



UFMG

# PERSPECTIVAS DAS RADIAÇÕES IONIZANTES EM CONTROLE DOS TUMORES DO ENCÉFALO

*Prof. Dr. Tarcísio P. R. Campos*

Grupo de Pesquisa NRI

NRI- Núcleo de Radiações Ionizantes

Programa de Pósgraduação em Ciências e Técnicas Nucleares

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belô Horizonte, 2014



# Câncer

- Estimativas Brasil (2014/2015)



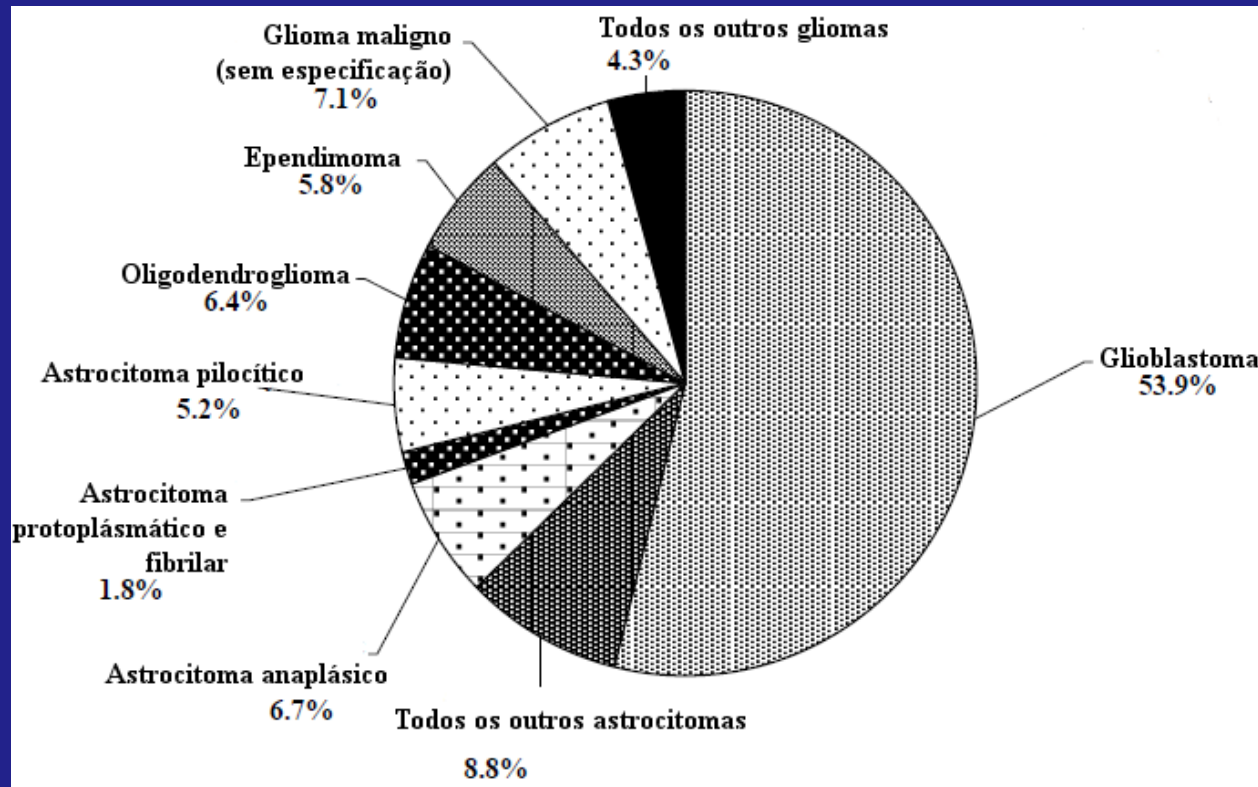
576 mil novos casos

- Sistema Nervoso Central (SNC)

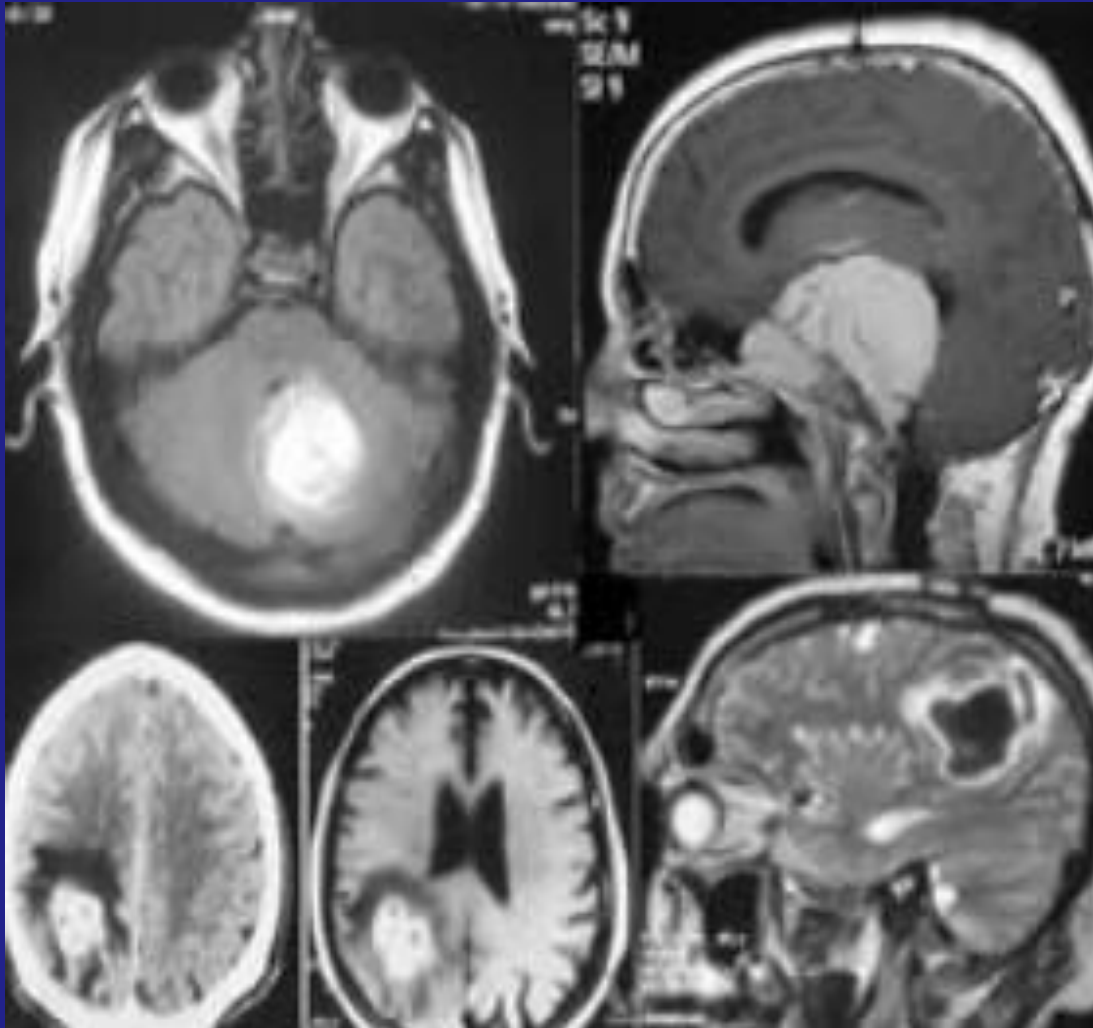
1,9 % de todas as neoplasias malignas  
(por 100 mil, ~4,9 incidência e 1,29 óbitos)  
9.270 novos casos em 2013/2014

Próstata (69 mil), mama feminina (57 mil),  
colón e reto (33 mil), pulmão (27 mil),  
estomago (20 mil) e colo do útero (16 mil).

- Tumores do SNC originam-se do cérebro, dos nervos cranianos e das meninges;
- Os gliomas são o tipo histológico mais frequente (40% a 60% de todos os tumores primários do SNC).



# Meningioma, Astrocitoma, e Glioblastomas



Adaptado de Imagens google.

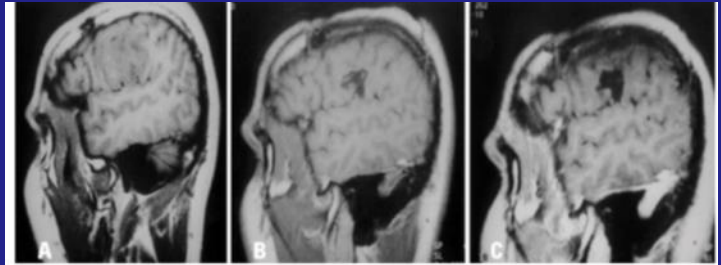


Fig 3. Paciente 12. A. RMN em T1 com gadolínio revela tumor isoíntenso na região frontal esquerda. Histopatologia: tumor misto. B. RMN no pós-operatório mostra ressecção tumoral total e captação linear do contraste. C. RMN pós-operatório, 4 anos após a cirurgia confirma a remoção completa da lesão. Não há captação do contraste.

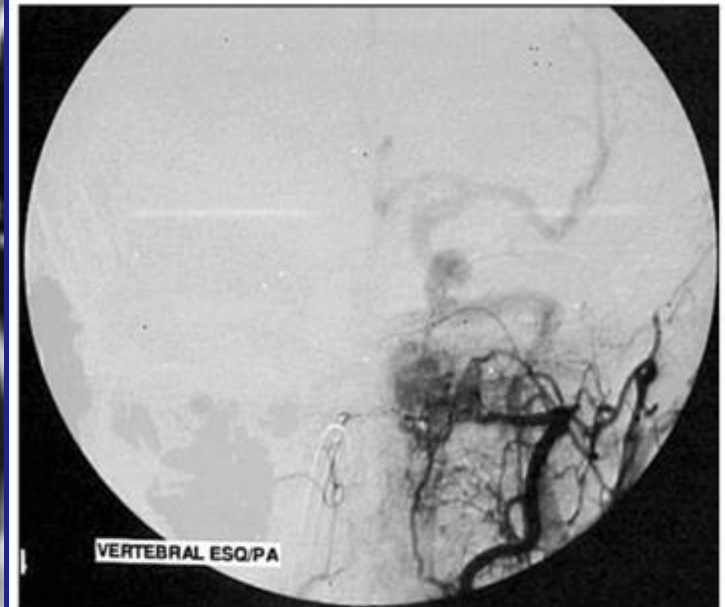
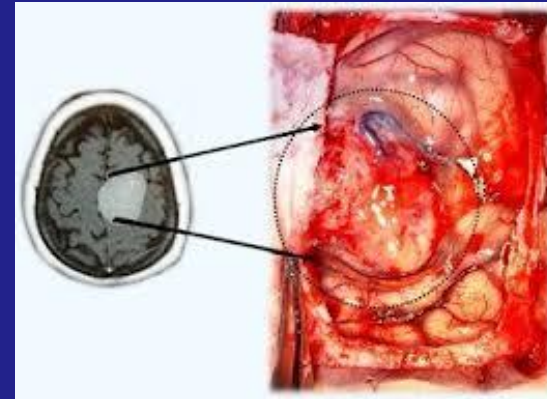
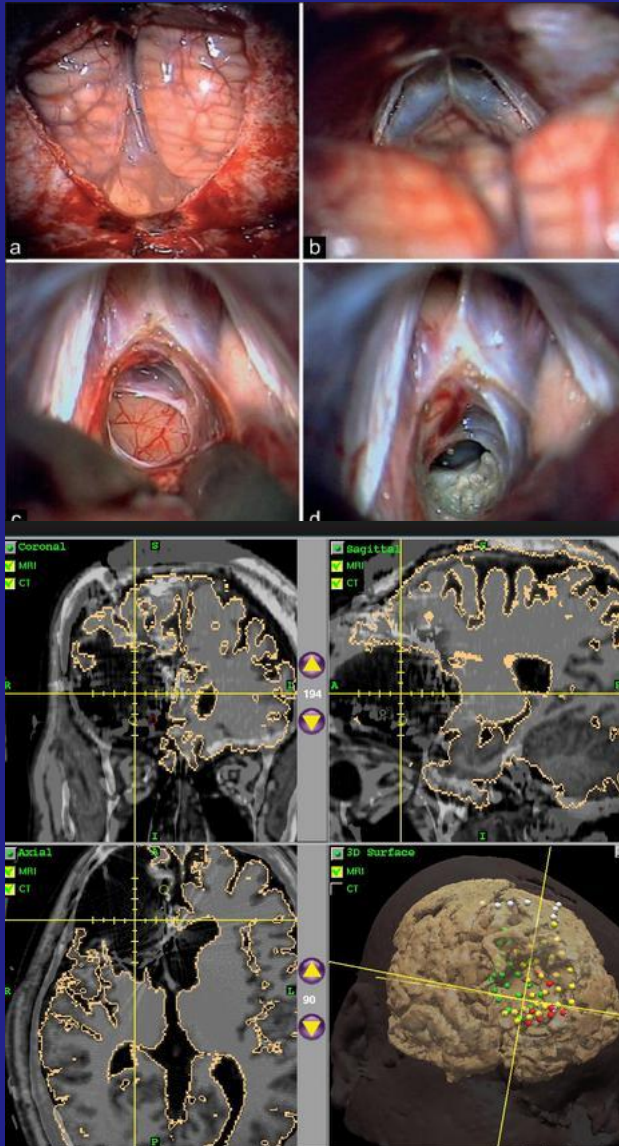


Fig 2. Angiografia digital vertebral esquerda mostrando o aporte vascular e drenagem venosa do meningioma.



# Glioblastoma Multiforme (GBM)

- Elevada incidência, mortalidade e morbidade.
- Baixa taxa de média de sobrevida, 10 a 12 meses.
- Incapacidade de controle de infiltrações *in situ*, e conseqüentemente recorrência..



- Inevitável rápido crescimento.
- Novo crescimento é esperado após cirurgia.
- Infiltrações além da periferia da lesão.
- Existência de células cancerosas isoladas no tecido cerebral até 7 cm de distância.
- Após 99,99% de remoção do tecido neoplásico, infiltrações ou resíduos neoplásico *in situ* são capazes de evoluir.
- Em alguns casos, retorna ao tamanho original em até 30 dias.



# Tratamentos de Tumores do Encéfalo

- **Tratamento cirúrgico:**  
microcirurgia -> resíduos intocáveis e/ou infiltrações ocultas.
- **Quimioterapia:**  
para GBM -> TMZ - *Temozolomida (intoxicante)*.
- **Radiações ionizantes.**

# A Engenharia intervindo na Oncologia

Improved survival of several types of cancer when treated with megavoltage radiotherapy

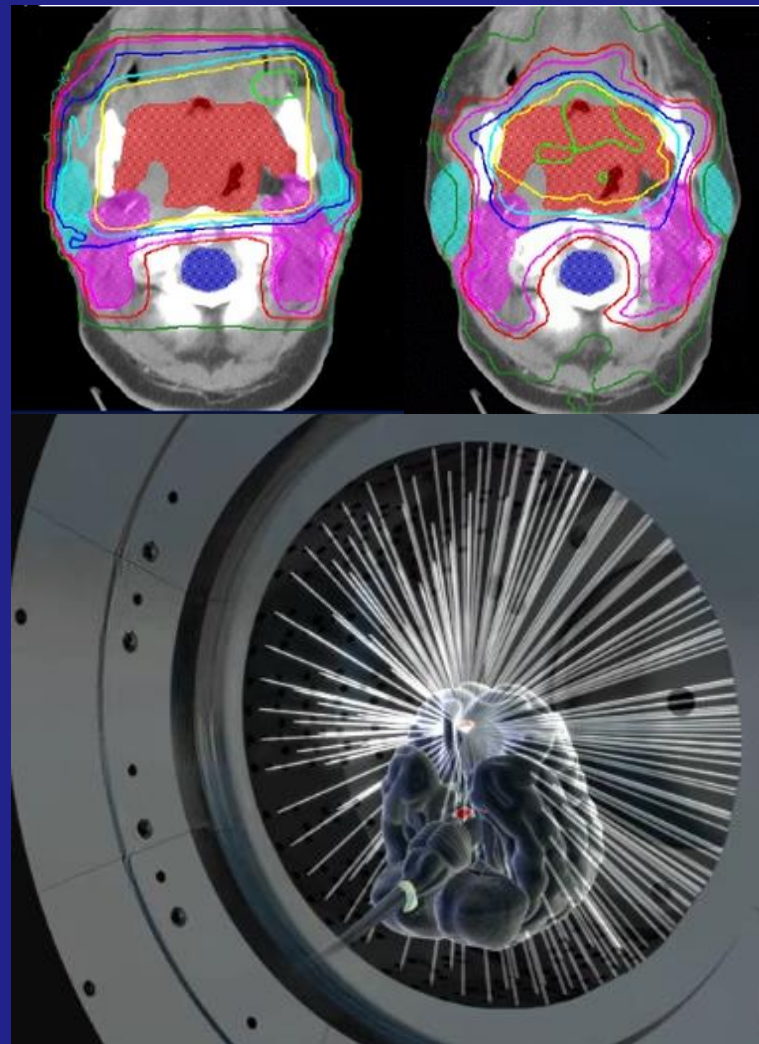
Localization / Type of cancer	Survival rate (%)	
	with kilovoltage X-rays (1955)	with megavoltage X-rays (1970)
Hodgkin's disease	30-35	70-75
Cancer of the cervix	35-45	55-65
Cancer of the ovary	15-20	50-60
Cancer of the bladder	0-5	25-35
Cancer of the prostate	5-15	55-65
Seminoma of the testis	65-70	90-95
Embryonal cancer of the testis	20-25	55-70
Cancer of the nasopharynx	20-25	45-50
Cancer of the tonsil	25-30	40-50
Retinoblastoma	30-40	80-85

From Conquest of Cancer, Report of the National Panel of Consultants, prepared for the Committee on Labour and Public Welfare of the United States Senate, November 1970, p. 51. [7].



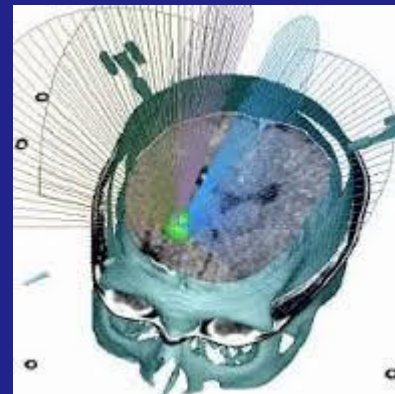
# Radiações Ionizantes

- Radioterapia Convencional e Conformacional,
- Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT),
- Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT),
- Arcoterapia,
- Radiocirurgia Estereotáxica,
- **Hadronterapia,**
  - Braquiterapia
    - Sementes I-125, Cs-131
    - GliaSite®
  - **BNCT – Boron Neutron Capture Therapy.**



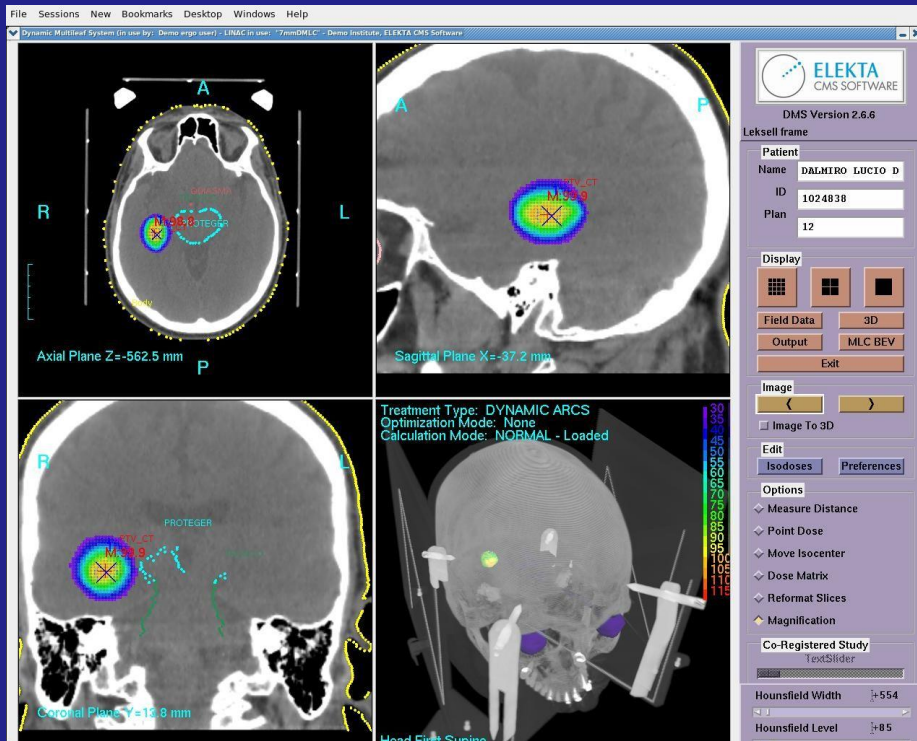
# Radiações Ionizantes

- Convencional e Conformacional
- Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT)
- Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)
- Arcoterapia
- Radiocirurgia Estereotáxica
- Hadronterapia
- Braquiterapia
- BNCT – Boron Neutron Capture Therapy



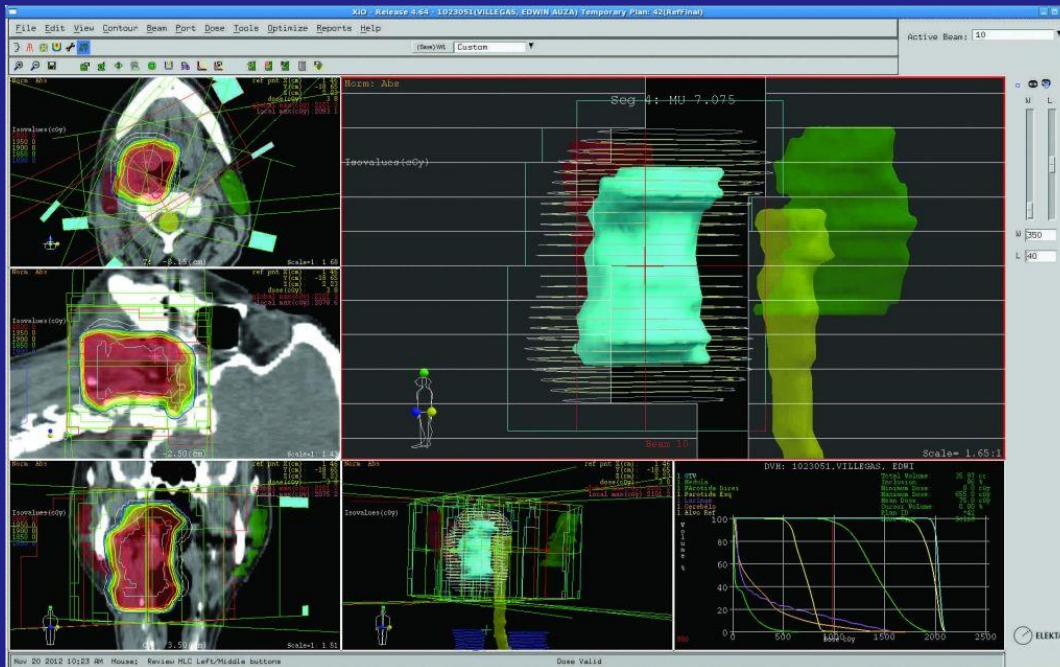


# RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA INTRA-CRANIANA



Através da fixação física da calota craniana do paciente, permite-se realizar doses altas e concentradas com precisão sub-milimétrica, e em fração única sobre pequenos tumores benignos ou malignos do cérebro, de modo a aumentar a eficácia do tratamento, mantendo os riscos de efeitos colaterais extremamente baixos.

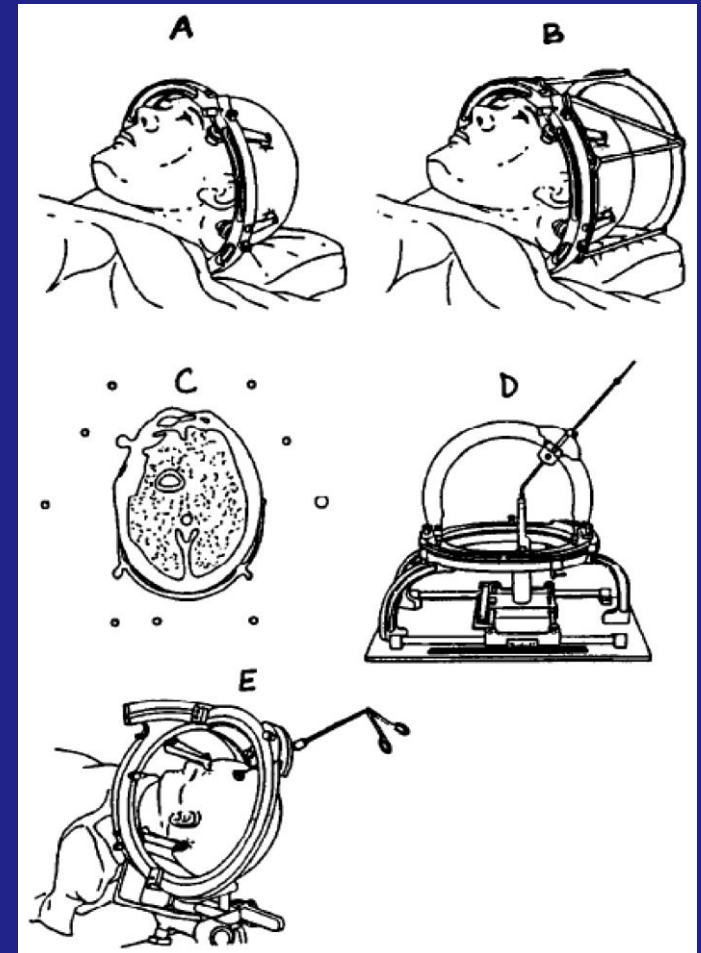
# RADIOTERAPIA CONFORMADA COM MODULAÇÃO DA RADIAÇÃO (IMRT).



A dose entregue no volume a ser tratado é “esculpida” no formato do tumor, aumentando a proteção dos tecidos normais, em situações específicas de lesões nestes tecidos, reduzindo riscos de efeitos colaterais.

# IMPLANTES DE SEMENTES RADIOATIVAS

- Braquiterapia com I-125 tem sido aplicada no cérebro desde 1979.
- Atrativo por ser minimamente invasivo.
- Aplicação esterética.
- Sementes de I-125 tem sido aplicado em astrocitomas grau I-III, glioblastomas, metástases, entre outros.
- Complicações são raras em pacientes selecionados.
- Taxas de sobrevivência equivalentes a teleterapia e relativa baixas complicações e boa qualidade de vida.

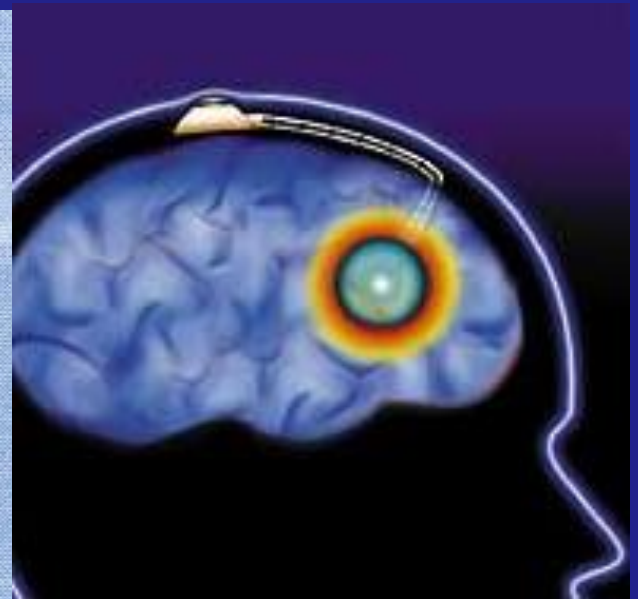


*Iodine-125 brachytherapy for brain tumours - a review*

*Silke B Schwarz<sup>1\*</sup>, Niklas Thon<sup>2</sup>, Katharina Nikolajek<sup>1</sup>, Maximilian Niyazi<sup>1</sup>, Joerg-Christian Tonn<sup>2</sup>, Claus Belka<sup>1</sup> and Friedrich-Wilhelm Kreth<sup>2</sup> Radiation Oncology 2012, 7:30 doi:10.1186/1748-717X-7-30*



# Braquiterapia por balão radioativo GliaSite<sup>®</sup>





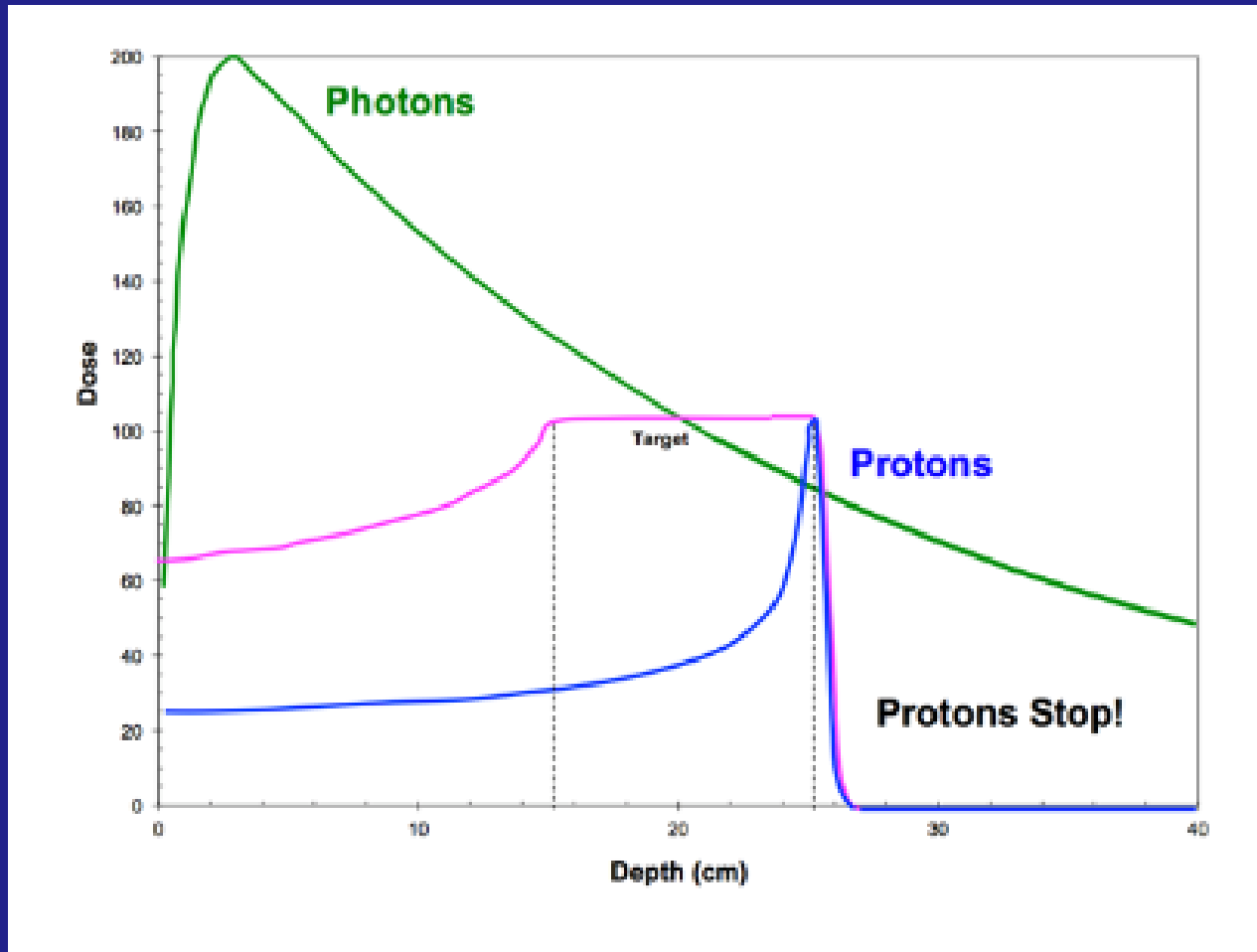


UFMG

# *Terapia por Prótons*



# HADRON TERAPIA: TERAPIA DE PRÓTONS





## TERAPIA DE PROTONS

- Minimiza efeitos adversos tais como perda de visão e dano sensorial.
- Curto período de tratamento e alta dose absorvida.

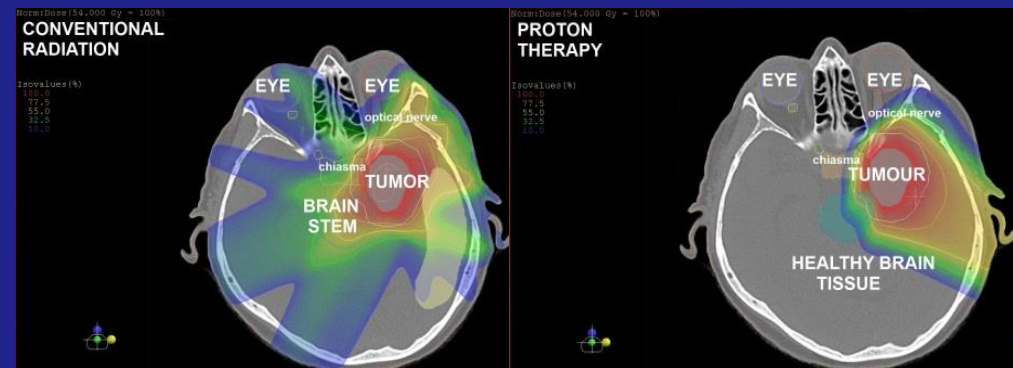
### Indicação:

#### Neoplasias malignas do SNC

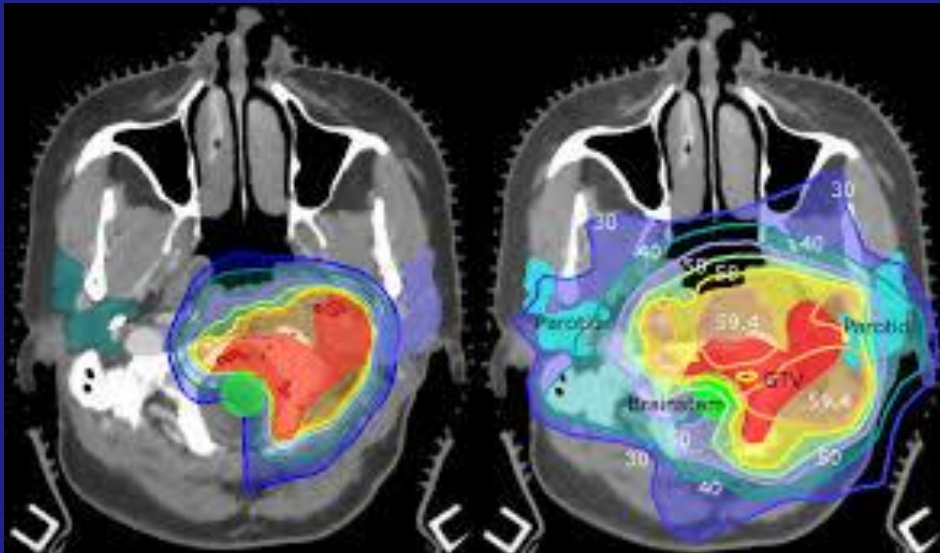
- tumores na base do crânio (cordomas, condrosarcomas),
- tumores paraespinal,
- gliomas de baixo grade (próximo a estruturas radio sensíveis),
- glioma de alto grade (próximo a estruturas radio sensíveis).

#### Tumores benignos do SNC

- malformações vasculares,
- neurinoma acústico,
- adenoma de pituitária,
- meningiomas.



Terapia por Prótons apresenta vantagens clínicas significativas sobre a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação a *sobrevivência livre da doença* e *controle tumoral* em pacientes de cabeça e pescoço, de acordo com estudos da *Mayo Clinic*.



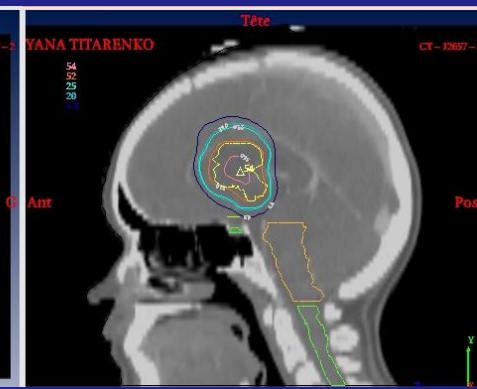
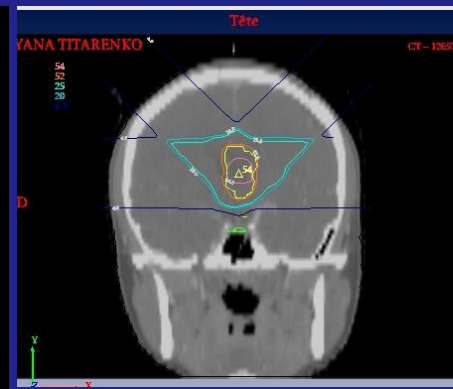
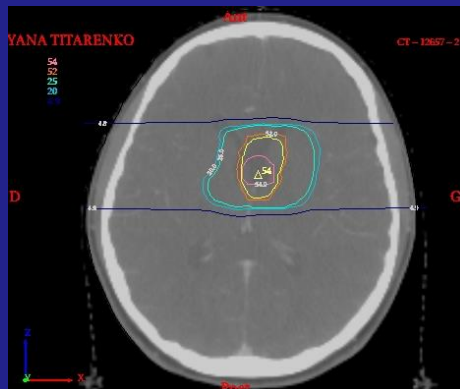
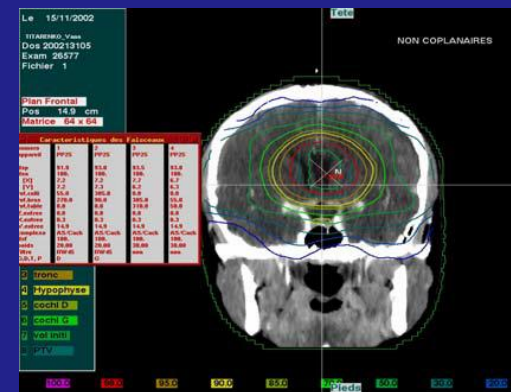
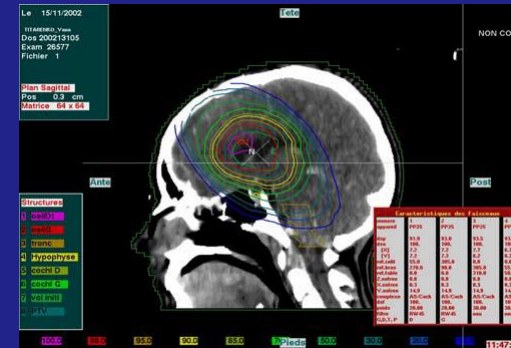
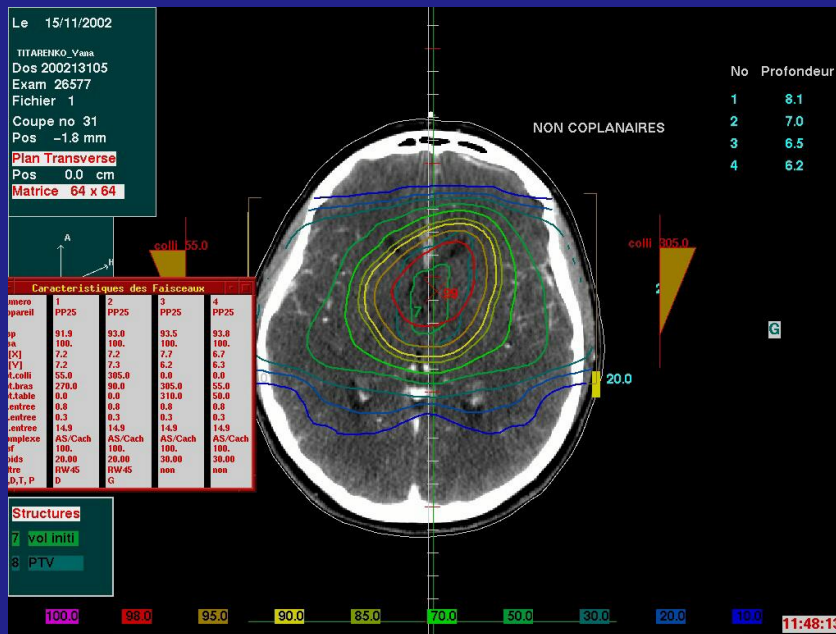
*Sobrevivência livre da doença a 5 anos:*  
terapia de feixe de prótons (72%);  
IMRT (50%).

Equivalente *controle do tumor* a 5  
anos.

*Controle tumoral a mais de 5 anos:*  
terapia de feixe de prótons (81%);  
IMRT (64%).

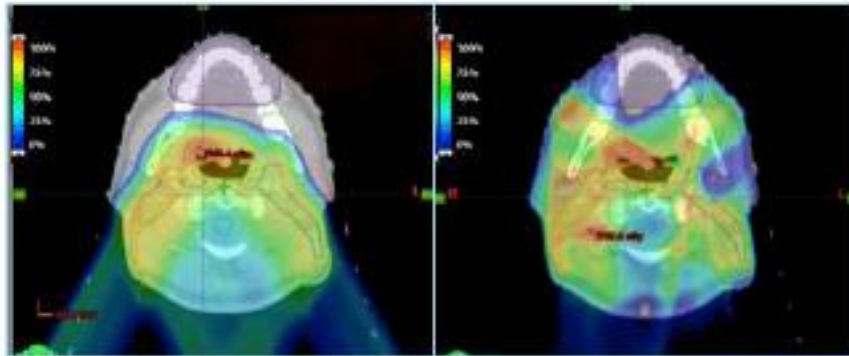
Patel, et al.; Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Oncology*, v. 15, Issue 9, August [2014](#), Pages 1027–1038.

# Intercomparações Dosimétricas

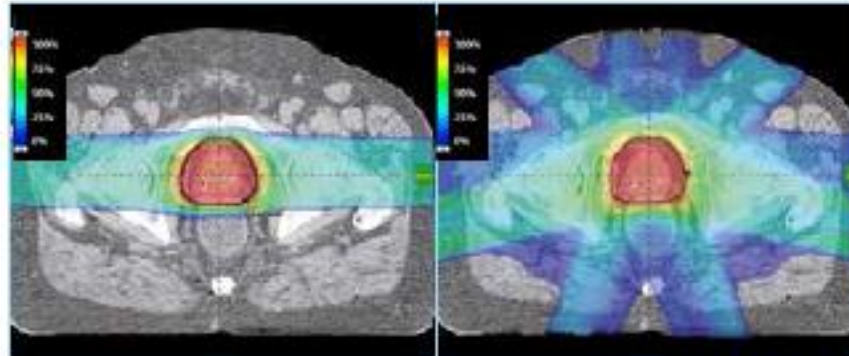




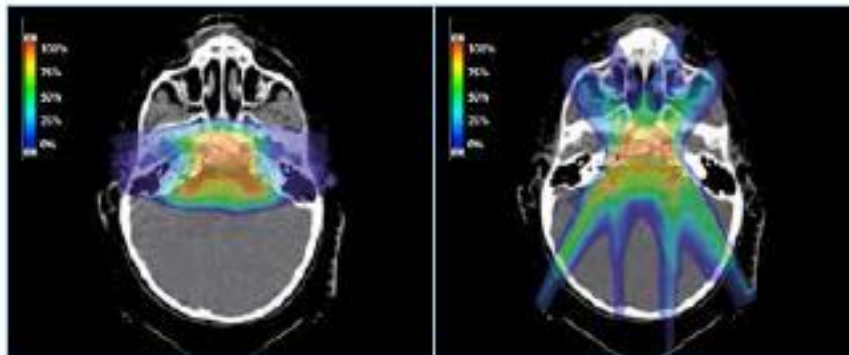
# Proton therapy vs X-ray radiation



HEAD AND NECK

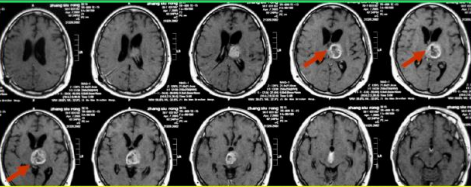


PROSTATE CARCINOMA



PEDIATRIC CHORDOMA

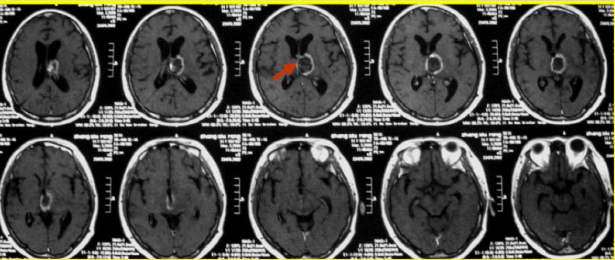
Images with the courtesy of Stefan Both, Ph D.



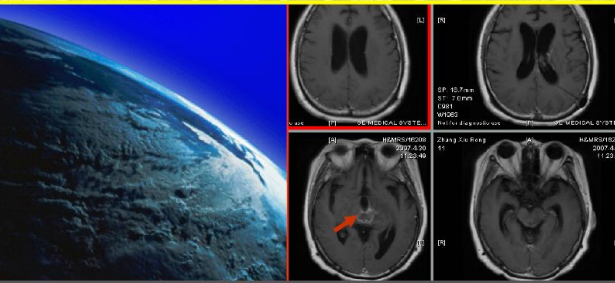
When doing proton therapy (2005-04-07)



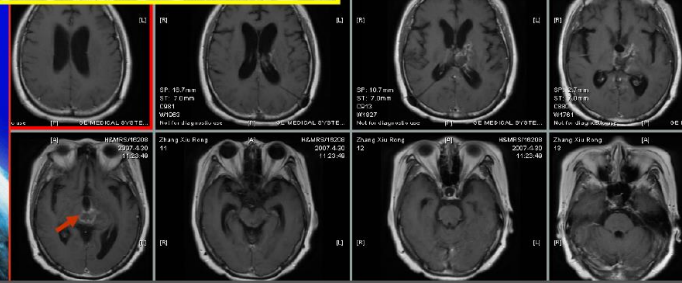
# Exemplo de Situação Clínica (Japão)



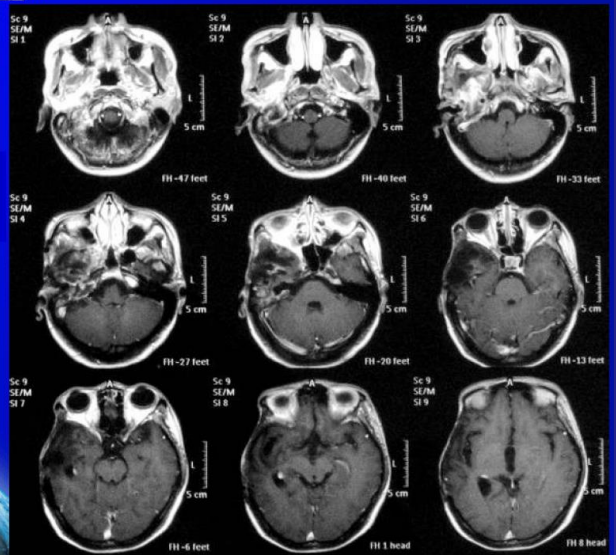
1 year later (2006-03-06)



2 years later (2007-04-30)



9 months after proton-treatment





# Instituições com Sistemas de Terapia de Prótons



Optivus®



Fermilab



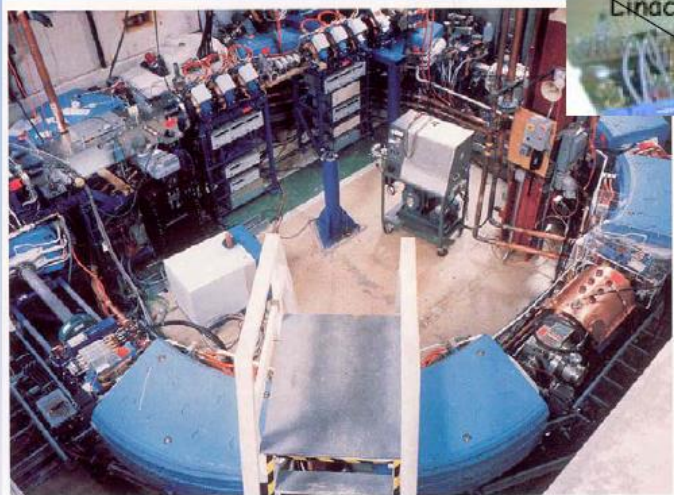
MITSUBISHI  
ELECTRIC

HITACHI  
Inspire the Next

SIEMENS

medical

LLUMC, Tsukuba,  
MD Anderson, Shizuoka,  
Wakasa, HIMAC, Hyogo





Alta Tecnologia: eletro-eletrônica; materiais; radioterapia; controle e automação; sistema de imagem; engenharia de softwares; ergonomia; matemática e física.



Ion source and central region



PT cyclotron: two RF cavities in opposite valleys



Machining of an IBA cyclotron magnet



# Instituições com Sistemas de Terapia de Prótons

**MPRI**  
MIDWEST PROTON RADIOTHERAPY INSTITUTE

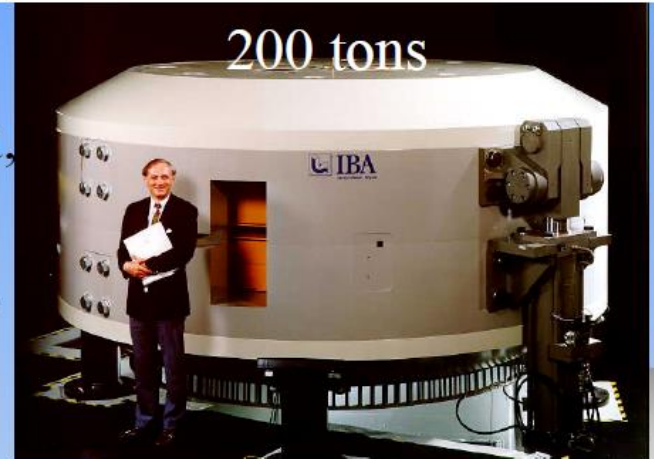


NAC - South Africa and  
IUCF - Indiana



**Sumitomo Heavy Industries, Ltd.**

MGH,  
Kashiwa,  
Florida,  
Wan Jie,  
Korea



PSI,  
Munich

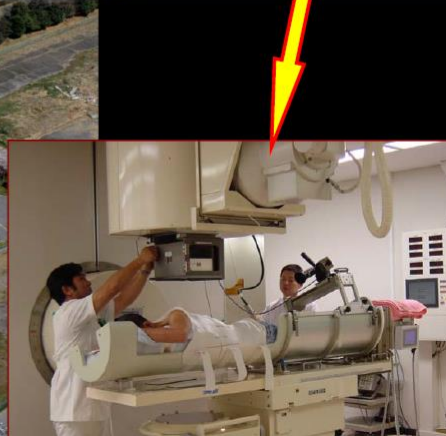
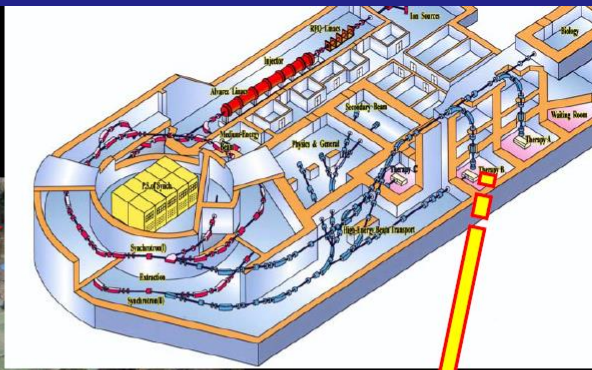


“Conventional  
Technology”

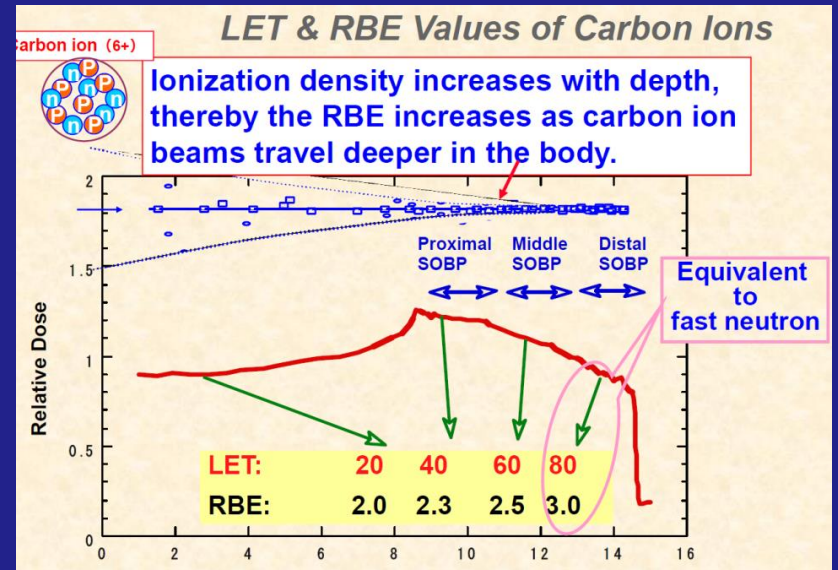




# HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)

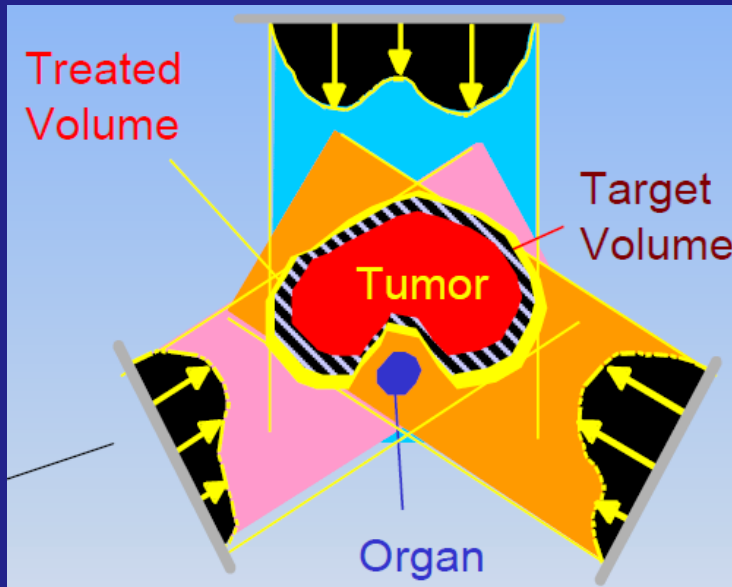


## Instituições com Sistemas de Terapia de Íons





# Tecnologia e Sistemas



O sistema terapêutico é projetado para operar como uma radioterapia convencional integrada a um sistema de posicionamento e imagem do paciente.

## Alta Tecnologia Embarcada



Acelerador de próton de 250 MeV;  
Compacto, com reduzido peso;  
Diâmetro de 1.8 m;  
Custo reduzido;  
Alta complexidade tecnológica;  
Supercondutor;  
Isocrônico ciclotron;  
Material TriNiobio-estanho (Nb<sub>3</sub>Sn)  
Alcance dos protons no tecido: 32 cm.  
Sistema de liberação do feixe de alta precisão;  
Feixe direto com varredura tipo feixe em lápis;  
Baixo consumo de potência.  
Campo magnético o dobro do convencional  
em ciclotrons e gantry.  
Medade do raio de curvatura;

**TriNiobium Core™**

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE	S/C/SC* MAX. ENERGY (MeV)	BEAM DIRECTIONS	START OF TREATMENT	TOTAL PATIENTS TREATED	DATE OF TOTAL
Poland	IFJ PAN, Krakow	p	C 60	1 horiz.	2011	39	Dec-13
Russia	ITEP, Moscow	p	S 250	1 horiz.	1969	4320	Dec-13
Russia	St.Petersburg	p	S 1000	1 horiz.	1975	1386	Dec-12
Russia	JINR 2, Dubna	p	C 200****	1 horiz.	1999	995	Dec-13
South Africa	NRF - iThemba Labs	p	C 200	1 horiz.	1993	521	Dec-13
South Korea	NCC, IIsan	p	C 230	2 gantries, 1 horiz.	2007	1158	Dec-13
Sweden	Uppsala	p	C 200	1 horiz.	1989	1356	Dec-13
Switzerland	PSI, Villigen	p	C 250	2 gantries*****, 1 horiz.	1984, 1996, 2013	7045	Dec-13
USA, CA.	Loma Linda	p	S 250	3 gantries, 1 horiz.	1990	17829	Dec-13
USA, CA.	UCSF	p	C 60	1 horiz.	1994	1621	Dec-13
USA, MA.	NPTC, MGH Boston	p	C 235	2 gantries***, 1 horiz.	2001	7345	Dec-13
USA, IN.	IU Health PTC, Bloomington	p	C 200	2 gantries***, 1 horiz.	2004	1927	Dec-13
USA, TX.	MD Anderson Cancer Center, Houston	p	S 250	3 gantries***, 1 horiz.	2006	4746	Dec-13
USA, FL.	UFPTI, Jacksonville	p	C 230	3 gantries, 1 horiz.	2006	5085	Dec-13
USA, OK.	ProCure PTC, Oklahoma City	p	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 deg.	2009	1364	Dec-13
USA, PA.	UPenn, Philadelphia	p	C 230	4 gantries, 1 horiz.	2010	1744	Dec-13
USA, IL.	CDH Proton Center, Warrenville	p	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 deg.	2010	1329	Dec-13
USA, VA.	HUPTI, Hampton	p	C 230	4 gantries, 1 horiz.	2010	767	Dec-13
USA, NY.	ProCure Proton Therapy Center, New Jersey	p	C 230	4 gantries	2012	512	Dec-13
USA, WA.	SCCA ProCure Proton Therapy Center, Seattle	p	C 230	4 gantries	2013	86	Dec-13
USA, MO.	S. Lee Kling PTC, Barnes Jewish Hospital, St. Louis	p	SC 250	1 gantry	2013	first patient	Dec-13
USA, TN.	Provision Center for Proton Therapy, Knoxville	p	C 230	3 gantries	2014	100	Aug-14
USA, CA.	Scripps Proton Therapy Center, San Diego	p	C 250	3 gantries, 2 horiz.	2014	first patient	Feb-14



\* S/C = Synchrotron (S) or Cyclotron (C) or SynchroCyclotron (SC) \*\* with beam scanning \*\*\* with spread beam and beam scanning \*\*\*\* degraded beam \*\*\*\*\* with beam scanning, Gantry 1 since 1996, Gantry 2 since 2013

PAIS	LOCAL	PART.	S/C/SC* ENERGIA	GANTRY	START OF TREATMENT	TOTAL PATIENTS	DATE OF TOTAL
Canada	TRIUMF, Vancouver	p	C 72	1 horiz.	1995	175	Dec-13
Czech R	PTC Czech r.s.o., Prague	p	C 230	3 gantries, 1 horiz.	2012	140	Dec-13
China	WPTC, Wanjie/Zibo	p	C 230	2 gantries, 1 horiz.	2004	1078	Dec-13
China	IMP-CAS, Lanzhou	C-ion	S 400/u	1 horiz.	2006	213	Dec-13
China	Fudan University CC, Shanghai	C-ion	S 430/u	3 horiz.	2014	36	Sep-14
England	Clatterbridge	p	C 62	1 horiz.	1989	2446	Dec-13
France	CAL, Nice	p	C165	1 horiz.	1991	4936	Dec-13
France	CPO, Orsay	p	S 250	1 gantry, 2 horiz.	1991	6432	Dec-13
Germany	HZB, Berlin	p	C 250	1 horiz.	1998	2312	Dec-13
Germany	RPTC, Munich	p	C 250	4 gantries, 1 horiz.	2009	1811	Dec-13
Germany	HIT, Heidelberg	p	S 250	2 horiz., 1 gantry**	2009, 2012	503	Dec-13
Germany	HIT, Heidelberg	C-ion	S 430/u	2 horiz., 1 gantry**	2009, 2012	1368	Dec-13
Germany	WPE, Essen	p	C 230	4 gantries***, 1 horiz.	2013	32	Dec-13
Italy	INFN-LNS, Catania	p	C 60	1 horiz.	2002	350	Dec-13
Italy	CNAO, Pavia	p	S 250	3 horiz., 1 vertical	2011	76	Dec-13
Italy	CNAO, Pavia	C-ion	S 480/u	3 horiz., 1 vertical	2012	105	Dec-13
Japan	HIMAC, Chiba	C-ion	S 800/u	horiz.***, vertical***	1994	8073	Dec-13
Japan	NCC, Kashiwa	p	C 235	2 gantries***	1998	1226	Mar-13
Japan	HIBMC, Hyogo	p	S 230	1 gantry	2001	4223	Dec-13
Japan	HIBMC,Hyogo	C-ion	S 320/u	horiz.,vertical	2002	1935	Dec-13
Japan	PMRC 2, Tsukuba	p	S 250	2 gantries	2001	2967	Dec-13
Japan	Shizuoka Cancer Center	p	S 235	3 gantries, 1 horiz.	2003	1590	Dec-13
Japan	STPTC, Koriyama-City	p	S 235	2 gantries, 1 horiz.	2008	2306	Dec-13
Japan	GHMC, Gunma	C-ion	S 400/u	3 horiz., 1 vertical	2010	985	Dec-13
Japan	MPTRC, Ibusuki	p	S 250	3 gantries	2011	919	Dec-13
Japan	Fukui Prefect.Hospital PTC, Fukui City	p	S 235	2 gantries, 1 horiz.	2011	428	Dec-13
Japan	Nagoya PTC, Nagoya City, Aichi	p	S 250	2 gantries, 1 horiz.	2013	199	Dec-13
Japan	SAGA-HIMAT, Tosu	C-ion	S 400/u	3 horiz., vertical, 45 deg.	2013	62	Dec-13



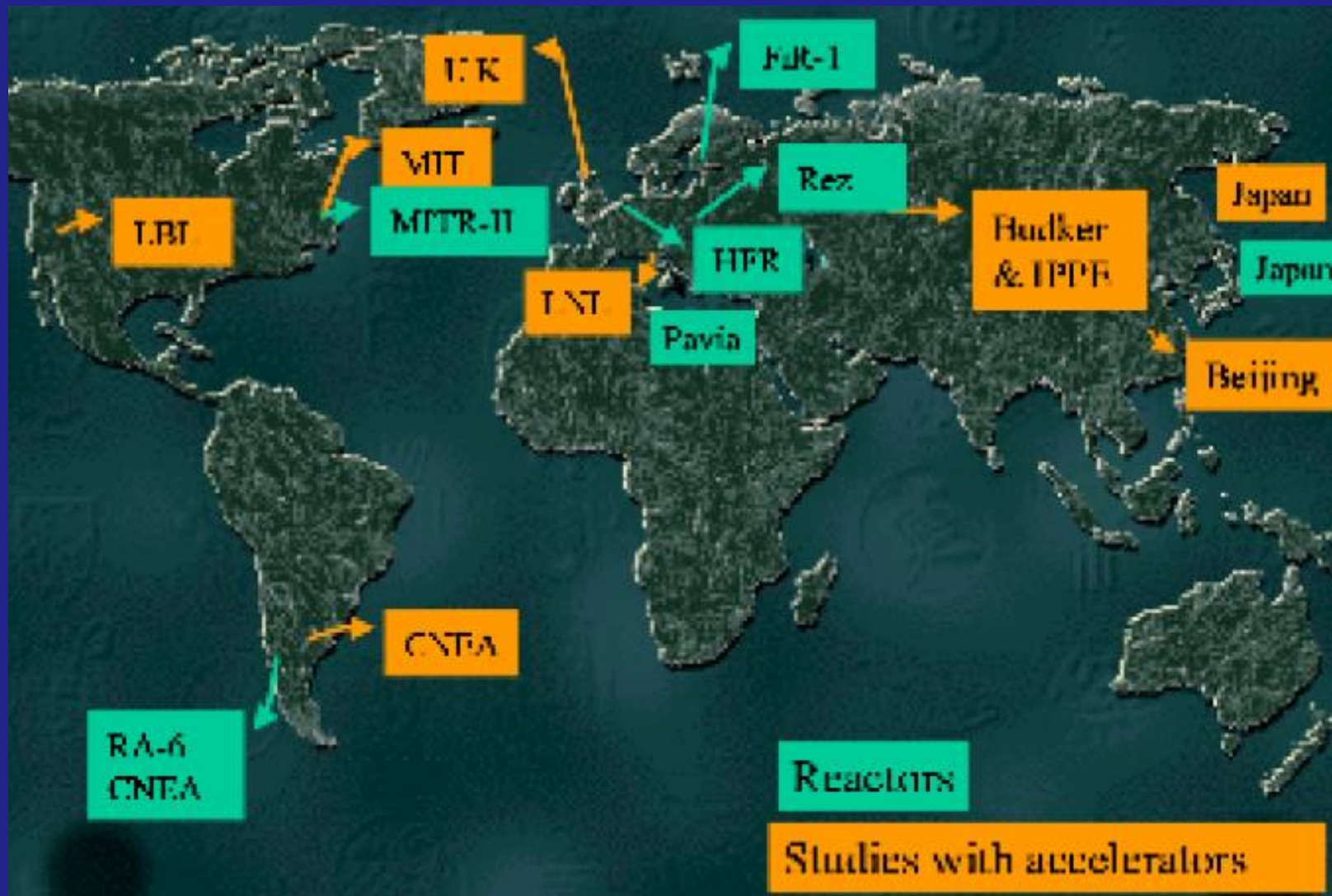


UFMG

*Terapia de Captura de  
Neutrons pelo Boro*



# Instalações para BNCT

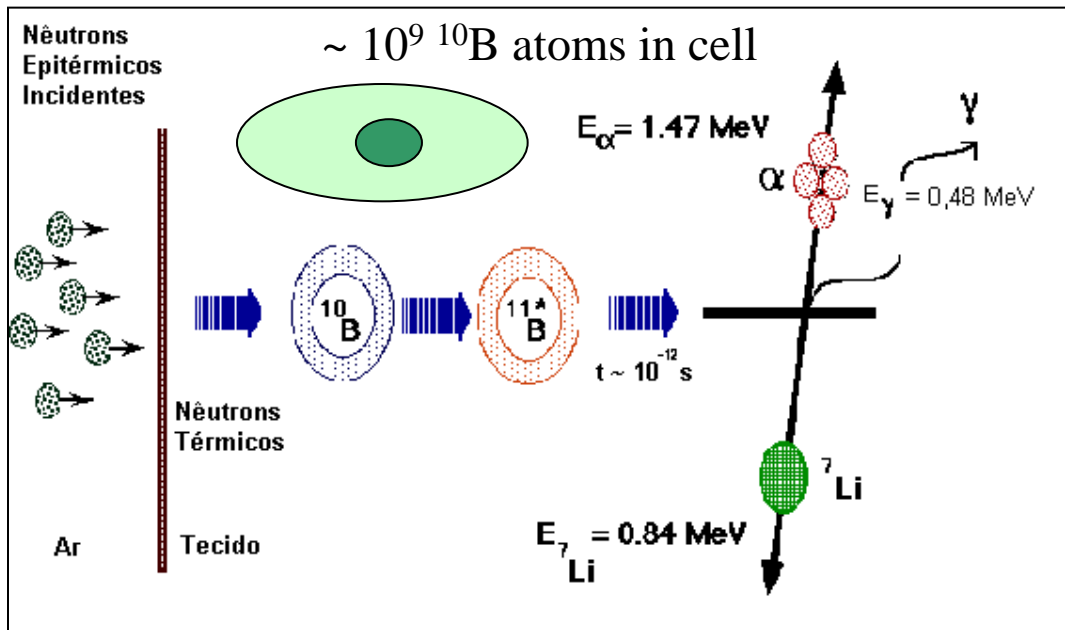
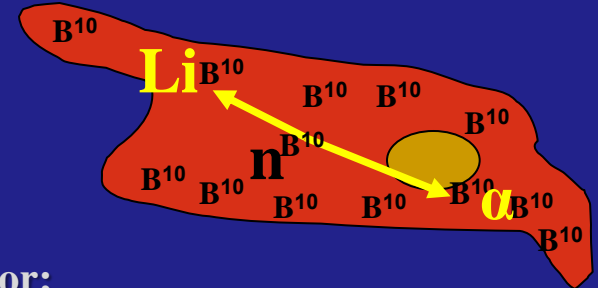




# Definição - BNCT

Técnica elegante e simples envolvendo:

- Concentração seletiva de composto borado, B-10, no tumor;
- Irradiação com nêutrons epitérmicos, de forma direcionada;
- Reações seletivas  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ , restritas ao tecido borado, preservando o tecido sadio.



**LET**

$$\alpha = 196 \text{ keV}/\mu\text{m}$$

$$^7\text{Li} = 162 \text{ keV}/\mu\text{m}$$

**Alcance intracelular**

$$\alpha = 8,8 \mu\text{m}$$

$$^7\text{Li} = 4,8 \mu\text{m}$$

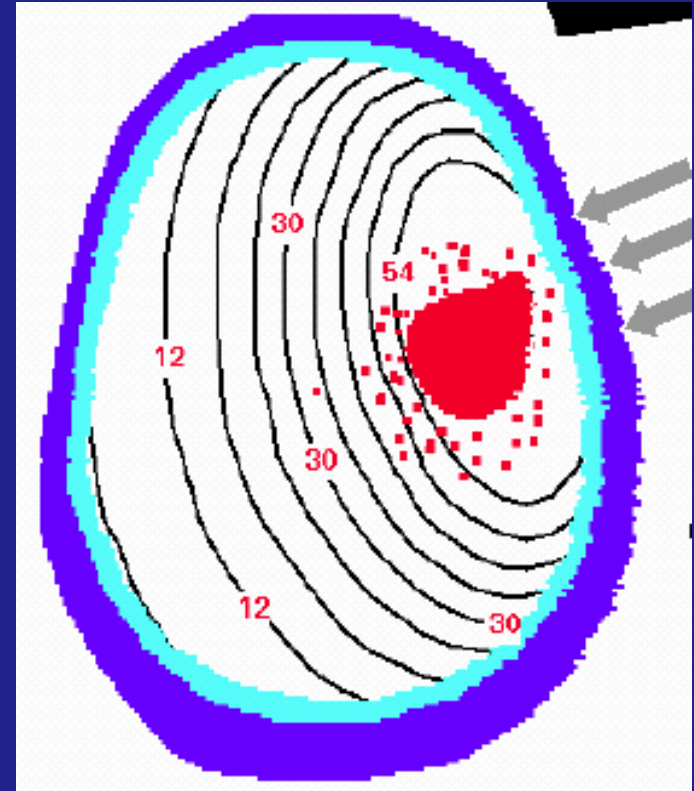
# BNCT

## Quais as principais questões a solucionar:

1. Qual a droga mágica que se concentra em células cancerosas, em alta razão diferencial das normais?
2. Os neutrons de baixa energia, requeridos para a reação, são pouco penetrantes no tecido. Como alcançar taxas de reação elevadas com o boro em profundidade?

# BNCT

- A natureza invasiva do glioblastoma torna os tratamentos convencionais imprecisos e falhos.
- BNCT tem o potencial de seletivamente eliminar infiltrações ocultas de células cancerosas.

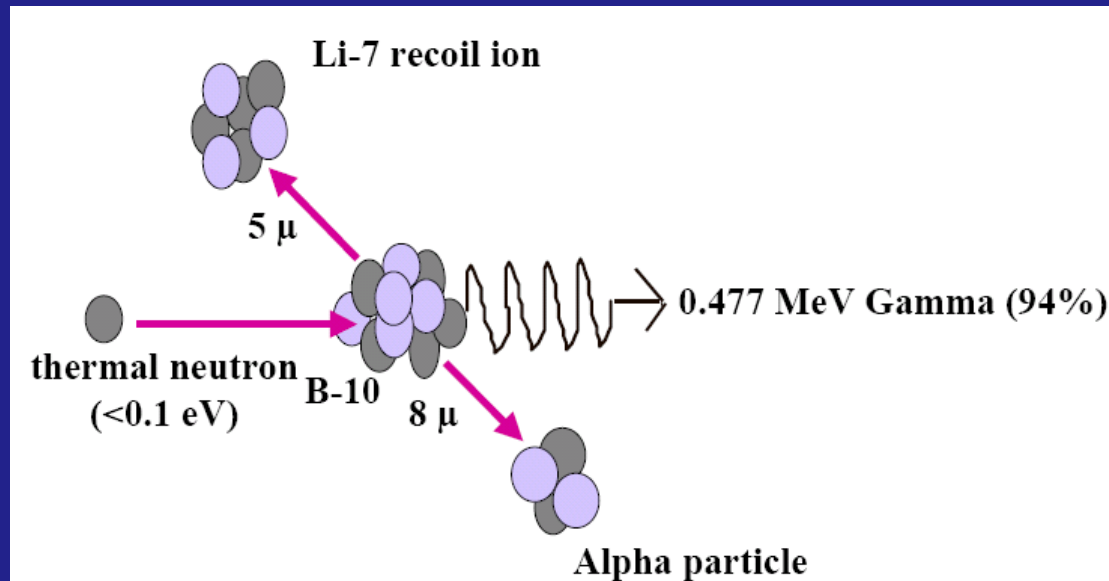


IAEA-TECDOC-12231



# Reações com o boro-10

- Em cada reação, energia cinética ref. a 2,33 MeV é liberada em LET de 196 e 162keV/ $\mu\text{m}$ .
- Seção de choque do boro = 3837 barns ( $\gg$  tecido)



# BNCT: neutron- $^{10}\text{B}$ reações

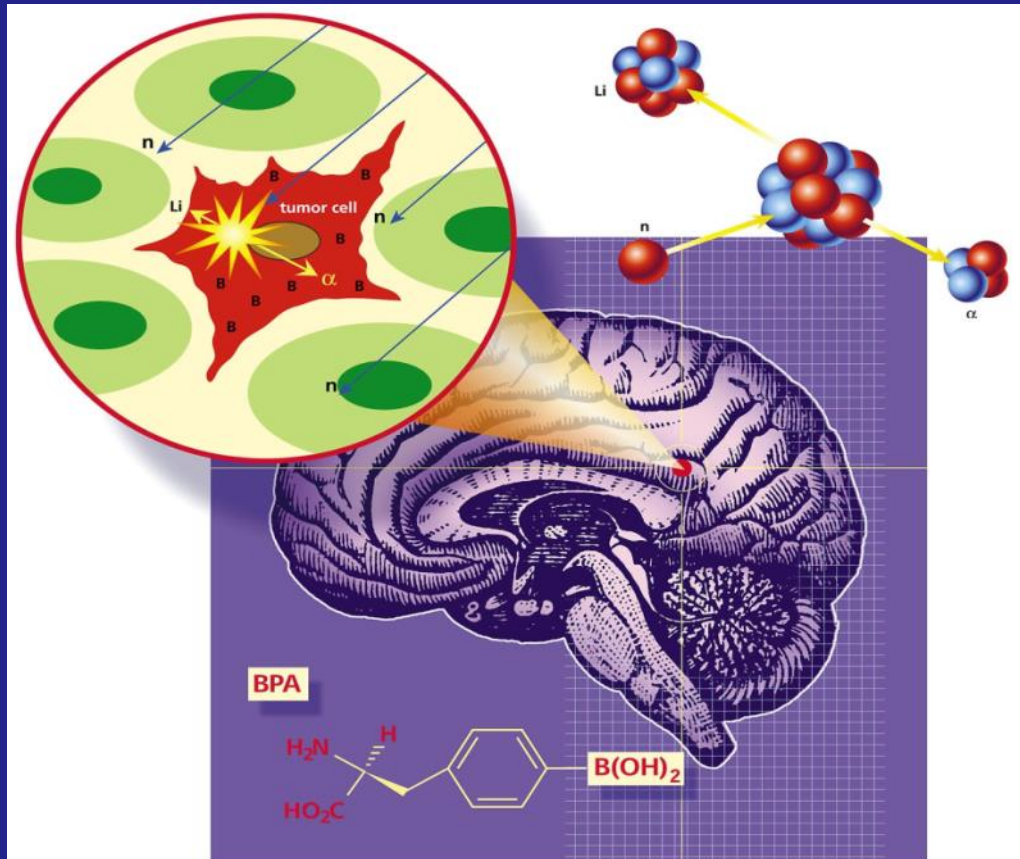
## BNCT para tratamento de tumores cerebrais



$^7\text{Li}$  e  $\alpha$  - range no tecido, 5 e 9  $\mu\text{m}$ , respectivamente.

Aplicado a neoplasias:

- tumores cerebrais invasivos,
- cabeça e pescoço,
- radioresistentes (melanoma),
- próximos a órgãos vitais, inresectáveis (glioblastoma)



adaptado de: XIX Symposium Neuroradiologicum, Bologna, October 4-9, 2010

## Alguma História -BNCT

- 1932: Descoberta do neutron por Chadwick.
- 1935: Taylor e Goldhaber descreve a reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)_7\text{Li}$  .
- 1936: Locher propõe BNCT como terapia do câncer, Pensilvania/USA.
- 1951: W. Sweet, Chefe neurocirurgia no HGM inicia tentativas clinicas BNCT.
- 1951-1960: BNL, MIT/USA (Borax).
- 1960-67: Japão (BSH).
- 1994-99:BNL/USA.
- 1996-99, 2002-2003: MIT/USA.
- 1998-2007: Tsukuba, Japão.
- 1998-2008: Tusushima, Japão.
- 2002-2006: Osaka, Japão.
- 1997-2002, 2004-2006: Essen, Alemanha (Petten, Holanda).
- 1999-2008: Helsink, Finlândia.
- 2000-2002: Praga, Czeck.
- 2001-2005: Studsvik, Suécia, 52 pacientes, Reator R2-0.



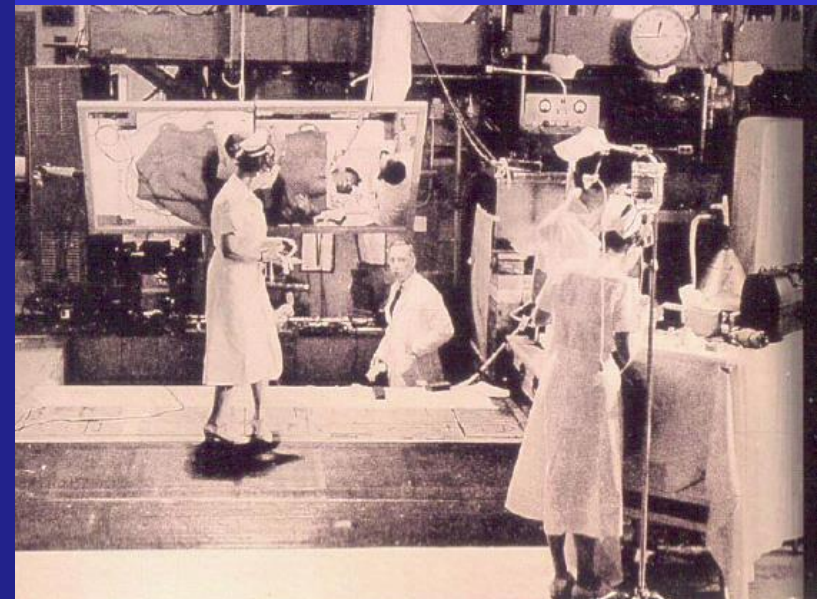
# Brookhaven National Laboratory



BGRR Clinical Trial: 1951-1959

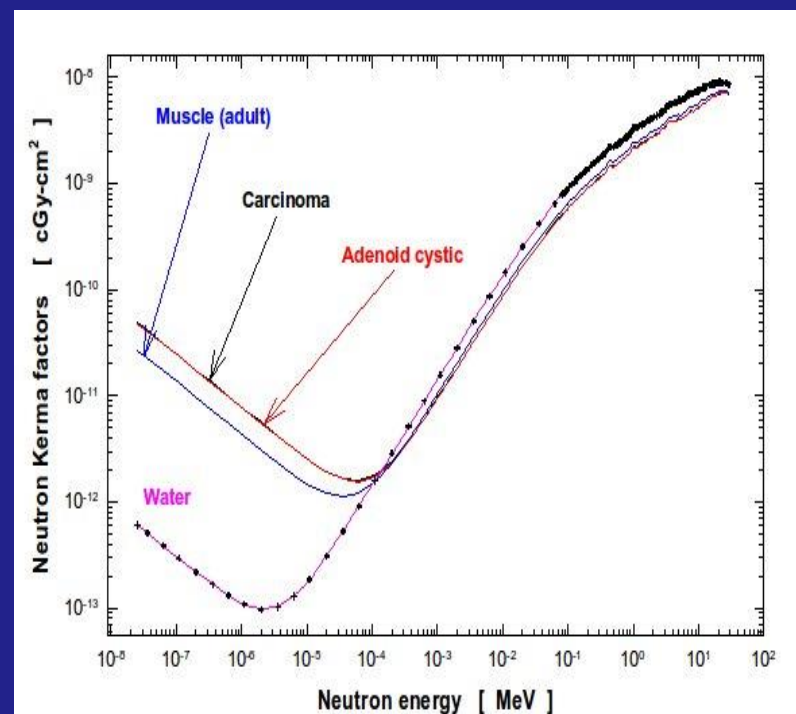


BNCT Clinical Trial: ~1953



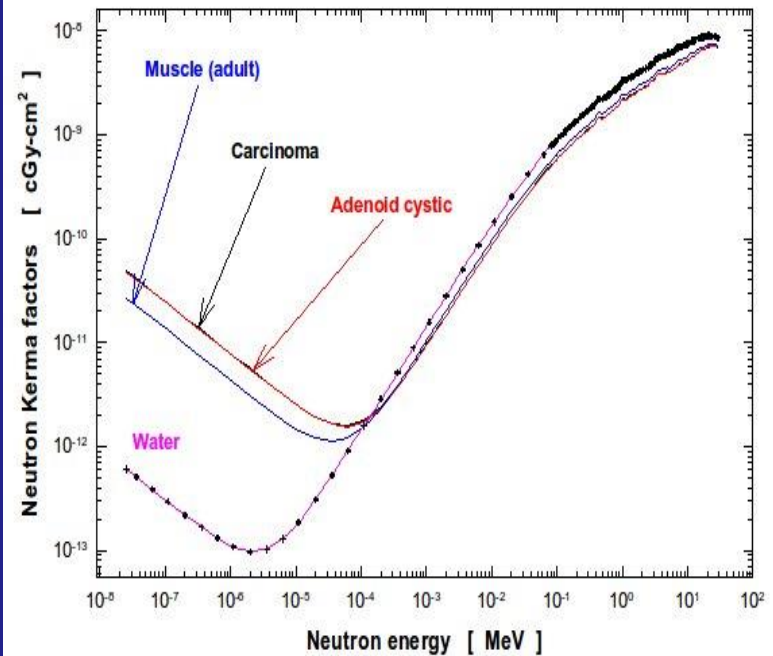
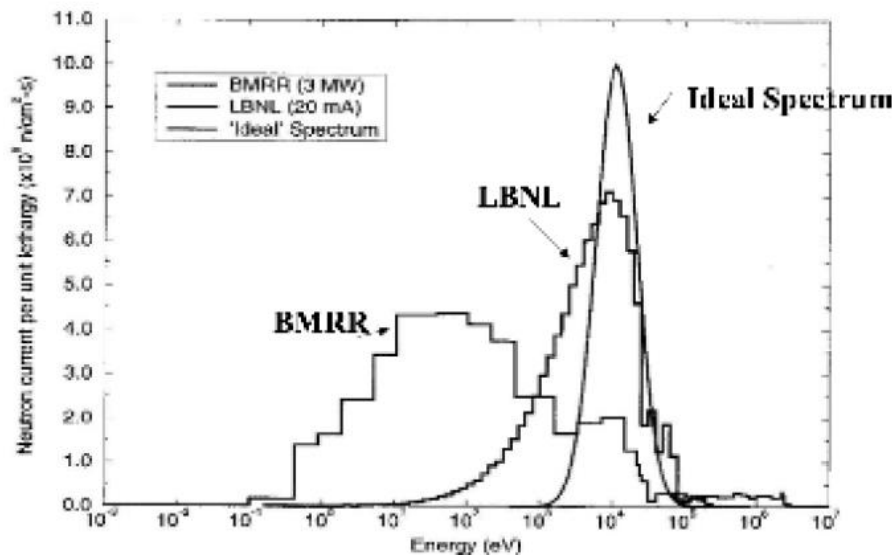
# Características Ideais do Espectro Neutrônico

- Térmico  $< 0,4$  eV
- Epitérmico:  $0,4$  eV –  $10$  keV.
- Penetração com baixa dose.
- Preservação da pele.



# Características Ideais do Espectro Neutrônico

**Ideal epithermal neutron spectrum** Wheeler et al., Med.Phys. 26(1999)1237.





# Componentes de dose de BNCT

- **Dose de boro** - dos produtos da reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  ;
- **Dose gama (2)** – da contaminação do feixe e das reações de captura de neutrons :  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$  ;
- **Dose nitrogênio** –dos produtos da reação  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  ;
- **Dose de neutrons rápidos**– de neutrons de recuo (principalmente prótons).

# Dose equivalente-fóton

- IAEA Workshop (6/99) recomenda que doses de BNCT sejam expressas mediadas por fator de ponderação,  $D_w$ , em unidades de Gy, a partir de:

$$D_w = w_b \cdot D_b + w_g \cdot D_g + w_n \cdot D_n + w_p \cdot D_p$$

- O fator de ponderação é definido como RBE ou CBE.
- As doses são expressas em Gy-Eq ou Gy-RBE

# Perfil dose-profundidade (componentes de dose)

Reator de potência MITR-II M-67

Reator de potência BMRR, 3MW

## MITR-II M-67 Beam

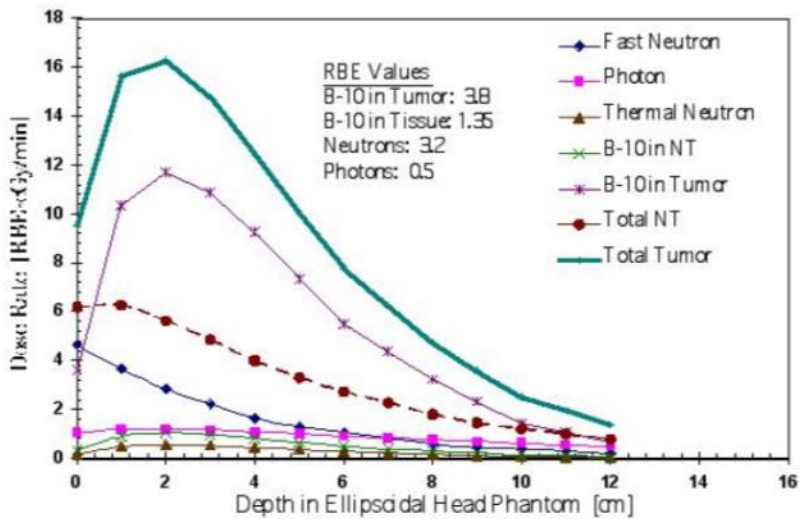
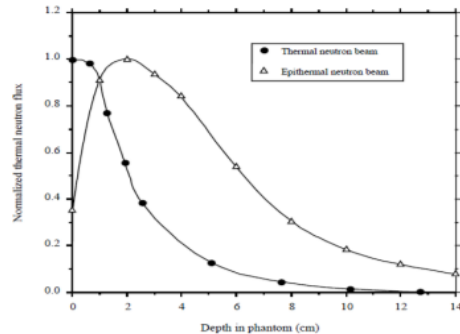
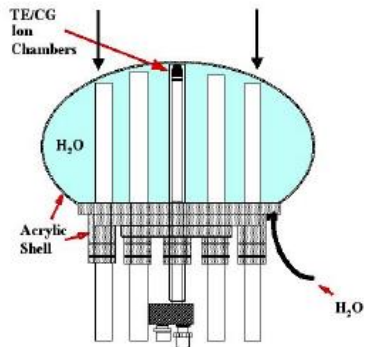
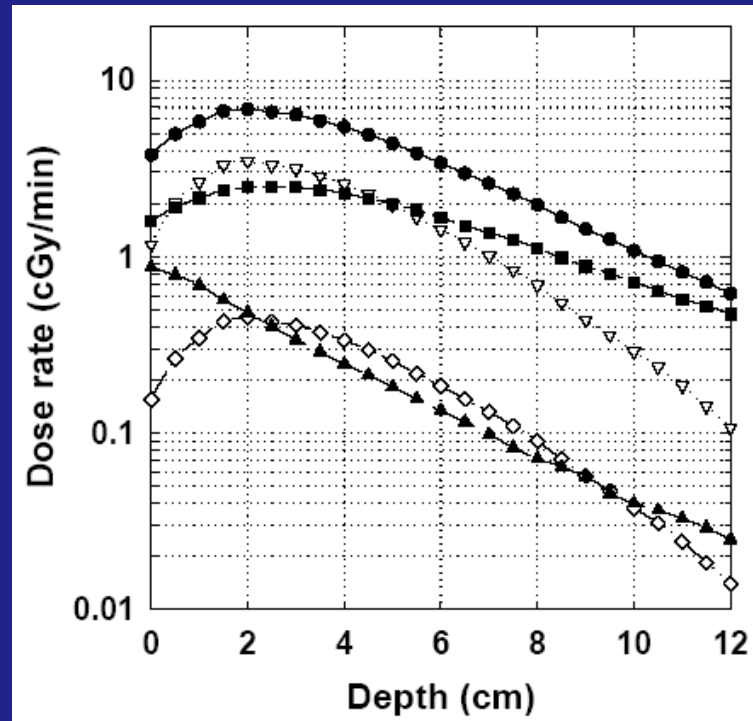


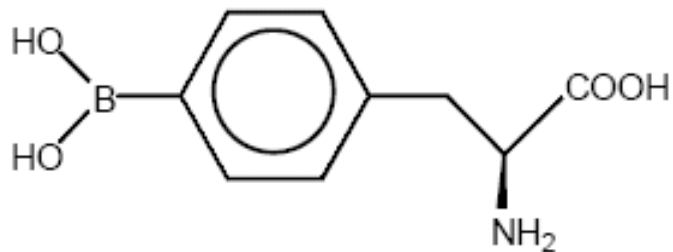
Fig. 2. Weighted depth dose curves showing the various components.



- total dose
- ▽ boron capture (13  $\mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ )
- gamma
- ♦ fast neutrons
- ◇ nitrogen capture

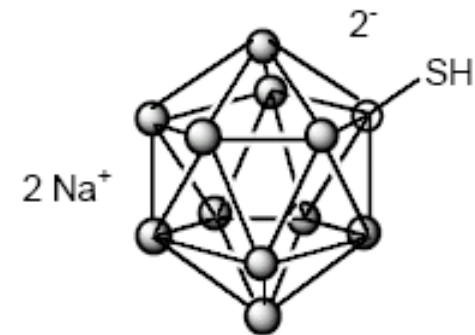


# Agentes carreadores de Boro.



**L-BPA**

(*p*-borono-L-phenylalanine)



○ = B  
● = BH

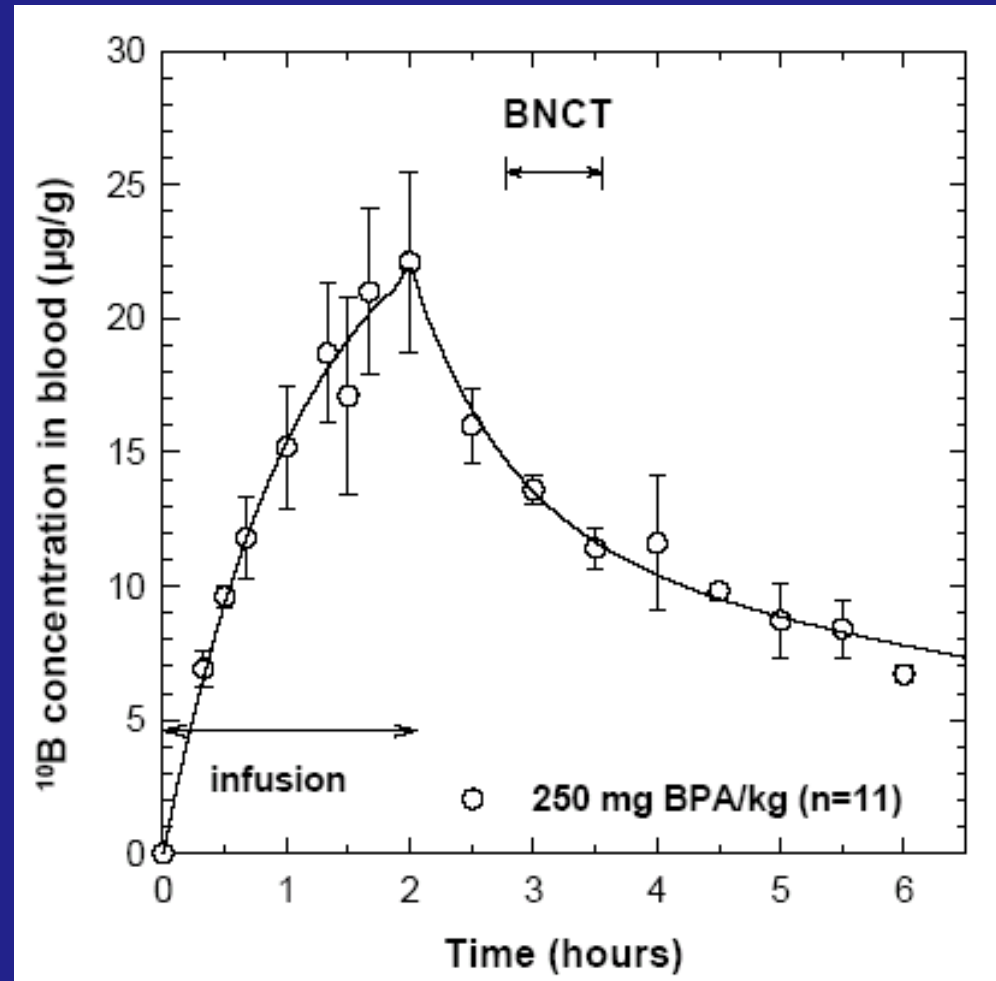
**BSH**

(Na<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>SH)

Concentração de BPA no tumor é 3,5 a 4 vezes maior do que no sangue e cérebro.

# BNCT: Procedimentos em humanos

- 3-4 semanas após cirurgia.
- BNCT aplicado em uma única seção.
- 2h infusão de BPA (MIT, BNL), 6h (Suécia).
- BNCT inicia ~ 45 min. depois da infusão.



# BNCT: Treatment Planning Systems – TPS

*BNCT\_rtp* (INEL)

*SERA*<sup>1</sup> (INEL)

*NCTPlan*<sup>2</sup> (MIT)

*JCDS*<sup>3</sup> (Japão)

*BDTPS* (PET-based TPS)

<sup>1</sup> Nigg D.W. et al., SERA, An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT, *Trans. Am. Nucl. Soc.*, 1999; 80:66-68

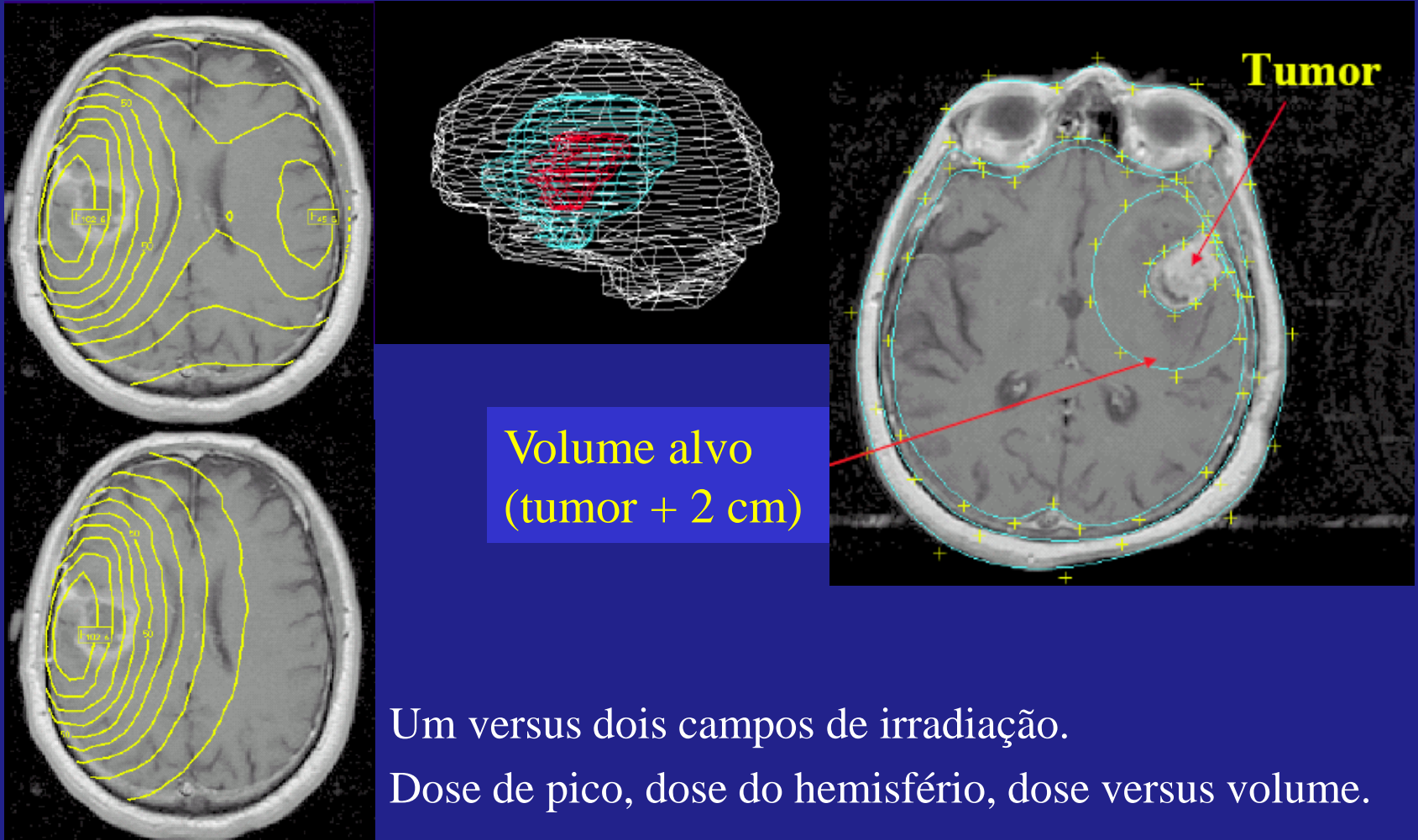
<sup>2</sup> Zamenhof R. et al, Monte Carlo-based treatment planning for boron neutron capture therapy using custom-designed models automatically generated from CT data, *Int.J. of Rad. Onc. Biol. Phys.*, 1996; 35(2): 383-397

<sup>3</sup> Kumada et al., Development of the JAERI Computational Dosimetry System (JCDS) for boron neutron capture therapy, JAERI-TECH 2003-002

<sup>4</sup> Daquino G.G., PET-based approach to treatment planning systems: an improvement toward successful boron neutron capture therapy (BNCT), EUR 29678 EN, ISBN 9289455071

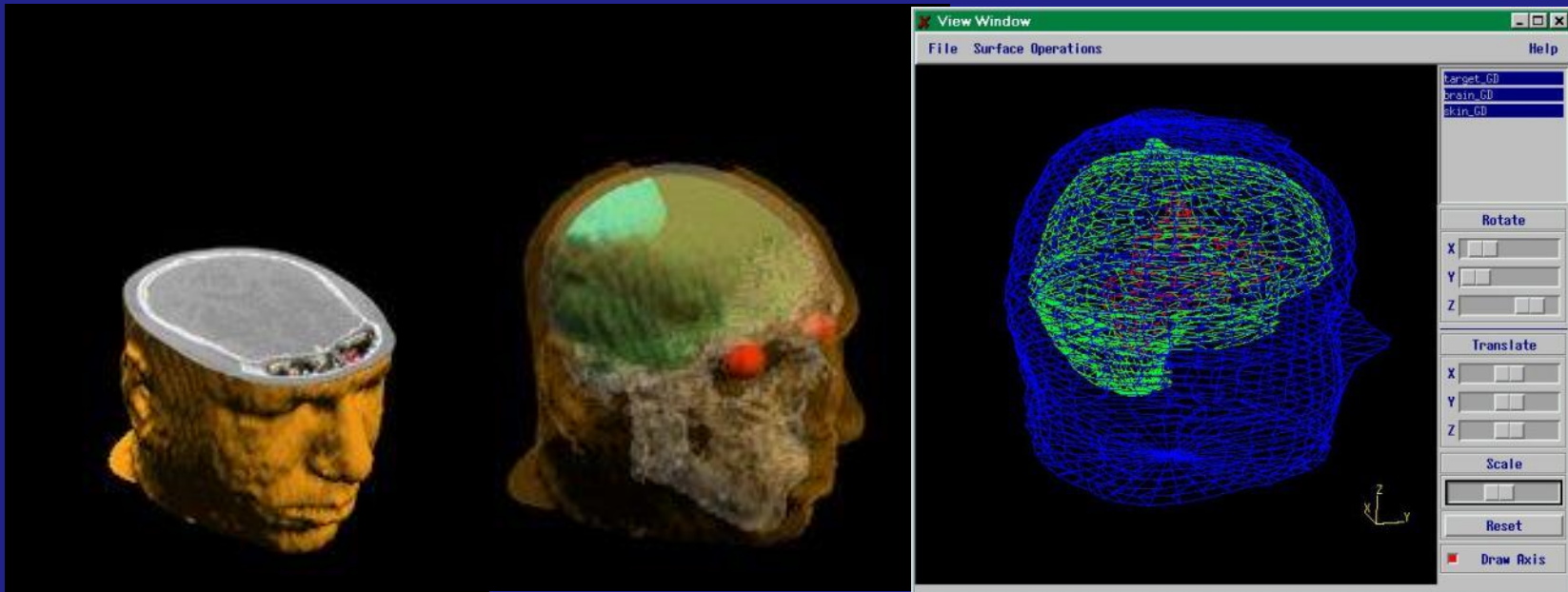


# TPS baseado em Monte-Carlo



Um versus dois campos de irradiação.  
Dose de pico, dose do hemisfério, dose versus volume.

# Modulo Tridimensional



Clara identificação de ROIS e RV

Adaptado de ref.1,2,3,4

Regioes Vitais: olhos, orelha interna, nervo otico, vasos talamus, glandulas salivares.

# Instalações Atuais

## Neoplasias tratadas por BNCT

### Feixe Epithermico

#### Tumor Cerebral

- Fir-1 Espoo Helsinki, Finlandia;
- Instituto de Tecnologia de Massachusetts;
- Laboratorio Nacional de Brookhaven;
- Studsvik, Suécia;
- Reator de alto fluxo, Petten, Holanda;

#### Tumores de cabeça e pescoço

- Universidade de Kyoto, Reator de Pesquisa, Japão

### Feixe Térmicos

#### Melanoma

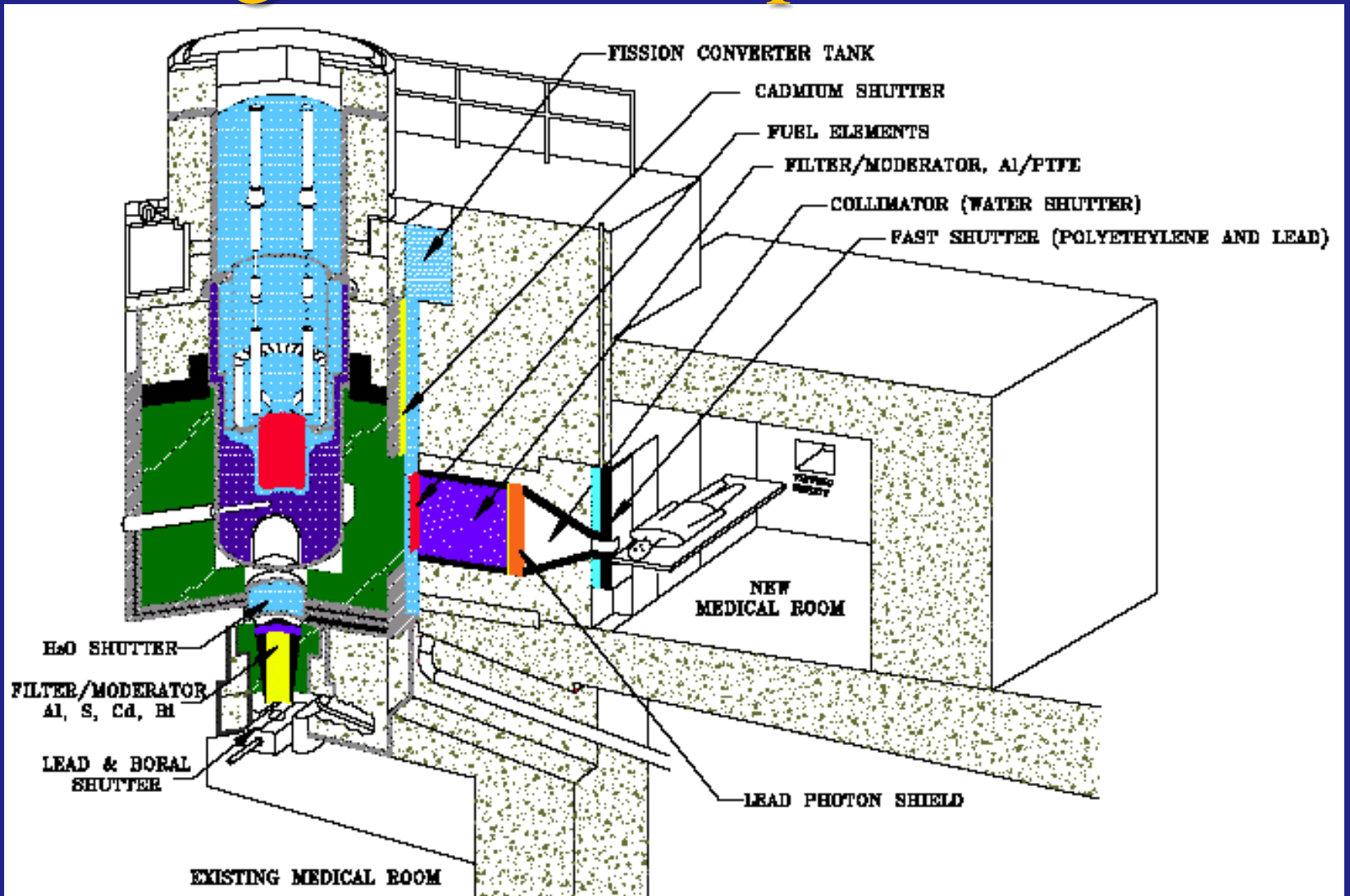
- Instituto Tecnológico de Massachusetts
- Reator RA-6 de Bariloche Centro Atómico de Buenos Aires, Argentina

#### Fígado explantado

- Reator Triga Mark II, Pavia, Italy



# Alguns reatores para BNCT



*MITR-II – Sala de BNCT com feixe epitérmico e térmico*



Figura 2 - Núcleo do reator IEA-RI com o efeito Cerenkov, efeito provocado pela passagem em meio à água das partículas beta liberadas pela reação nuclear em cadeia impressiona visitantes que vêm conhecer a instalação. Imagem obtida em [http://www.Ipen.br/scs/orbita/2001\\_03\\_04/reator.htm](http://www.Ipen.br/scs/orbita/2001_03_04/reator.htm)

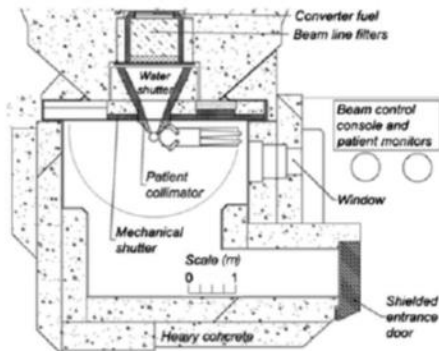


Fig. 3. A cross-sectional plan view is shown of the medical irradiation room for the fission converter based, FCB, epithermal neutron irradiation facility at the MITR. The medical room and the final patient collimator, extending into the irradiation room, allow easy patient positioning for beam placement on any part of the body.

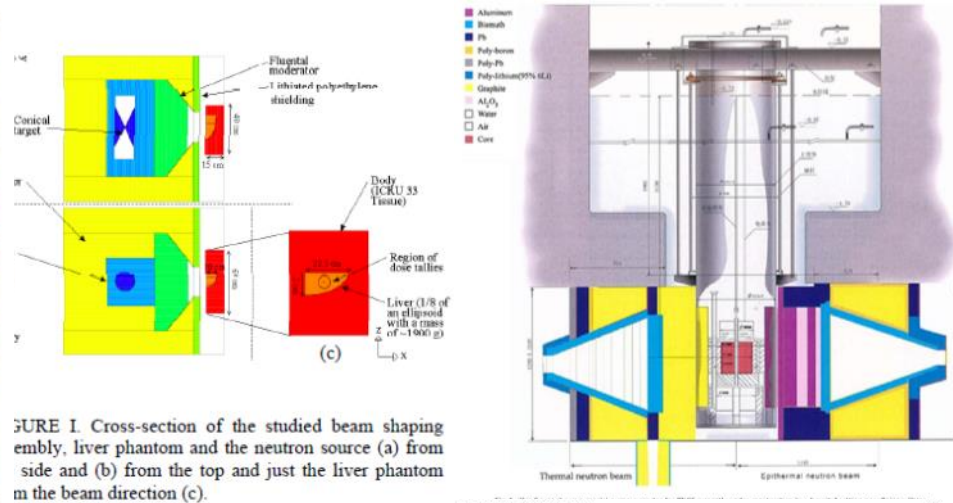
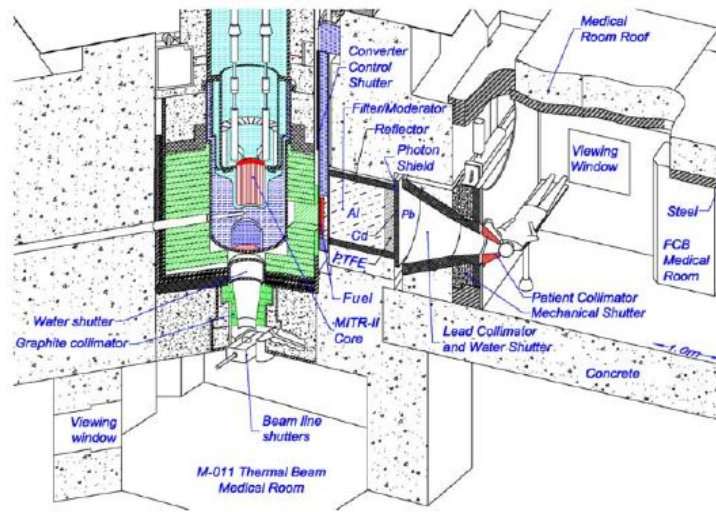


FIGURE I. Cross-section of the studied beam shaping assembly, liver phantom and the neutron source (a) from side and (b) from the top and just the liver phantom in the beam direction (c).

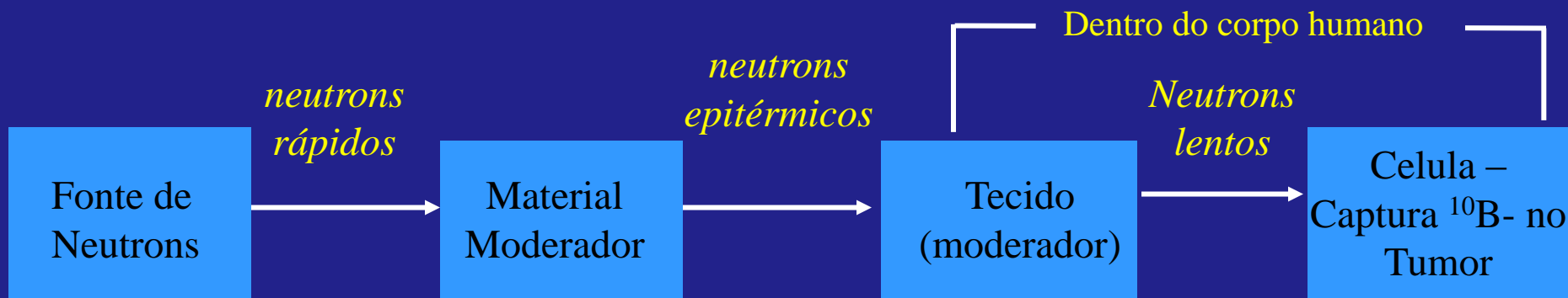
types 67 (2009) S7-S11

S9



3D perspective view of the MIT Research Reactor showing the medical irradiation facilities. The thermal neutron facility is vertically oriented and the fission converter based epithermal neutron irradiation facility uses a horizontal beam on the right hand side of the reactor.

# Fonte de Neutrons



- Feixes de Nêutrons Epitérmicos (0.4 eV - 10 keV) são disponibilizados por reatores nucleares.
- Os nêutrons epitérmicos perdem energia no corpo do paciente e são capturados pelo Boro quando termalizados.
- Aceleradores de partículas carregadas, geradores de neutrons compactos, associados a Hospitais ( Projeto PhoNeS, INFN) estão em desenvolvimento.



# Experiências Clínicas em BNCT



# Experiências Clínicas em BNCT: Japão

BNCT clinical trials in Japan using epithermal or mixed thermal & epithermal neutron beams for patients with brain tumors

Medical institution	Neutron source	Treatment dates	Tumor type & No. of patients <sup>a</sup>	Boron compound & treatment <sup>b</sup>	Clinical outcome	Ref.
University of Tsukuba, Tsukuba City, Ibaraki, Japan	JRR-4, Japan Atomic Energy Agency, Tokai, Ibaraki, Japan	1999-2002	5 GBM	BSH 100 mg/kg in 1–1.5 h	MeST: 23.2 mos. (GBM)	[96]
			4 AA	IO-BNCT	MeST: 25.9 mos. (AA)	
		1998-2007	7 GBM	BSH 5 g in 1 h, IO-BNCT	MeST: 23.3 mos. 2 y OS: 43%	[97]
		1998-2007	8 GBM	BSH 5 g in 1 h & BPA 250 mg/kg in 1 h BNCT + XRT	MeST: 27.1 mos. 2 y OS: 63%	[97]
University of Tokushima, Tokushima, Japan	JRR-4 or KURR (Kyoto University Research Reactor, Osaka, Japan)	1998-2000	6 GBM	BSH 64.9-178.6 mg/kg IO-BNCT	MeST: 15.5 mos. 2 y OS: 0%	[98-100]
		2001-2004	11 GBM	BSH 64.9-178.6 mg/kg IO-BNCT	MeST: 19.5 mos. 2 y OS: 27%	[98-100]
		2005-2008	6 GBM	BSH 100 mg/kg & BPA 250 mg/kg BNCT + XRT	MeST: 26.2 mos. 2 y OS: 50%	[98-100]
Osaka Medical College, Osaka, Japan	KURR	2002-2003	10 GBM	BSH 5 g & BPA 250 mg/kg in 1 h	MeST: 14.5 mos. 2 y OS: 20%	[101,102]
		2003-2006	11 GBM	BSH 5 g & BPA 700 mg/kg in 6 h BNCT + XRT	MeST: 23.5 mos. 2 y OS: 27.3%	[102]
		2002-2007	19 Rgbm, 2 rAA, 1 rAOA	BSH 100 mg/kg & BPA 250 mg/kg in 1 h or	MeST: 10.8 mos. post BNCT	[103]
		2005-2006	7 rMRM	BSH 100 mg/kg & BPA 700 mg/kg in 6 h BSH 0–5 g BPA 500–700 mg/kg in 3–4 h	2 y OS: 14% RI: 100%	[104,105]

<sup>a</sup>Including other disease sites and patients treated off-protocol, the total number of patients treated at some reactors is much greater than reported here, for FIR-1, ~260, for KURR, >107, and for JRR-4, >200 patients. <sup>b</sup>Treatment is indicated only in cases when it is not solely external beam BNCT. Abbreviations: *r* recurrent, *GBM* glioblastoma multiforme, *IC MM* intracranial metastatic melanoma, *AA* anaplastic astrocytoma, *MMng* malignant meningioma, *MC* mesenchymal chondrosarcoma, *AOA* anaplastic oligoastrocytoma, *MRM* meningioma related malignancy, *IO-BNCT* intraoperative BNCT, *XRT* external beam radiation therapy (photons), *MeST* median survival time, *2 y OS* 2 year overall survival, *RI* radiographic improvement, *NA* not available. Barth *et al.* *Radiation Oncology* 2012 7:146 doi:10.1186/1748-717X-7-146

# Experiências Clínicas na Europa e EUA

BNCT clinical trials in the United States and Europe using epithermal neutron beams for patients with brain tumors

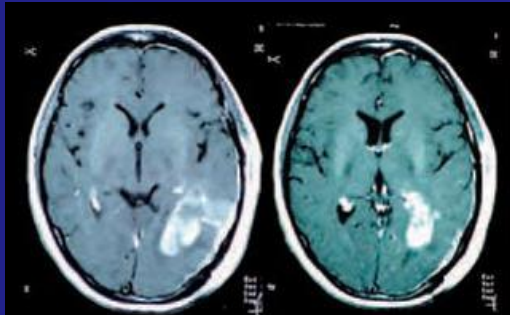
Medical institution	Neutron source	Treatment dates	Tumor type & No. of patients <sup>a</sup>	Boron compound & treatment <sup>b</sup>	Clinical outcome <sup>c</sup>	Ref.
Brookhaven National Laboratory, Upton, NY, USA	Brookhaven Medical Research Reactor, BNL, Upton, NY, USA	1994-1999	GBM 53	BPA 250–330 mg/kg in 2 h	MeST: 12.8 mos. 2 y OS: 9.4%	[53,79,80,82]
Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA	MIT Research Reactor, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA	1996-1999	20 GBM, 2ICMM	BPA 250–350 mg/kg in 1.5 h	MeST: 11.1 mos (n = 18) 2 y OS: 12%	[53,59,81]
		2002-2003	6 GBM	BPA 14 g/m <sup>2</sup> in 1.5 h	NA	[61]
Universitätsklinikum Essen, Essen Germany	High Flux Reactor, JRC Petten, The Netherlands	1997-2002	26 GBM	BSH 100 mg/kg in 1.7 h	MeST: 10.4-13.2 mos.	[83,84]
		2004-2006	4 IC MM (>20 IC mets ea.)	BPA 14 g/m <sup>2</sup> in 1.5 h	OS: < 3 mos.	[85]
Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland	FiR-1, VTT Technical Research Centre, Espoo, Finland	1999-2001	30 GBM	BPA 290–500 mg/kg in 2 h	MeST: 11.0-21.9 mos.	[86,87]
		2001-2008	20 rGBM	BPA 290–450 mg/kg in 2 h	MeST: 7 mos. post BNCT	[88]
			2 rAA		1yOS: 36%,2yOS: 0%	
Faculty Hospital of Charles University, Prague, Czech Republic	LVR-15 Reactor, Nuclear Research Institute Rez, Czech Republic	2000-2002	5 GBM	BSH 100 mg/kg in 1 h	NA	[89]
Nyköping Hospital, Nyköping, Sweden	R2-0 Reactor, Studsvik Medical, Nyköping, Sweden	2001-2003	29 GBM	BPA 900 mg/kg in 6 h	MeST: 17.7 mos. 2 y OS: 14%	[90-93]
		2003-2004	1 rMMng 1rMC	BPA 900 mg/kg in 6 h	OS: 32, 26+ mos. post BNCT	[94]
		2001-2005	12 rGBM	BPA 900 mg/kg in 6 h	MeST: 8.7 mos. post BNCT	[95]

<sup>a</sup>Including other disease sites and patients treated off-protocol, the total number of patients treated at some reactors is much greater than reported here, for FiR-1, ~260, for KURR, >107, and for JRR-4, >200 patients. <sup>b</sup>Treatment is indicated only in cases when it is not solely external beam BNCT. <sup>c</sup>A range of survival is given in some cases to summarize survival reported for different cohorts. Abbreviations: *r* recurrent, *GBM* glioblastoma multiforme, *IC MM* intracranial metastatic melanoma, *AA* anaplastic astrocytoma, *MMng* malignant meningioma, *MC* mesenchymal chondrosarcoma, *AOA* anaplastic oligoastrocytoma, *MRM* meningioma related malignancy, *IO-BNCT* intraoperative BNCT, *XRT* external beam radiation therapy (photons), *MeST* median survival time, *2 y OS* 2 year overall survival, *RI* radiographic improvement, *NA* not available. Barth *et al.* Barth *et al. Radiation Oncology* 2012 **7**:146 doi:10.1186/1748-717X-7-146

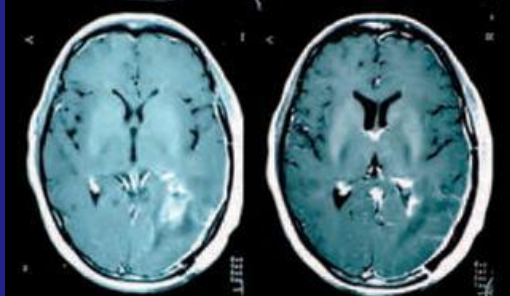


## Redução do tumor pós BNCT

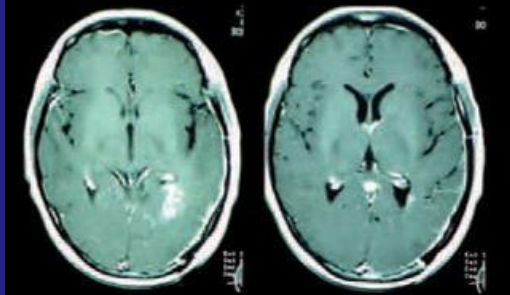
A



B



C



### Tumor Primário tratado com BNCT

A. Imagens antes de BNCT

B. Efeitos iniciais da terapia em 1 semana.

C. Imagens revelam melhorias, no acompanhamento do paciente.

From: S.I. Miyatake, et al. *J. Neurosurg.* 103: 1000-1009, 2005

# Típico tratamento de BNCT na Suécia

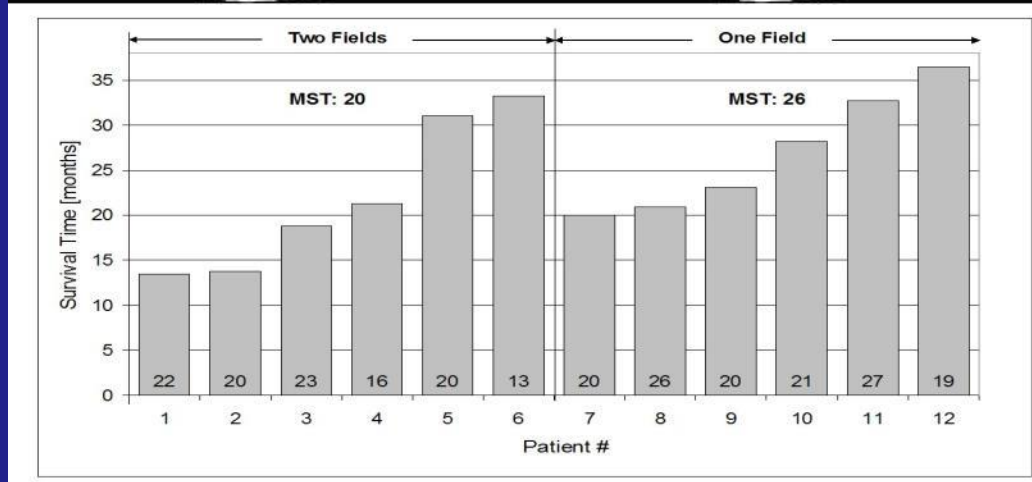
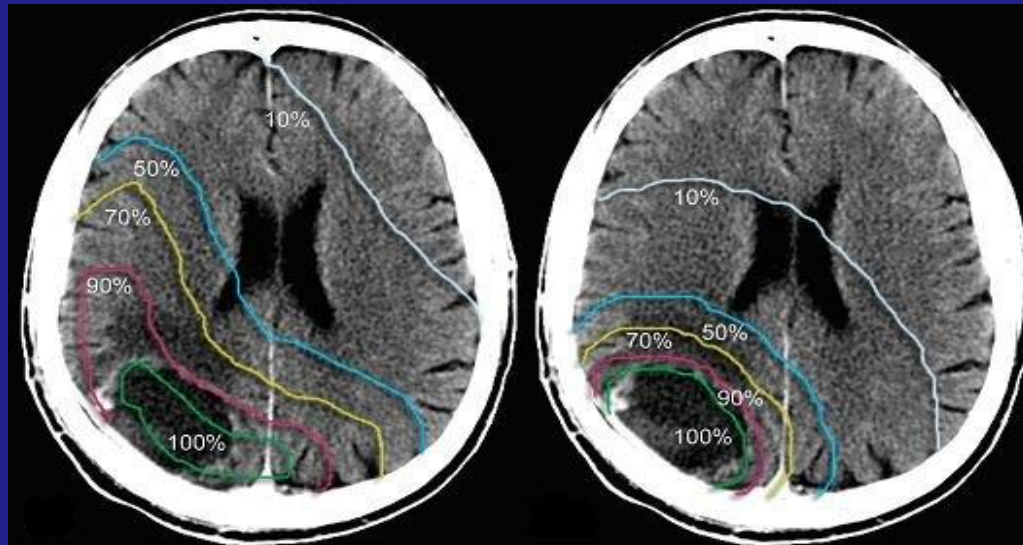
- 1 Dia: Imagem CT e marcadores faciais, planejamento do tratamento.**
- 2 Dia: Infusão de BPA, posicionamento e irradiação.**
- 3 Dia: Imagens MRI e liberado do hospital.**



Adaptado de: XIX Symposium  
Neuroradiologicum, Bologna, October 4 9, 2010

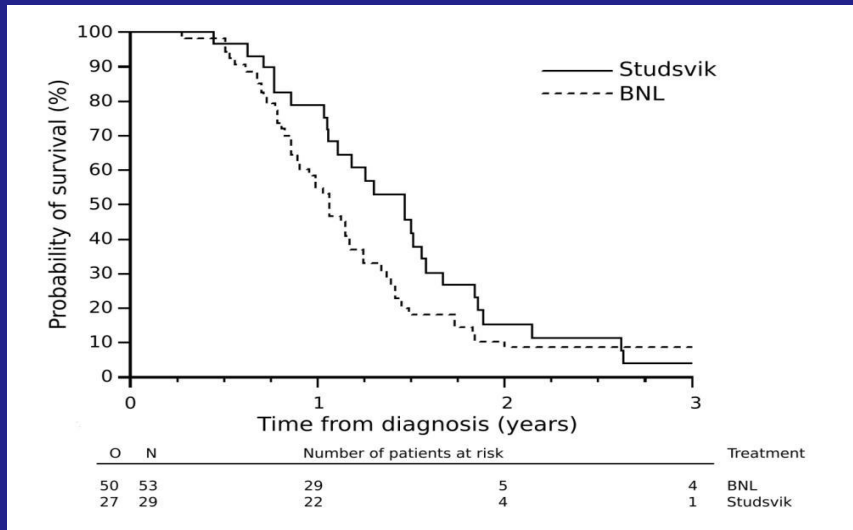
# BNCT em recorrente GBM em Studsvik:

## Tempo de Sobrevida pós diagnóstico





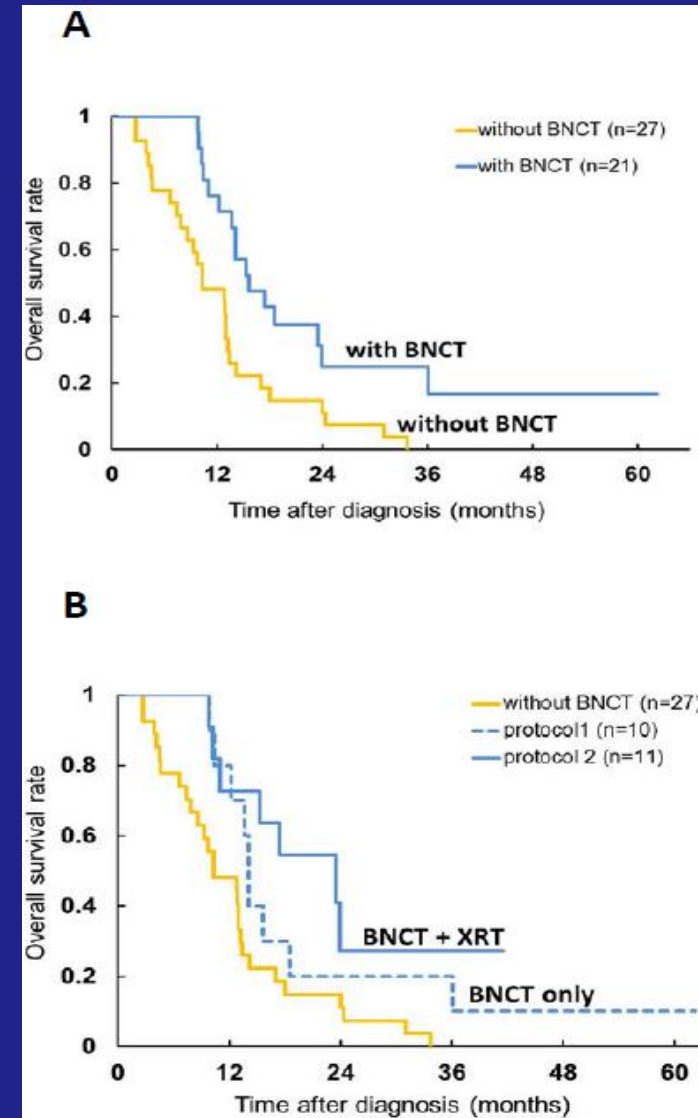
# Kaplan-Meier plots: Sobrevivência Geral



Adaptado de: XIX Symposium Neuroradiologicum, Bologna, October 4-9, 2010

**A.** Kaplan-Meier estimates of overall survival for all newly diagnosed glioblastoma (WHO grade 4, n = 21). The median survival time of boron neutron capture therapy (BNCT) group (blue line) is 15.6 months. There is statistical significance between both group Log-rank test (p = 0.0035). **B.** Kaplan-Meier estimates of overall survival for all newly diagnosed glioblastoma (protocol 1 and 2). External beam X-ray irradiation (XRT) boost after boron neutron capture therapy (BNCT) was carried for the latter 11 cases. This improved the median survival time **to 23.5 months** (from 14.1 months for BNCT only, protocol 1, dotted line in blue).

Barth *et al. Radiation Oncology* 2012 7:146 doi:10.11





UFMG

*Investigações no NRI*

# Sementes Biodegradáveis e Biocompatíveis Radioativas para Implantes Oncológicos

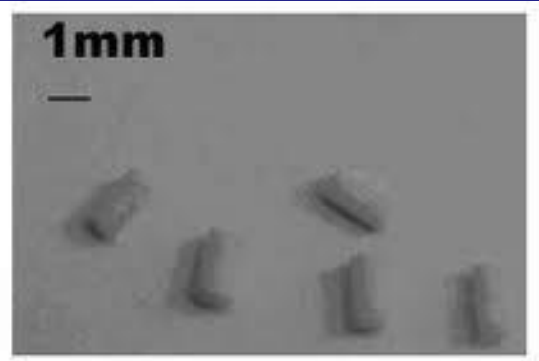


Figure 2 - Seeds with holmium after synthesis by sol-gel route.

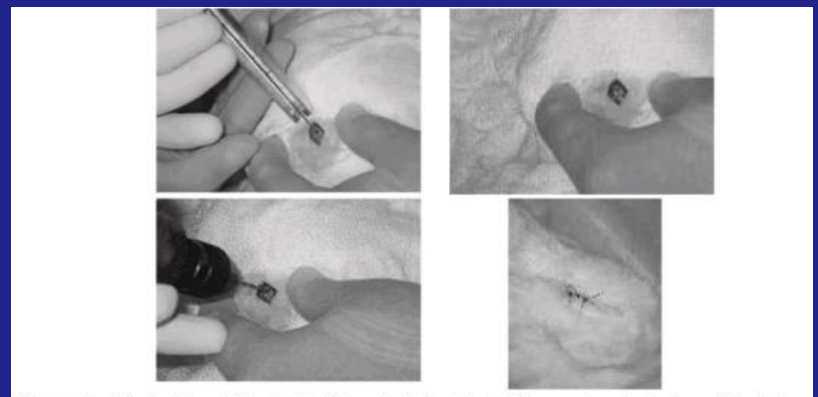
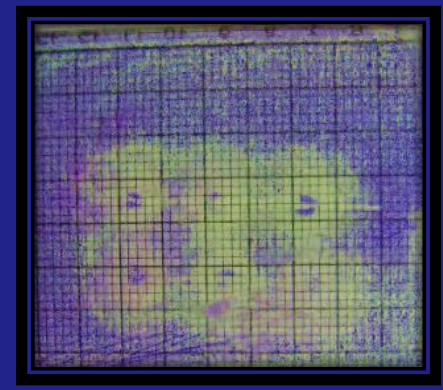
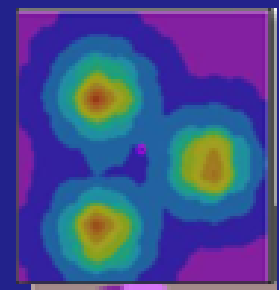


Figure 2 - Perforation of the skull of the rabbit, implant of the seeds and closing with stitches.

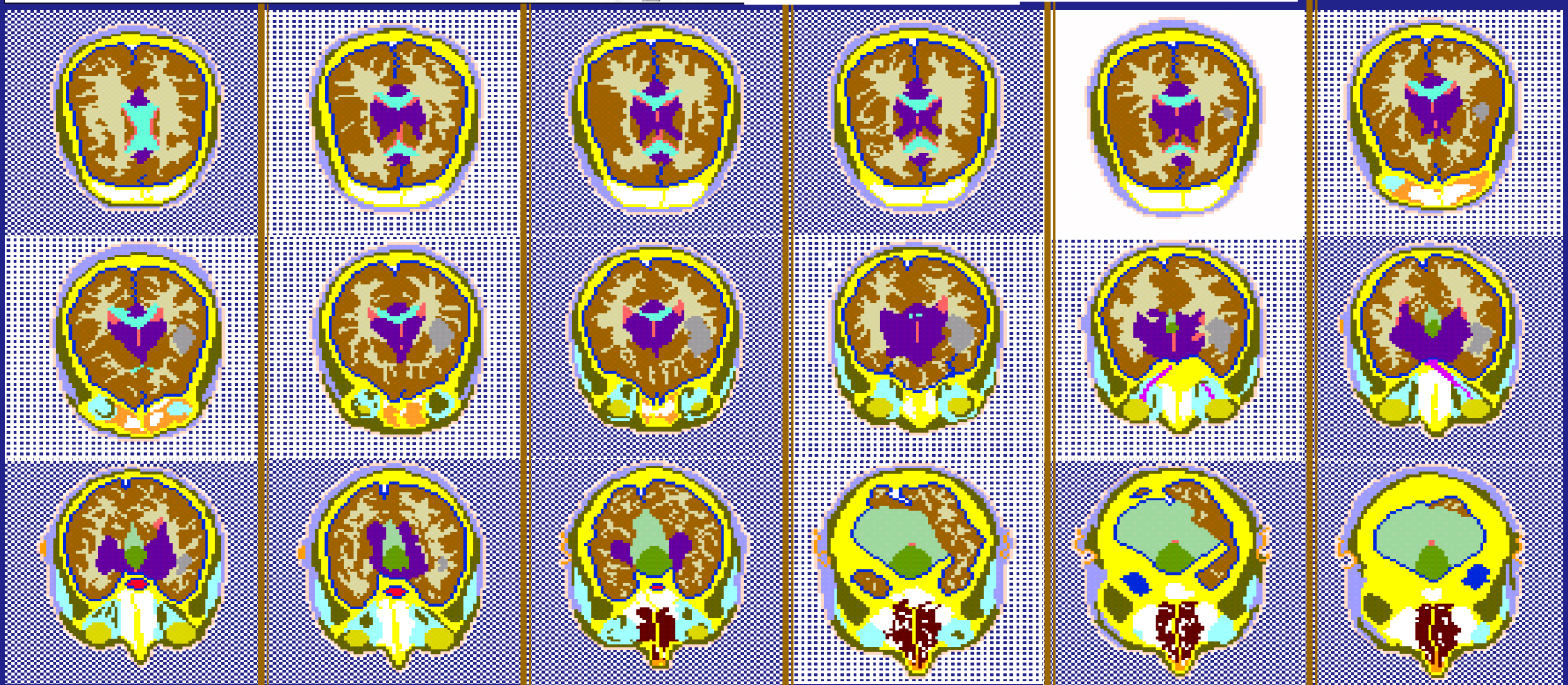
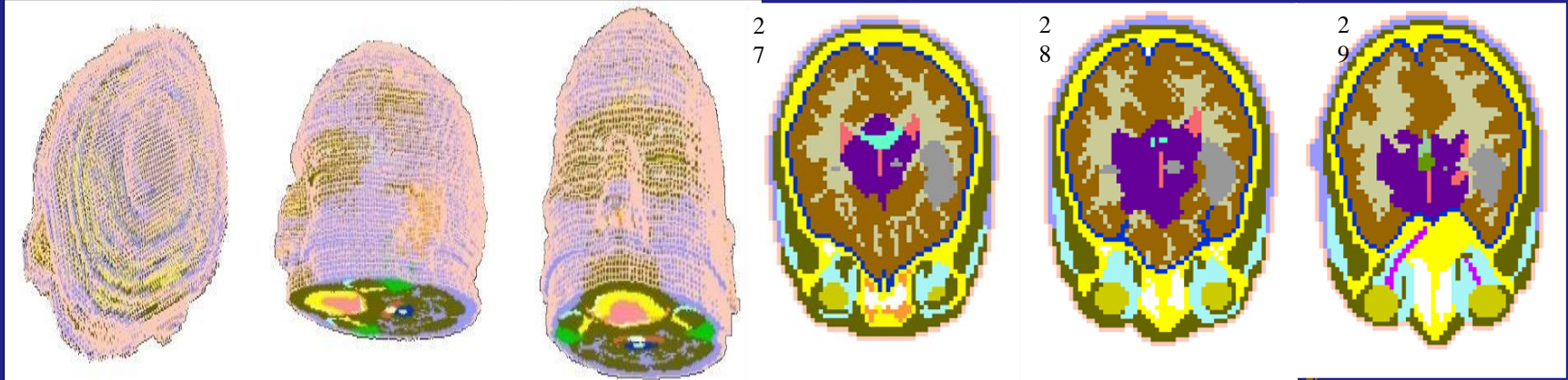


Figure 3 - CT of the brain of the rabbit, indicating the implant location



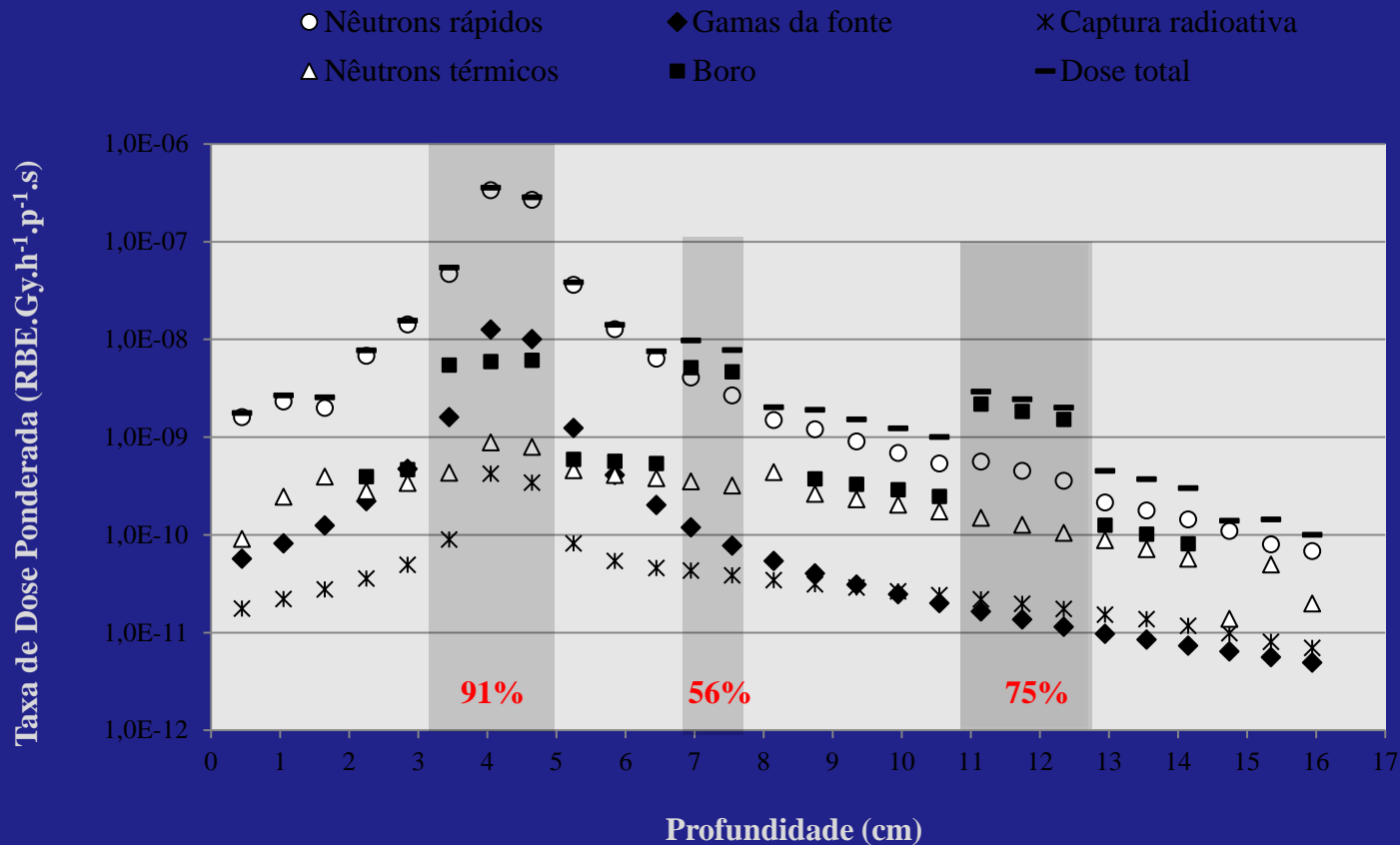
## Modelo Computacional

Infiltrações no modelo computacional em voxel



# BT-Cf-BNCT em Infiltrações do Tumor

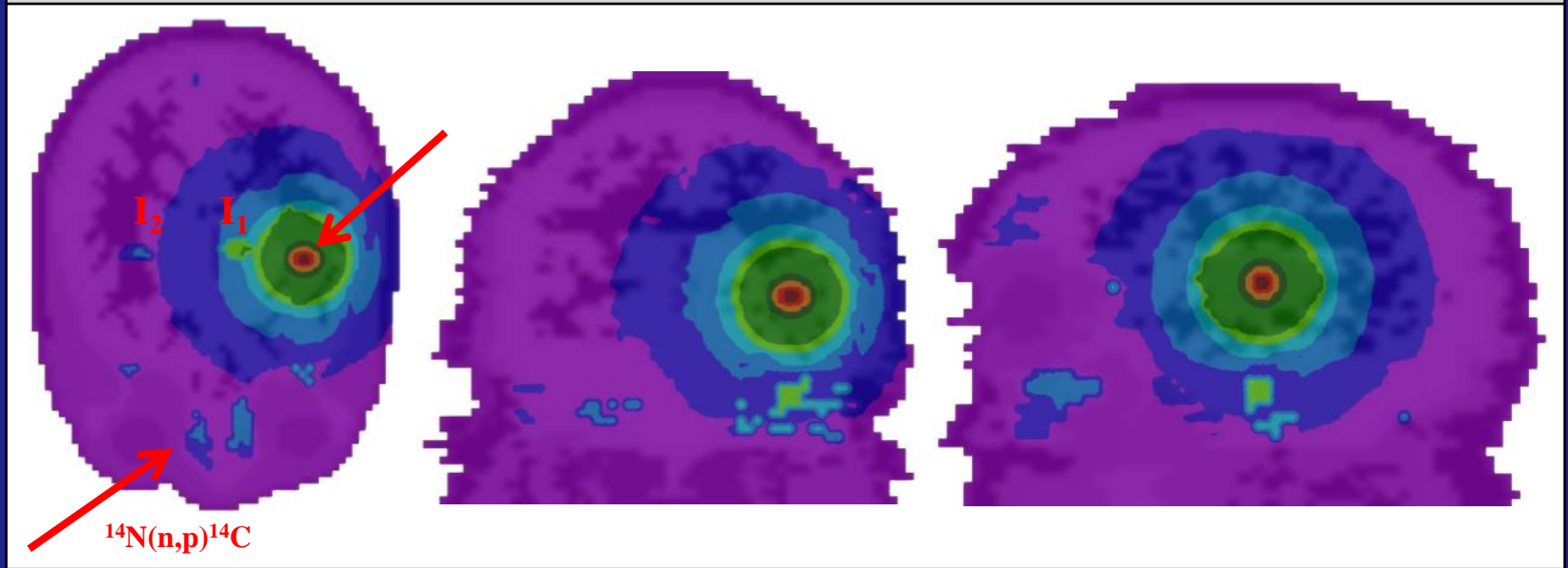
## Componentes de taxa de dose ponderada e total



# Superfícies de isodose total devido à BT-Cf-BNCT

Taxa de dose máxima produzida na BT-Cf-BNCT =  $4,6 \times 10^{-7}$  RBE.Gy.h<sup>-1</sup>.p<sup>-1</sup>.s

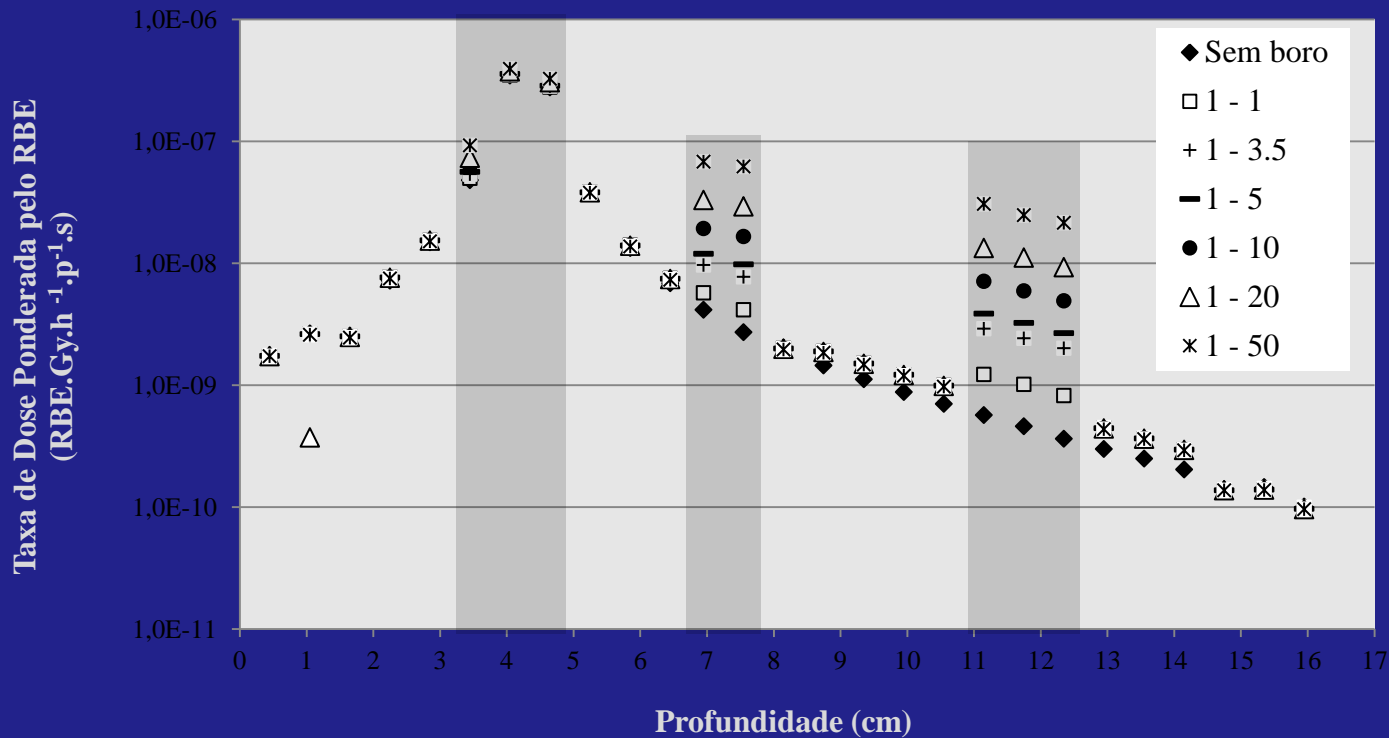
Taxa de dose ponderada (% dose máxima)



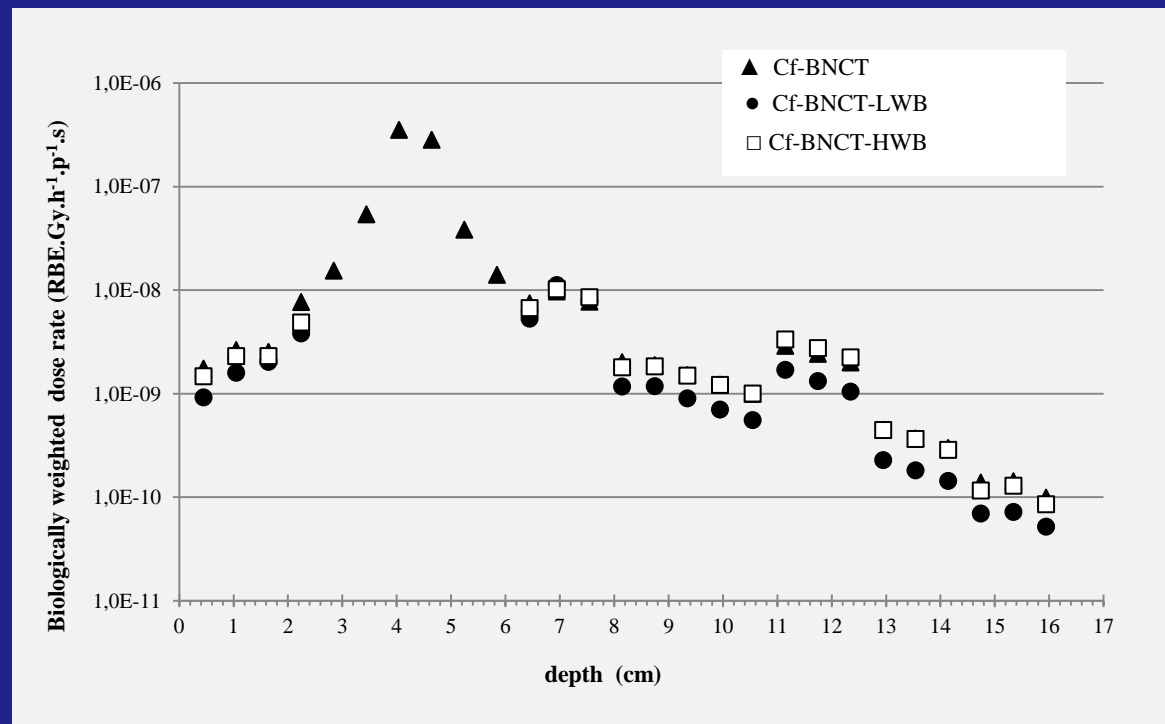
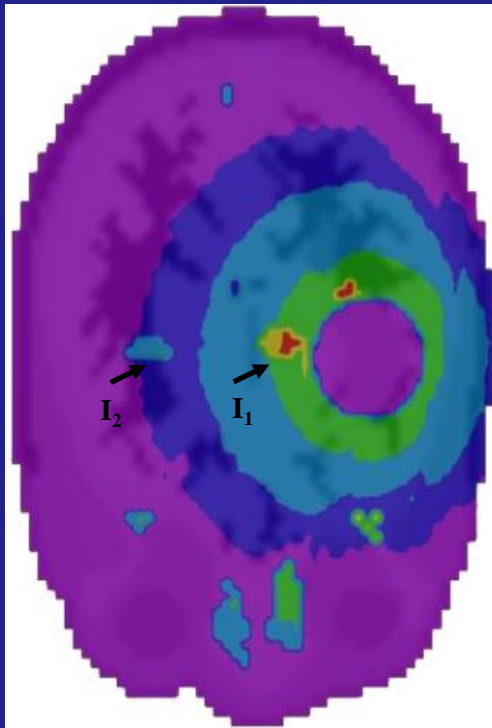


# *BT-Cf-BNCT em Infiltrações do Tumor*

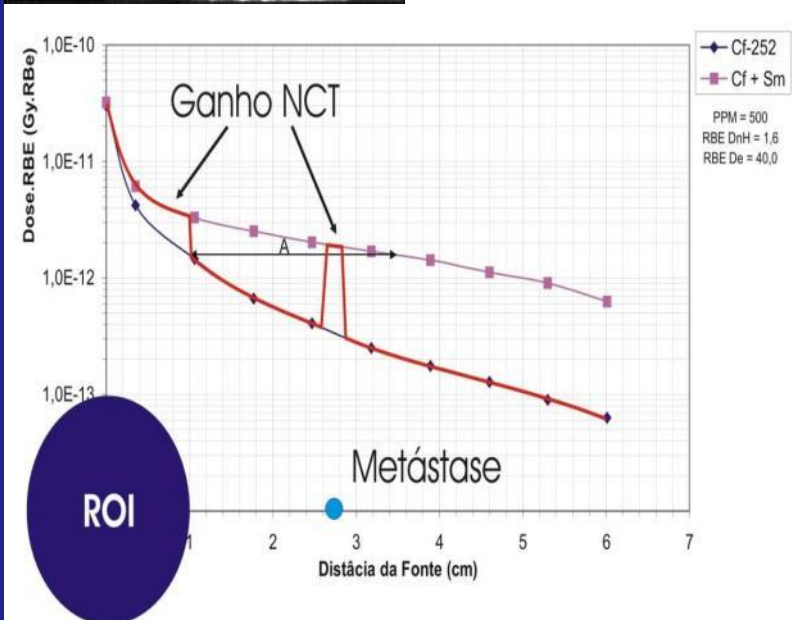
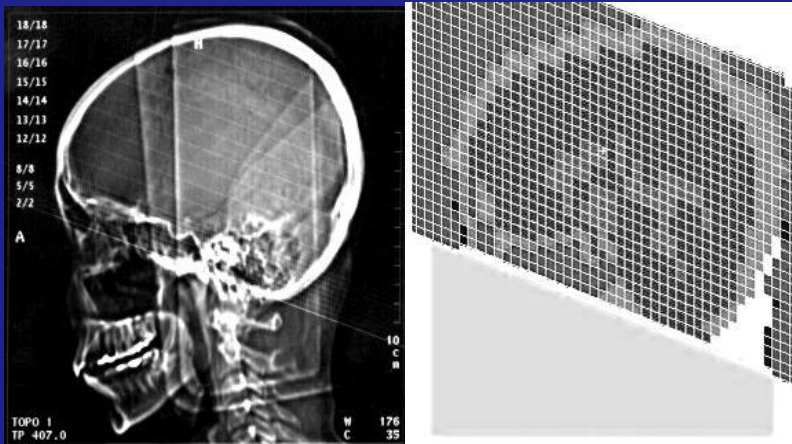
Taxa de dose ponderada total para diferentes razões de concentração de boro



## *BT-Cf-LWB-HWB-BNCT em Infiltrações do Tumor*

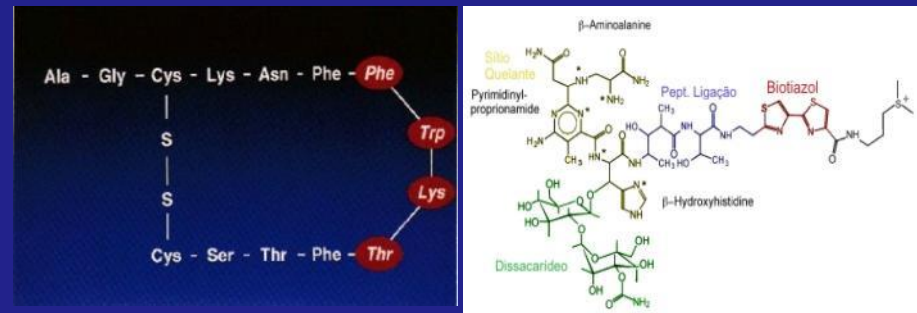


## Braquiterapia acoplada a NCT



## Coquetel de drogas para NCT:

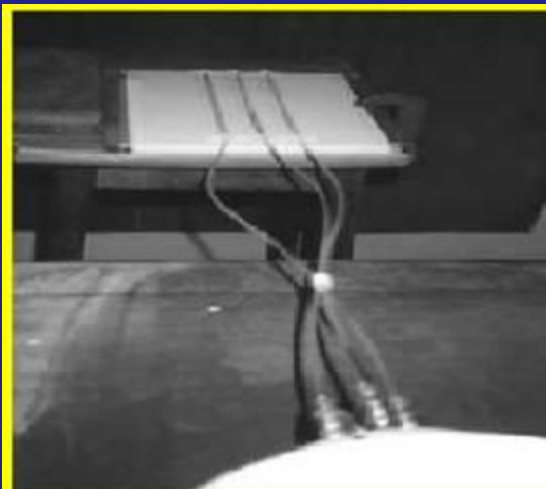
- **Somatostatina-DTPA-M** - via receptores de membrana específicos;
- **M** - antibiótico neoplásico internalizado no núcleo celular;
- **Análogos de Glicose-M** - agente metabólico, 1-beta-tio-glicose, 5-tio-glicose, glicose-sítio metálico-anion.







## Irradiador de braquiterapia intersticial e intracavitário

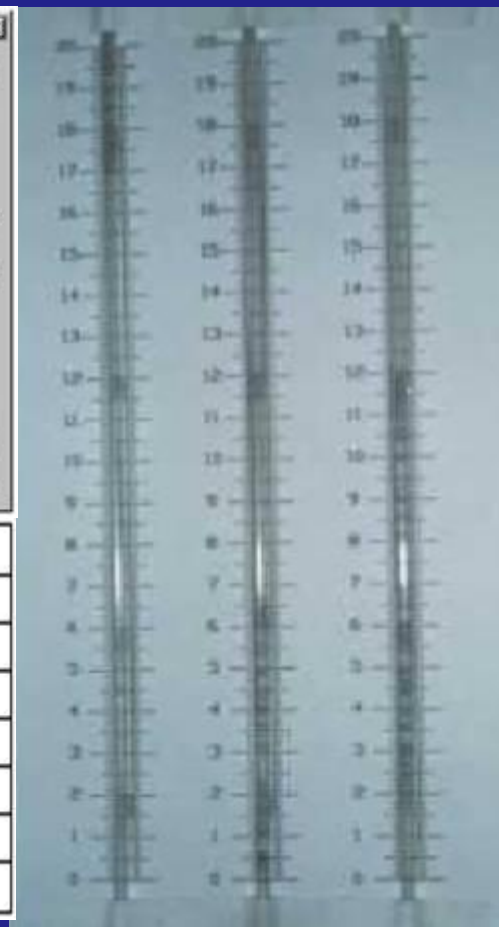


**Irradiador para Braquiterapia**

	Posição	Tempo Restante	ALARMES
Fonte 1	0	0	<input type="checkbox"/> Transl.
Fonte 2			<input type="checkbox"/> Rotac
Fonte 3	560	190	<input checked="" type="checkbox"/> Mov Fnt
Fonte 4			<input type="checkbox"/> Energia
Fonte 5	Pos. Livre		<input type="checkbox"/> Chave
Fonte 6			
Fonte 7	0	0	
Fonte 8			
CARRIO	560		

Evento:

Fonte	P. S.	P. O. 1	P. O. 2	P. O. 3	$\Delta E$	
7	40,0	40,0	40,5	40,2	0,5	
3	50,0	49,8	50,0	50,3	0,5	
1	40,0	39,8	39,9	39,8	0,2	
7	120,0	119,8	119,8	120,0	0,2	
3	140,0	140,3	140,7	140,3	0,7	
1	140,0	139,8	139,8	140,5	0,7	
					$\Delta E_{m\acute{a}x}$	0,7



## Irradiador para Cf-252 e outras fontes Cerâmicas Radioativas



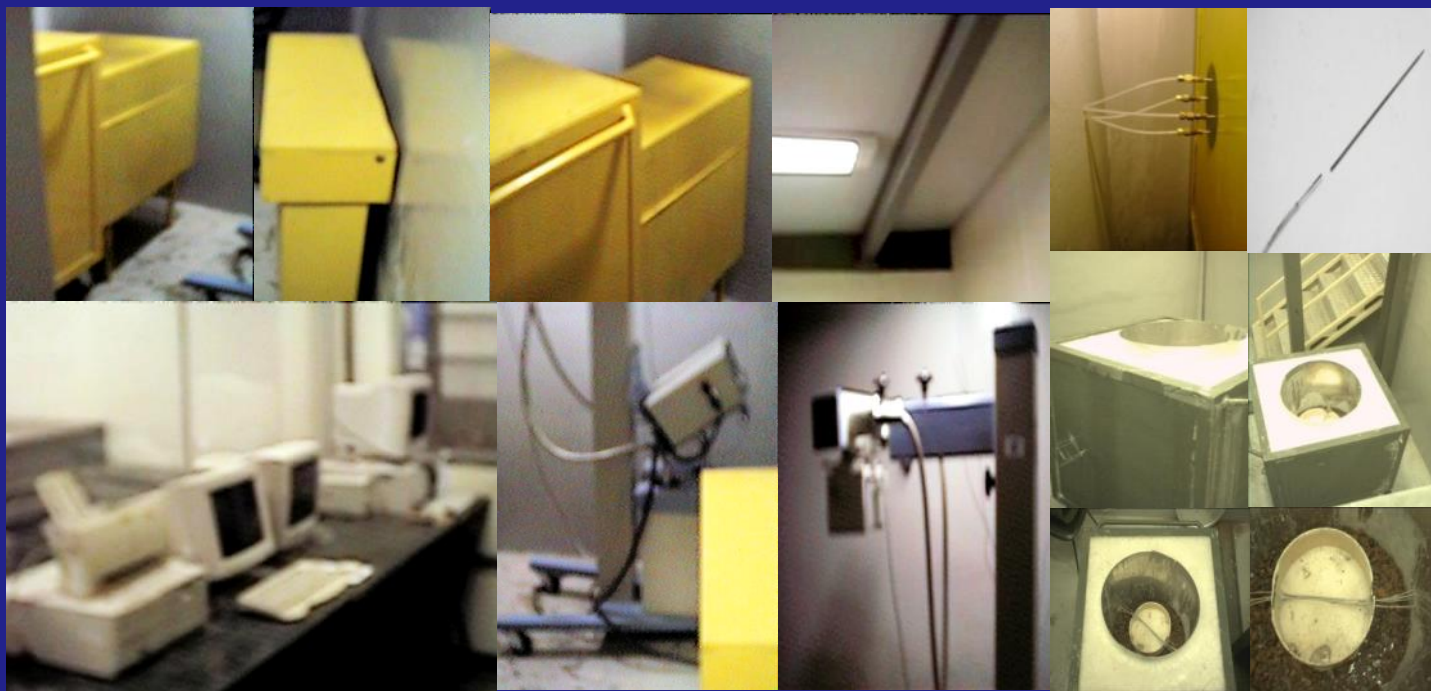


## Sala de Braquiterapia por Cf-252



# P&D em Tecnologias em Radiações

## Sala de Braquiterapia por Cf-252





## *Considerações Finais*



# Considerações Finais

- Cf-HWB-LWB-BNCT propiciará uma terapia *significativamente seletiva* para as infiltrações e metástases cerebrais, equivalente a BNCT-RX em reatores.
- Implantes de sementes biodegradáveis, biocompatíveis de Ho-166 produzem equivalente distribuições espaciais de dose, equivalentes a proton therapia.

## BNCT

- A perspectiva de ampliar a razão de concentração de boro de 1:3,5 para 1:10/20 é realística, considerando as captações elevadas propiciadas por radiofármacos na medicina nuclear.
- De acordo com recentes resultados da Suécia, BNCT é ao menos efetivo se não mais efetivo que a terapia convencional (RT) e está associado com menor numero de eventos deletérios do que RT/TMZ.
- Novas tentativas clinicas: Japão, MIT (duas frações diárias, GBM e metastasis e cutâneo melanona), Finlândia, Holanda, Republica Checa.]

## TERAPIA DE PROTONS

- Terapia efetiva para um seletto grupo de tumores do CNS, com ampla qualidade de vida, controle tumoral e sobrevida a longo termo.
- Terapia de alto complexidade tecnológica e alto custo.



*Obrigado!*

*Prof. Tarcísio P. R. de Campos*

*Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares*

*Universidade Federal de Minas Gerais*

*Av. Antônio Carlos 6627 , 31270-901 Belo Horizonte, MG*

*Prédio PCA1, Sala 2285. Tel. 31-34096691*

*[tprcampos@yahoo.com](mailto:tprcampos@yahoo.com); [tprcampos@pq.cnpq.br](mailto:tprcampos@pq.cnpq.br)*