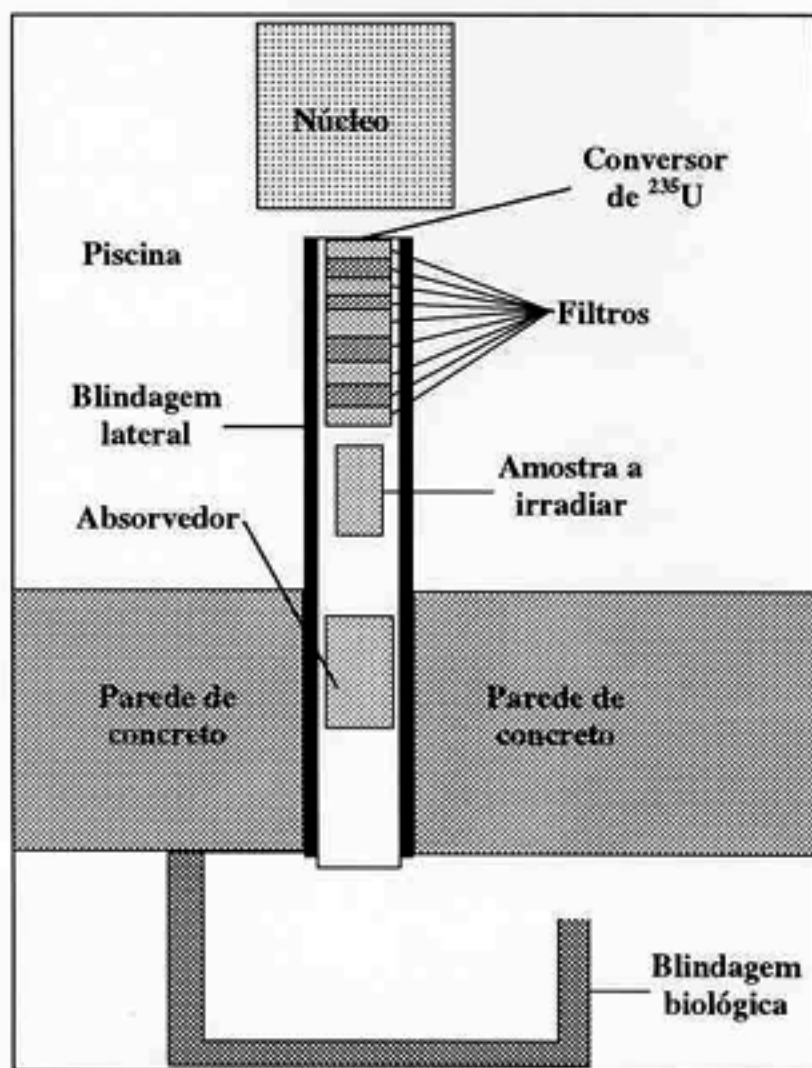


Figura 2. Esquema Básico da Instalação a ser Implantada no BH-3 (fora de escala).

Ensaio e Estudos a Realizar. Devem ser realizados ensaios tanto "in vitro" como "in vivo". Nos ensaios "in vitro" serão analisadas curvas de crescimento celular para gliomas ou melanomas em cultura irradiados na presença e na ausência de compostos borados; nos ensaios "in vivo" serão avaliados, principalmente, regressões de tumores em camundongos. Nos estudos com gliomas serão observados os efeitos da irradiação nos mecanismos neurofisiológicos do tecido normal, avaliando a transmissão nervosa com o método de liberação de neurotransmissores triciados.

Além destes ensaios, as instalações também devem servir para a irradiação de "phantoms", com o objetivo de estudar-se os níveis de dose a que um eventual paciente estaria exposto.

Para finalizar, as instalações devem servir para estudos de modelagem de feixe, tanto no sentido de maximizar o fluxo de nêutrons na faixa de energia desejada e minimizar os nêutrons fora desta faixa como para reduzir a dose γ do feixe.

CONCLUSÕES

Algumas conclusões retiradas deste estudo preliminar são:

1. Deverá ser utilizado o *Beam Hole* (BH) de n°3 do reator IEA-R1, por sua disponibilidade para o uso; este BH é radial e tem diâmetro interno de 8 polegadas (o maior entre os existentes);
2. O projeto não prevê irradiações em seres humanos;
3. As instalações devem ser flexíveis e removíveis, de forma a permitir o estudo da intensidade e modelagem da energia de feixes de nêutrons na saída e no interior do BH e, a propiciar feixes para irradiação de tecidos "in vitro", animais "in vivo" e *phantoms*;
4. Devem ser empregados filtros de Al, Ti, Bi, Be e D₂O para modelar o feixe de nêutrons;
5. Para se obter um feixe de nêutrons de intensidade suficiente para permitir tempos de irradiação adequados, deve-se empregar um conversor de ²³⁵U na entrada do BH

Já está em andamento o projeto das instalações experimentais a serem instaladas no Beam Hole, bem como já estão sendo realizados estudos preliminares para mapear o fluxo de nêutrons e a dose γ no interior do BH limpo.

Algumas etapas básicas que devem ser cumpridas no projeto das instalações a serem utilizadas são:

- Projeto de uso do conversor de ²³⁵U;
- Projeto e construção de um laboratório junto ao BH-3
- Projeto da blindagem externa do BH-3
- Projeto do sistema mecânico para os experimentos.

REFERÊNCIAS

- [1] Brugger, R. M., **Summing Up: The Physics of NCT**, 5th Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, BNL-48561, September 1993.
- [2] Zamenhoff, R. G., **Technical Progress Report**, DOE/ER/606000-4, New England Medical Center & MIT, July 1994.
- [3] Hatanaka, H., **Boron Neutron Capture Therapy for incurable cancer and inoperable brain tumors**, Proceedings of the 5th International Symp. on Advanced Nuclear Energy Research, p 25-28., November 1993.

[4] Brugger, R.M., Shih, J.A. and Liu, H.B., **An epithermal neutron beam for Neutron Capture Therapy at the Missouri University Research Reactor**, Nuclear Technology, vol. 98, p 322-332, 1992.

[5] Freudenreich, W.E., Stecher-Rasmussen and F., de Haas, J.B.M., **Development study of a biological thermal neutron facility for the Petten BNCT project at the LFR, ECN-92-022**, June 1992.

[6] Bitelli, U., Alves, M. A. P., Damy, M. A., Coelho, P. R. P., **Mapeamento do fluxo de nêutrons térmicos no canal de irradiação 8 do reator IEA-R1**, Apresentado ao VIII ENFIR, Atibaia, São Paulo, 1991.

ABSTRACT

In this work the state-of-the-art in neutron capture therapy (NCT) in the world is presented, together with the conceptual project of a facility for NCT research to be mounted in the IEA-R1 pool-type reactor of IPEN-CNEN/SP. The proposed facility uses a radial beam hole (BH) of the reactor, inside of which different filter combinations may be placed so that the neutron spectra in the irradiation position can be modelled. The building of this facility will allow beam modelling studies, together with dose-level studies with phantoms and both "in vitro" and "in vivo" biological studies.