Artigo

Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro: uma Nova Visão sobre o Tratamento do Câncer

Neves, D. D.; Belian, M. F.;* Silva, W.E.; Vilela, E. C.

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (1), 270-282. Data de publicação na Web: 18 de Dezembro de 2020

<http://rvq.sbq.org.br>

Boron Neutron Capture Therapy: a New View on the Cancer Treatment

Abstract: Among the various diseases that affect humanity, cancer is one of the most difficult diseases to be treated, being the second leading cause of worldwide death. Therefore, new forms of treatment are being studied aiming to improve the survival conditions of cancer bearer, or even taking them to cure. A new form of treatment that is receiving prominence is Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). The BNCT is a binary treatment that consists in the administration of compounds containing the ^{10}B nuclid with subsequent irradiation of epithermal neutrons in the tumor region. The BNCT principle was first proposed in 1936, but it was only between 1951 and 1961 that the therapy was tested on human patients. The first tests with sodium tetraborate did not obtain satisfactory results and for this reason the therapy was disregarded for the cancer treatment. In the 1990s, new tests with the compounds sodium borocaptate (BSH - $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) and borophenylalanine (BPA) have shown motivating results in clinical trials, and because of these efforts, more efficient compounds have been produced for BNCT. This article describes the basic principles of BNCT, historical and prospects for research in the Brazil and the World.

Keywords: Cancer, BNCT, boron compounds, nuclear physics, glioma, radiotherapy.

Resumo

Dentre as várias enfermidades que acometem a humanidade, o câncer é uma das doenças com maior dificuldade de ser tratada, sendo a segunda maior causa de morte em todo o mundo. Diante disso, novas formas de tratamento vêm sendo estudadas com o intuito de melhorar as condições de sobrevivência dos portadores de câncer, ou até mesmo levá-los à cura. Uma forma nova de tratamento que vem recebendo destaque é a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro, do inglês BNCT - Boron Neutrons Capture Therapy. A BNCT é um tratamento binário que consiste na administração de compostos contendo o nuclídeo de ^{10}B com subsequente irradiação de nêutrons epitérmicos na região tumoral. O princípio da BNCT foi primeiramente proposto em 1936, mas somente entre os anos de 1951 e 1961 que a terapia foi testada em pacientes humanos. Os primeiros testes com o tetraborato de sódio não obtiveram resultados satisfatórios e devido a isso a terapia foi desconsiderada para o tratamento do câncer. Na década de 1990, novos testes com os compostos borocaptato de sódio (BSH - $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) e a borofenilalanina (BPA) apresentaram resultados em ensaios clínicos motivadores, e devido a esses esforços, compostos mais eficientes foram produzidos para a BNCT. O presente artigo descreve os princípios básicos da BNCT, histórico e perspectivas em pesquisa no Brasil e no Mundo.

Palavras-chave: Câncer, BNCT, compostos de boro, física nuclear, glioma, radioterapia.

* Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros S/N, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

mfbelian@gmail.com ; monica.freirebelian@ufrpe.br
DOI: [10.21577/1984-6835.20200147](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200147)

Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro: uma Nova Visão sobre o Tratamento do Câncer

Danielle Dias Neves,^a Mônica Freire Belian,^{a,*} Wagner Eduardo da Silva,^a Eudice Correia Vilela^b

^a Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

^b Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste, Av. Prof. Luís Freire 200, Curado, CEP 50730-120, Recife-PE, Brasil.

*mfbelian@gmail.com ; monica.freirebelian@ufrpe.br

Recebido em 3 de Abril de 2020. Aceito para publicação em 11 de Novembro de 2020.

1. Introdução
2. Compostos de 1^a, 2^a, 3^a e Nova Geração: Um Breve Histórico Sobre BNCTs
3. Física Nuclear: Processos Envolvidos
4. Nêutrons: Interação com a matéria e Fontes
5. Limitações da Técnica
6. Problemas do uso Clínico no Brasil
7. Perspectivas para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro: Planejamento, Administração e Síntese
8. Considerações Finais

1. Introdução

O câncer caracteriza-se como uma expansão clonal de células mutantes cujo tecido acometido por tal disfunção perde sua funcionalidade normal, podendo ser esse tecido mutante expansivo e invasivo para outros tecidos, bem como possibilita a transferência dessa mutabilidade gênica para outras localidades teciduais, assinalando assim a metástase. Estima-se no biênio 2020-2022 a incidência de aproximadamente 625 mil novos casos de câncer no Brasil. Na região Nordeste, os cânceres relacionados ao sistema nervoso central é o 15° mais freqüente, nos quais os principais

fatores de risco associados são a predisposição genética hereditária, exposição à radiação ionizante e compostos químicos, traumatismo cranioencefálico, tabagismo, stress oxidativo, entre outros.¹ Os tumores malignos localizados na região da cabeça, pescoço e ossos são comumente tratados por terapia multimodal, a qual consiste em um tratamento adjunto envolvendo cirurgia para retirada do tumor (quando possível), quimioterapia e radiação.

A Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro, do inglês *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) surge como uma alternativa à terapia multimodal, principalmente em casos onde o procedimento cirúrgico não é recomendado ou

quando a quimioterapia não é capaz de atingir o alvo específico (hipóxia, mecanismos de difusão-efusão, barreira hemato-encefálica, etc). A BNCT é um tratamento que consiste na irradiação com nêutrons e na captação destes nêutrons por um quantitativo de nuclídeo de boro-10 (^{10}B), o qual foi distribuído, previamente, nas células cancerígenas via administração de um composto contendo tal nuclídeo.²

A Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) é um tratamento radioterápico considerado binário, pois é constituído de dois procedimentos terapêuticos, sendo o primeiro caracterizado pela administração (prescrição) de um composto enriquecido à base de ^{10}B . O segundo procedimento consiste na irradiação do paciente através de um feixe colimado e filtrado de nêutrons epitérmicos, cujas energias são próximas de 2 keV. Os nêutrons epitérmicos penetram no tecido e são termalizados próximos as energias térmicas (0,0253 eV), produzindo poucos efeitos no tecido, porém são suficientes para promover a fissão do núcleo de ^{10}B , convertendo-o a lítio, ao mesmo tempo em que libera partícula alfa capaz de matar células tumorais (Figura 1). Dessa forma, o sucesso do processo depende inteiramente da deposição de ^{10}B em células tumorais, uma vez que a radiação ionizante gerada é pouco penetrante. A maior atividade metabólica celular tumoral justifica a alta concentração dos compostos de boro nestas células, cerca de 3:1 e 4:1 entre células tumorais e células normais.³ Sendo assim, os compostos à base de ^{10}B podem possuir algumas características, à nível molecular, que contribuam ainda mais para a captação celular dos mesmos, ou seja, entre os requisitos podemos citar (i) o caráter anfífilico; (ii) possuir constituintes moleculares de fácil reconhecimento celular, aumentando assim a

seletividade para células tumorais e conseqüente aumento da taxa de captação celular, a qual deve ser, preferivelmente, da ordem de 10^9 nuclídeos de ^{10}B intracelular; (iii) captura de nêutrons suficiente para promover 10 reações nucleares por célula; (iv) alta taxa de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$; (v) liberação de espécies inócuas no sistema biológico, bem como, (vi) ter baixa toxicidade e ser facilmente excretado após o tratamento.⁴

2. Compostos de 1ª, 2ª, 3ª e Nova Geração: Um Breve Histórico Sobre BNCTs

Com a descoberta do nêutron, em 1932 por J. Chadwick, estudos sobre o processo pelo qual partículas adquirem equilíbrio térmico com o meio onde se encontram, empregando-se um moderador que absorve essa energia, como por exemplo, os núcleos de átomos; levaram a princípios como a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro. Em 1934, E. Fermi desenvolveu um método de termalização de nêutrons, e, em 1935, H. J. Taylor relatou que núcleos de ^{10}B eram capazes de capturar estes nêutrons térmicos. Um ano depois, em 1936 a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro foi proposta por Gordon L. Locker.⁵

Os primeiros testes, baseados nos princípios de BNCT, foram iniciados entre os anos de 1951 e 1961 no Laboratório Nacional de Brookhaven, no Instituto de Tecnologia de Massachusetts e no Hospital Geral de Massachusetts. Os testes foram realizados em pacientes portadores de tumores cerebrais utilizando o tetraborato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Os resultados não foram promissores devido aos efeitos colaterais produzidos e toxicidade associada à falta de

Figura 1. Ilustração mostrando a captura de nêutrons pelo ^{10}B no meio intracelular

seletividade do composto, apresentando razões de concentração tecido sadio/tumor e tumor/sangue baixos (1:1); altas concentrações de ^{10}B no sangue e em células saudáveis, provocando uma dose de 100 Gy no local, o que ocasionava destruição do endotélio capilar e falha no sistema vascular cerebral.⁶

Outros compostos a serem testados para o uso na Terapia por captura de Nêutrons pelo Boro foram 15 corantes que sofreram processos de boronação, e foram rastreados em ratos portadores de tumor, no *Brookhaven National Laboratory* (BNL). Após cerca de um ano de trabalho, *Winton Steinfeld*, conseguiu realizar a boronação do corante *Bismarck Brown* (Figura 2), porém, com sua morte em 1953, sua pesquisa foi interrompida por não ser possível decifrar a técnica presente nos cadernos de laboratório de *Steinfeld*.⁷

Até 1943 não havia produção de compostos enriquecidos com ^{10}B nos Estados Unidos, e o primeiro método para sua obtenção foi através da destilação por contracorrente de equilíbrio de um eterato de dialquilo de trifluoreto de boro desenvolvido na *Columbia University* em Nova Iorque. Uma coluna de destilação de 2,54 cm de

diâmetro e 5 m de altura poderia produzir 500 mg de ^{10}B com 95% de pureza por dia.

Em 1951, o borato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) começou a ser testado clinicamente no *Brookhaven National Laboratory*, sendo administrado na forma de solução aquosa (96%) pela via intravenosa. Em seguida, foi preparado pentaborato de sódio com D-glucose na relação molar 2:1, com a finalidade de aumentar sua solubilidade e minimizar a toxicidade aparente dos compostos de boro.⁷⁻⁹ Na mesma época, diversos autores investigavam uma série de derivados monossustituídos do ácido fenilborônico, destacando-se o m-carbamida, m-carboxi e p-carboxi derivados (Figura 3).¹⁰ Esses compostos de Boro foram classificados como de primeira geração, porém apresentavam sérios problemas, como a falta de seletividade ao alvo, baixa solubilidade em água e baixo alcance a tumores cerebrais (dificuldades para atravessar a barreira hemato-encefálica).

Para resolver alguns destes problemas, a partir do ano de 1960 foram sintetizados pela primeira vez boranos poliédricos, os quais foram classificados como compostos de 2ª geração.¹¹ Em 1967, *Sweet et al*, realizaram testes de avaliação de compostos de

Figura 2. Estrutura do corante *Bismarck Brown*

Figura 3. Estruturas das séries de derivados do ácido fenilborônico: (a) m-carbamida e (b) m- e p-carboxi derivados

boro em animais portadores de tumor, onde eram administradas doses diárias. Como resposta aos ensaios propostos, foi possível associar interações entre essa classe de compostos às células tumorais. Os ânions de hidretos de boro que contêm o grupo sulfidrilo, como o dimercapto-octaclorodecaborato ($B_{10}Cl_8(SH)_2$)² e mercaptoundecahidrododecaborato ($B_{12}H_{11}SH$)²; apresentavam baixa toxicidade e maior seletividade às células tumorais.

Em 1960, Dr. *Hiroshi Hatanaka* conduziu uma série de estudos clínicos utilizando o borocaptato de sódio ($Na_2B_{12}H_{11}SH$ – BSH), o qual foi sintetizado no Instituto de Pesquisa de *Shionogi* (Japão).^{11,12} 140 pacientes que apresentavam cânceres cerebrais de diversos tipos e em diversos estágios, passaram por cirurgia para retirada de tumor, foi utilizada uma bola de “ping-pong” no local do tumor para evitar que o leito sofresse colapso e a cavidade fosse fechada. Após uma semana (tempo suficiente para o tecido cerebral se recuperar), os pacientes receberam a dose de 80 mg/kg de BSH, aplicada pela veia carótida. As concentrações de BSH em tumores e no sangue apresentaram uma razão de 1,69 (26,3 ppm no tumor e 10,2 ppm no sangue). Após 12 horas de administração do BSH, foi realizada uma craniotomia nos pacientes e subsequente irradiação foi realizada com nêutrons térmicos.¹³ Os resultados foram promissores, e pacientes com glioblastoma multiforme obtiveram taxa de sobrevida de 60% após 5 anos do tratamento, e taxa de sobrevida de 10% após 10 anos.

Em 1985, outro composto de boro, o p-borofenilalanina (BPA) iniciou ensaios clínicos.¹⁴ O BPA é um derivado do aminoácido fenilalanina,¹⁵

e pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo ou melanoma metastático vem sendo tratados de forma eficiente com este composto nos Estados Unidos e Argentina.¹⁶ Na Figura 4 são apresentadas as estruturas do borocaptato de sódio (BSH) e do p-borofenilalanina.

Em 1988, um novo programa para estudos para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro no Centro Médico de *New England (Harvard)* em parceria com o MIT foi criado, com o objetivo de elaborar uma nova série de pesquisas divididas em três etapas: (i) escalonamento de dose no tecido sadio, toxicidade da radiação e composto químico, onde foram avaliados os níveis de segurança e de aceitabilidade; (ii) escalonamento de dose no tumor (dose controle), buscando uma dose-nível para controlar o câncer; e (iii) estudo randômico aplicando dose controle do tumor e dose máxima tolerada pelo tecido sadio para analisar a dose máxima que o tecido saudável suportaria e a dose de controle do tumor.³

Com o objetivo de melhorar a solubilidade em água do BSH e do BPA, foi utilizada a frutose no meio, surgindo assim os compostos de 3ª geração. A partir de 1988, um feixe de nêutrons epitérmicos (com energia entre 0,5 eV –20 keV) e BPA-frutose passaram a ser utilizados com o objetivo de tratar melanomas e glioblastomas. Este feixe de nêutrons é capaz de atravessar a pele e o crânio chegando a alcançar regiões profundas do cérebro. BPA-frutose é um composto de baixa toxicidade e apresenta razão de concentração tumor/sangue de 3,4-4,0.³

Entre os anos de 1994 e 1997, diversos países iniciaram protocolos clínicos de BNCT, utilizando

Figura 4. Estruturas do borocaptato de sódio (a) e do p-borofenilalanina (b)

diversas técnicas de irradiação. Em 1994, o Laboratório Nacional de *Brookhaven* (BNL) passou a usar um reator nuclear de pesquisa, o qual fez uso de feixes epitérmicos, desenvolvido para utilização em aplicações médicas. Em 1996, o MIT iniciou testes clínicos para BNCT em glioblastomas e melanomas intracraniais.³ Após a instalação de um reator de pesquisa em Petten, Holanda, iniciou-se em 1996 um programa clínico de BNCT, fazendo uso do composto BSH e feixes epitérmicos, com a finalidade de tratar glioblastomas.

A partir do ano 2000, diversos países começaram o estudo sistemático dos BNCT, como a Argentina, Filândia, Itália e Taiwan. Em 2001, pesquisadores da Universidade de Pavia iniciaram os estudos de BNCTs através da irradiação de nêutrons térmicos em fígado humano. O experimento realizado *in vitro* teve o órgão alterado através do carcinoma do cólon e irradiado após a adição controlada de ¹⁰B. Em 2009, foi publicado o artigo que reuniu estes experimentos realizados e avaliado os resultados obtidos, como “boas descobertas”, uma vez que as massas tumorais foram completamente necrosadas e tratadas, enquanto que o tecido hepático em estudo permaneceu preservado morfológicamente e funcionalmente.¹⁷ Em 2010, a National Tsing-Hua University em Hsin-Chu em Taiwan, através do uso do Tsing-Hua Open Pool Reactor (THOR), o qual fornece uma fonte de nêutrons epitérmicos de alta qualidade para pesquisas básicas e clínicas de BNCT; iniciou pesquisa avançadas na terapia. A China é um dos países onde a prevalência de casos de cânceres de cabeça e pescoço é considerada edêmica, e por isso, o país tem se envolvido no desenvolvimento de novos quelatos de boro que possuam mais eficácia e menores efeitos colaterais.¹⁸⁻²⁰

Os estudos avançados através do uso de BNCTs no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, na Filândia, resultaram já em 300 pacientes tratados através dessa terapia.²¹ A partir de 2015, países como Japão e Argentina vem investindo em novas instalações e melhorias da técnica, e atualmente constituem os maiores grupos de pesquisa no mundo sobre o tema BNCT.^{22,23}

Pensando em melhorar seletividade, entrega intracelular, eficiência, diminuição dos efeitos colaterais e aumento da expectativa de vida dos pacientes, vários grupos de pesquisa no mundo inteiro vêm desenvolvendo a nova geração de compostos de boro. A nova geração ou 4ª geração

de compostos de boro foi desenvolvida para melhorar a sua penetração na barreira hematoencefálica, para isso, esses compostos consistem em “clusters” estáveis ligados por uma ligação hidroliticamente estável a biomoléculas de baixo peso molecular, como por exemplo, anticorpos monoclonais.³ Em 2017, Mi *et al* desenvolveram um novo composto de 4ª geração, que consistia em um conjugado de copolímeros, poli(etilenoglicol)-b-poli(ácido glutâmico) – pEG e o borocaptato de sódio (BSH). Este conjugado teve como objetivo maior penetração nos tecidos tumorais e melhorar a distribuição (homogeneidade) dos clusters de boro. Os resultados demonstraram um aumento na captação celular e acumulação tumoral, quando comparada com compostos que não contém pEG e o copolímero de BSH. Esses resultados permitiram um maior espaço intracelular na maioria das células tumorais, colaborando com a efetiva retirada dos tumores após a BNCT.²⁴

A estratégia utilizada por Takeuchi *et al*, 2017 para alcançar melhorias foi utilizar nanopartículas de poli(DL-lactide-co-glycolide) – PLGA – e poli(lactato-co-glicolato) – PLLGA – escolhidos devido às suas biocompatibilidade e biodegradabilidade amplamente estudadas; com diâmetros de 100 e 150 nm para carrear compostos de boro ao alvo desejado. Os resultados apresentaram concentração de boro no tumor de $113,9 \pm 15,8$ g/g de tecido 8 h após a administração do PLLGA contendo 100 nm de diâmetro. Utilizando PLGA E PLLGA, a concentração de ¹⁰B no interior das células tumorais foi 1,7-3,2 e 3,5-4,2 vezes maior, respectivamente; do que o conjugado o-carborano-albumina, utilizado como controle em testes com camundongos portadores de tumor. Também foi observada a relação de concentração de ¹⁰B tumor/sangue, e esta alcançou uma relação maior que 5:1 após 8-12 horas da administração.²⁵

Atualmente, busca-se avaliar a eficácia da Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro realizando estudos e testes clínicos em outros tipos de neoplasias malignas como tumores de pescoço, metástase de fígado, melanoma, etc. Estes testes estão sendo realizados em diversos países, como Estados Unidos, Canadá, China, Japão e Taiwan. Testes utilizando animais estão sendo realizados na Argentina e também no Brasil.^{26,27} Os resultados positivos dos testes clínicos têm incentivado a pesquisa e síntese de novos compostos que tenham a presença do isótopo ¹⁰B para futura aplicação na BNCT.

3. Física Nuclear: Processos Envolvidos

A terapia de captura de nêutrons pelo boro é um tipo de radioterapia utilizada para o tratamento do câncer, sendo considerada como uma modalidade de tratamento binário onde, primeiro é administrada ao paciente um agente de entrega seletiva enriquecido ^{10}B e posteriormente, este será submetido a uma irradiação com nêutrons.²⁸

A explicação física para esta terapia é baseada na reação nuclear de captura que ocorre quando um feixe de nêutrons incide no núcleo composto de ^{10}B , resultando na emissão de uma partícula α (núcleo de ^4He) e um átomo de lítio proveniente do núcleo de recuo: $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. Quando o nêutron interage com o núcleo de ^{10}B , este é capturado e levado ao estado excitado $^{11}\text{B}^*$, em seguida, haverá um decaimento para seu estado fundamental, resultando em núcleos estáveis de ^4He e ^7Li , e emissão de raios gama residual devido ao decaimento dos núcleos formados (Figura 5).³⁻⁶

Para as reações nucleares $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ que ocorrem após a irradiação temos como resultado o surgimento de partículas altamente energéticas: uma partícula α com energia cinética de 1,47 MeV e um átomo de lítio com energia de 0,84 MeV, além de emissão de raios γ com 478 keV, que é resultado da desexcitação do $^7\text{Li}^*$. As partículas α e ^7Li têm um alcance máximo no tecido de 8,8 μm e 4,8 μm , respectivamente, o diâmetro de uma célula normal é de aproximadamente 10 μm , isso significa que o dano provocado pela energia das partículas só afeta o interior celular. Em 94% dos eventos são geradas as energias destas partículas (2,31 MeV), as quais são totalmente transferidas

por colisões inelásticas gerando excitações no interior da célula-alvo. Os outros 6% transformam toda a energia (2,79 MeV) em energia cinética sem emissão de raios gama. Estas partículas (α e ^7Li) possuem uma taxa média de transferência linear de energia (LET) – do inglês *Linear Energy Transfer* – as quais transferem quantidade de energia ao meio por unidade de comprimento - nos valores de 196 e 162 keV/mm, respectivamente.²⁹

Os nêutrons, a depender de sua aceleração, são classificados como térmicos, epitérmicos e rápidos. Os nêutrons térmicos apresentam energia média dependente da temperatura do meio, e assumindo que esteja a 300K, essa energia média será de aproximadamente 0,025 eV.³⁰ Os nêutrons epitérmicos apresentam energia superior aos térmicos estando em uma região que compreendem a ressonância das seções de choque de absorção da maioria dos núcleos atômicos. A energia que distingue o limite entre os nêutrons térmicos e epitérmicos é de 0,25 eV, dependendo da classificação adotada.³⁰ Por fim, os nêutrons rápidos que apresentam energia capaz de reagir com a maioria dos núcleos por meio de reações limiares. Em geral, esta faixa de energia inicia-se em 100 - 500 keV e vai até 12 - 14 MeV quando inicia-se a faixa de nêutrons relativísticos.³⁰

O espectro de energia de nêutrons incidentes deve ser adequado ao tratamento proposto, assim, como os graus de penetração desejados; a fim de evitar que células sadias recebam baixas doses. No caso de tumores superficiais, os nêutrons térmicos são os mais adequados, pois apresentam poder de penetração de até 4 cm e poucos efeitos radiobiológicos. Para o caso de tumores cerebrais, os nêutrons epitérmicos são os mais adequados,

Figura 5. Etapas reacionais da geração de partículas $^4\alpha$ e um núcleo de ^7Li , a partir do núcleo de ^{10}B combinado a um nêutron

pois apresentam um poder de alcance maior em termos de penetrabilidade.

Para a BNCT, o agente de entrega seletiva deve conter o isótopo ^{10}B por ser uma espécie não tóxica e não radiativa, por conter elevada seção de choque para absorção de nêutrons térmicos (3837 barns) e ser enriquecido com esse nuclídeo, uma vez que possui abundância natural isotópica de 20% apenas.¹⁴

O sucesso da BNCT também pode ser designado pelo requerimento de alguns pré-requisitos estabelecidos, a citar detalhadamente: (i) o agente de entrega seletiva deve ser de baixa toxicidade sistêmica; (ii) As células tumorais devem conter 10^9 átomos de ^{10}B , (iii) O composto de boro deve ser absorvido pelo tumor à uma taxa de concentração maior que 3-4:1 com relação tumor/célula saudável e tumor/sangue; (iv) Nas células tumorais devem conter $\sim 20 \mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ de tumor; (v) deve haver a ocorrência de 10 reações de captura de nêutrons por célula; (vi) a fluência de nêutrons térmicos deve ser de 10^{13} n/cm^2 ; (vi) deve haver a persistência do agente de entrega seletiva no tumor durante a irradiação e rápida eliminação de ^{10}B do sangue e de células saudáveis.²

Sendo assim, o BNCT é um tratamento alternativo que inicialmente foi indicado para combater glioblastomas multiformes, melanomas periféricos, tumores metastáticos cerebrais e melanomas cutâneos,³¹ e atualmente trata-se de uma terapia, significativamente, seletiva uma vez que os danos são causados principalmente nas células cancerígenas, o que torna o tratamento mais confortável. Com o avanço no *design* de compostos de boro, a terapia por captura de nêutrons eliminou uma série de efeitos colaterais presentes em outros métodos convencionais, como a quimioterapia antineoplásica, por exemplo.³²

4. Nêutrons: Interação com a Matéria e Fontes

O nêutron é uma partícula sem carga elétrica, e sua interação com a matéria é fundamentada pela interação direta com os núcleos, o que permite o grande poder de penetração na matéria, sendo esta superior a outros tipos de radiação.³⁰ Para que os nêutrons percam energia cinética quando

atravessam o material, é necessário que ocorra sucessivas interações com os núcleos atômicos, que podem ser: (i) espalhamento elástico, o qual tem como produto da interação um nêutron e a energia cinética total é conservada; (ii) espalhamento inelástico, o qual tem como produto um nêutron, porém a energia cinética total não é conservada; (iii) captura radiativa onde o produto é um raio gama; e (iv) fissão, onde os produtos são dois ou mais núcleos atômicos acrescido de dois ou três nêutrons e radiação gama. A depender do núcleo que foi utilizado como alvo, a taxa de ocorrência para os produtos citados depende da energia cinética dos nêutrons incidentes.

Existem basicamente três tipos de fontes de nêutrons, que são aceleradores, reatores nucleares e fontes isotópicas. Os aceleradores são equipamentos capazes de fornecer energia a feixes de partículas subatômicas carregadas (próton, deutério, alfa), produzindo nêutrons por meio de reações nucleares que acontecem após a colisão destas partículas aceleradas em um núcleo alvo leve. O produto da colisão é um composto instável que dá origem à emissão de nêutrons. A intensidade de fluxo alcançada pode ser de 10^7 a $10^{10} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Os reatores nucleares produzem nêutrons em grande quantidade devido a reações nucleares (fissão) que geram nêutrons rápidos (2 a 3 nêutrons por fissão). Estes nêutrons, têm alta energia ($\sim 2\text{MeV}$), porém a perdem rapidamente devido ao material termalizante presente no interior do reator gerar reações em cadeia. A intensidade de nêutrons gerados é da ordem de 10^4 a $10^{15} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. As fontes isotópicas são elementos químicos transurânicos (número atômico > 92), que decaem por fissão espontânea (ex.: ^{252}Cf); ou fontes baseadas na reação nuclear do tipo (α, n), como as fontes de $^{241}\text{AmBe}$, onde ocorre uma mistura homogênea de um radioisótopo alfa emissor e um elemento alvo de baixo número atômico. O ^{241}Am é um radionuclídeo que emite partículas alfa espontaneamente com energias de aproximadamente 5,4 MeV, o ^9Be é bastante utilizado como elemento alvo porque tem alta produção de nêutrons.³⁰

5. Limitações da Técnica

Embora essa técnica tenha sido bastante estudada, a descoberta de compostos de boro,

que atendam satisfatoriamente aos requisitos que a BNCT necessita para avançar, ainda não foi alcançada. O maior desafio está na otimização da seletividade desses compostos frente aos tumores, aumentando a proporção de concentrações de ^{10}B entre as células tumorais (aumento da quantidade de nuclídeo intratumoral), e melhor relação hidrofiliicidade/lipofiliicidade (caráter anfifílico), adequando-se melhor ao meio biológico.³³ Além disso, o composto contendo o radioisótopo estável ^{10}B deve persistir nas células tumorais por um período de tempo suficiente para que os processos ocorram e possam contribuir para estudos de biodistribuição clínica, sendo este um desafio na justificativa de investimento em estudos clínicos nesta área que é tão dispendiosa.³⁴

Quantificar ^{10}B em amostras utilizando técnicas como ICP-OES não tem sido um problema, pois, estes são métodos rápidos e confiáveis. A problemática está em superar a necessidade de realizar aquelas quantificações quando o paciente está realizando o tratamento, a fim de aumentar a eficácia da terapia. O ideal é conhecer exatamente a distribuição e concentração do radioisótopo utilizado para fazer o cálculo de determinação da dose de irradiação no tumor de forma mais precisa. Como esta técnica ainda não existe, é comum avaliar a concentração de ^{10}B somente no sangue e depois assumir uma relação fixa entre a concentração de boro no sangue e nos tecidos. Esta medição ocorre em vários momentos do tratamento para assim, fazer a adaptação do tempo de irradiação com o da dose a ser aplicada em tempo real.³⁵

Outra problemática está na escassez de estudos do metabolismo dos compostos BPA e BSH, os quais são os únicos que estão atravessando ensaios clínicos. Estas informações são de extrema importância para a otimização das pesquisas, o que deve contribuir ainda mais para a descoberta de novos medicamentos com uma base científica mais sólida.³⁵

6. Problemas do uso Clínico no Brasil

No Brasil, existem grupos de pesquisa em BNCT, como por exemplo, o grupo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN), Universidade de São Paulo (USP) e Universidade de Campinas (UNICAMP). Campos

e colaboradores apontam várias dificuldades para o desenvolvimento da pesquisa na área aqui no Brasil, como a falta de instalações e instrumentação adequadas a nível radiológico, assim como falta de recursos para implementação de laboratório.³⁶ Fazendo uma análise mais aprofundada, a aplicação em um ensaio clínico pode chegar a 10 mil dólares por paciente se for considerado o tempo de uso do reator e o custo do composto contendo ^{10}B .³⁷

As etapas para o desenvolvimento e introdução de um novo radiofármaco para uso clínico são muito dispendiosas e isso fez com que a prática clínica da terapia de captura de nêutrons pelo boro fosse abordada de forma limitada ao Japão e Estados Unidos.³⁸

A Universidade Federal de Minas Gerais tem desenvolvido uma pesquisa desde 1994, com o objetivo de unificar a braquiterapia, utilizando fonte de Califórmino-252; com a Terapia de captura de nêutrons, usando elementos captadores como boro, gadolínio, európio, índio e háfnio. Pesquisadores acreditam que o acoplamento das duas técnicas possa gerar um acréscimo diferencial na dose absorvida de 20 a 30% se for comparado com o uso da BPA. A unificação das duas terapias reduz o custo e torna o tratamento mais viável. Nos anos 2000, esse estudo estava em fase de projeção de uma sala médica para estudos clínicos de casos de tumores de cabeça e pescoço.³⁷

7. Perspectivas para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro: Planejamento, Administração e Síntese

Um passo importante para reduzir a possível toxicidade desses novos compostos é realizar estudos de biodistribuição. Esta etapa é importante para o planejamento de protocolos de pesquisa pré-clínicos, e, em seguida protocolos clínicos na BNCT, uma vez que ajudam a identificar potenciais compostos de boro que contenham alta seletividade, maximizando a concentração deste composto no tecido tumoral enquanto minimiza sua concentração nos tecidos saudáveis e no sangue evitando possíveis efeitos colaterais inerentes da técnica.³⁹

Para a realização do estudo de biodistribuição são colhidas amostras de sangue antes do

procedimento de irradiação para mensurar a concentração de boro. Fazendo uma relação do valor de concentração do elemento no tumor e no sangue/tecido saudável. Baseado nesses valores é possível fazer o cálculo da dose a que será irradiado o paciente.⁴⁰

Perspectivas sobre a BNCT englobam ações quanto à forma de administração, veículos ou agentes de entrega e novos compostos de boro híbridos, sendo este último formado por espécies ligadas ao boro que já apresentem atividade antitumoral comprovada.

As formas de administração podem ser avaliadas quanto ao risco associado à utilização de sondas para aplicação local do fármaco, como por exemplo, aliar procedimentos de braquiterapia com a BNCT, ou seja, utilizar o método de administração de radioisótopos para compostos de boro. Esta proposta tem como finalidade aumentar a concentração do composto de boro na região tumoral, e apenas no local que receberá a dose; assim como, evitar a bioacumulação desses compostos em regiões que se mantêm saudáveis. Tais medidas poderão aumentar a eficiência da terapia, através do aumento da taxa de concentração entre células tumorais: saudáveis (3-4:1), garantia da concentração necessária de $^{10}\text{B/g}$ do tumor e número de reações de captura de nêutrons, suficientes, por célula tumoral.

Outra estratégia que vem sendo utilizada é o uso de entregadores dos compostos de boro.

Durante os últimos 20 anos, foram sintetizados novos agentes de entrega de boro que incluem aminoácidos; percursoros de ácido nucléico; nucleosídeos; derivados de porfirina; agentes de liberação de alto peso molecular; macromoléculas; nanoveículos, como anticorpos monoclonais; fragmentos de anticorpos monoclonais, que se liga a epítomos tumorais; lipossomas; dendrímeros; dextranos; polilisina; avidina; ácido fólico; carboidratos; entre outros (Figura 6).⁴

Os agentes de entrega vêm sendo estudados com a finalidade de vencer obstáculos biológicos, como mecanismos de efluxo dos compostos de boro, barreira hemato-encefálica, regiões tumorais com alto grau de hipóxia, entre outros. As espécies utilizadas como agentes de entrega geralmente apresentam a estratégia de entregar na região tumoral “nutrientes” para garantir a sobrevivência do tumor. Este princípio chamado de isca-anzol⁴¹ tem melhorado ou garantido a atividade desejada dos agentes de entrega à região tumoral, por exemplo.

Por fim, uma estratégia que deve ser levada em conta é a utilização de compostos híbridos, os quais são formados por moléculas bioativas ligadas a metais ou espécies que também apresentam bioatividade, mas necessitam estar ligadas a estas moléculas para terem bioestabilidade. Os compostos de boro podem ser formados a partir de uma espécie bioativa como glicosídeos ou derivados de ácido fólico, por exemplo, os quais

Figura 6. Estruturas de novos agentes de entrega de boro, como: (a) nucleosídeos; (b) derivados de porfirina; e (c) carboidratos

após o processo de conversão do nuclídeo de boro a lítio; são liberados na região tumoral inibindo sua taxa de crescimento celular ou atuando como agente pró-apoptótico.

8. Considerações Finais

Historicamente foi possível observar um avanço nos estudos desde 1950 quando foi dado início a pesquisas utilizando corantes borados como captadores de nêutrons. Desde então, diversos centros de pesquisa se empenharam na busca de compostos que superassem problemas como a falta de seletividade (biodistribuição) e concentração de boro no meio intracelular. Isso só impulsionou diversos países e centros de pesquisa na busca de novos compostos de boro que possam superar esses problemas e possam ser eficientes na captura de nêutrons.

O objetivo final da BNCT combinada com cirurgia é alcançar a cura completa de neoplasias malignas cerebrais, porém a realidade atual é oferecer aos pacientes um aumento significativo de qualidade de vida após serem submetidos ao tratamento.

O desenvolvimento de novos compostos de boro com maior seletividade, a otimização de reatores que cotenham feixe de nêutrons epitérmicos e um melhor planejamento nos tratamentos de dados ficam como perspectivas para as próximas décadas fazerem com que a radioterapia tome um destaque importante na medicina oncológica.

Referências Bibliográficas

- ¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de Câncer. [\[Link\]](#)
- ² Iguchi, Y., Michiue, H., Kitamatsu, M., Hayashi, Y., Takenaka, F., Nishiki, T., Matsui, H. Tumor-specific delivery of BSH-3R for boron neutron capture therapy and positron emission tomography imaging in a mouse brain tumor model. *Biomaterials* **2015**, *56*, 10. [\[CrossRef\]](#)
- ³ Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G. H., Blue, T. E. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clinical Cancer Research* **2005**, *11*, 3987. [\[CrossRef\]](#)
- ⁴ Laurentia, G. N.; Rodica, A. M. Boron neutron capture therapy: delivery agents used in boron administration. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* **2016**, *1*, 25. [\[Link\]](#)
- ⁵ de Campos, T. P. R. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. *Revista Brasileira de Cancerologia* **2000**, *46*, 283. [\[Link\]](#)
- ⁶ Slatkin, D. N. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. *Brain* **1991**, *114*, 1609. [\[CrossRef\]](#)
- ⁷ Godwin, J. T., Farr L.E., Sweet, W. H., Robertson, J.S. Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron 10. *Cancer* **1955**, *8*, 601. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ⁸ Locksley, H. B., Farr, L. E. The tolerance of large doses of sodium borate intravenously by patients receiving neutron capture therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1955**, *114*, 484. [\[PubMed\]](#)
- ⁹ Easterday, O. D., Farr, L. E. Alteration of borate toxicity by D-glucose. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1961**, *132*, 392. [\[Link\]](#)
- ¹⁰ Soloway, A. H. Correlation of drug penetration of brain and chemical structure. *Science* **1958**, *128*, 1572. [\[Link\]](#)
- ¹¹ Knoth, W. H., Sauer, J. C., England, D. C., Hertler, W. R., Muetterties, E. L. Chemistry of borons. XIX Derivative Chemistry of B10H10-2 and B12H12-2. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 3973. [\[CrossRef\]](#)
- ¹² Soloway, A. H., Hatanaka, H., Davis, M. A. Penetration of Brain and Brain Tumor. VII Tumor-Binding Sulfhydryl Boron Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **1967**, *10*, 714. [\[CrossRef\]](#)
- ¹³ Sweet, W. H. Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors. *Journal of Neurooncology* **1997**, *33*, 19. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹⁴ Wongthai, P., Hagiwara, K., Miyoshi, Y., Wiriayasermkul, P., Wei, L., Ohgaki, R., Kato, I., Hamase, K., Nagamori, S., Kanai, Y. Boronphenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB⁰⁺, LAT1 and LAT2. *Cancer Science* **2015**, *106*, 279. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹⁵ Watanabe, T., Tanaka, H., Fukutani, S., Suzuki, M., Hiraoka, M., Ono, K. L-phenylalanine preloading reduces the ¹⁰B(n,α)⁷Li dose to the normal brain by inhibiting the uptake of boronphenylalanine in boron neutron capture therapy for brain tumors. *Cancer Letters* **2016**, *370*, 27. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁶ Carpano, M., Perona, M., Rodriguez, C., Nievas, S., Oliveira, M., Santa Cruz, G. A., Brandizzi, D., Cabrini, R., Pisarev, M., Juvenal, G. J., Dagrosa, M. A. Experimental studies of boronphenylalanine (¹⁰BPA) biodistribution for the individual application of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **2015**, *93*, 344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

- ¹⁷ Zonta, A., Pinelli, T., Prati, U., Roveda, L., Ferrari, C., Clerice, A., Zonta, C., Mazzine, G., Dionigi, P., Altieri, S., Bortolussi, S., Bruschi, P., Fossati, F. *Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: what was learned and what is still to be learned. Applied Radiation Isotopes* **2009**, *67*, 1870. [CrossRef]
- ¹⁸ Suzuki, M., Sakurai, Y., Nagata, K., Kinashi, Y., Masunaga, S., Ono, K., Maruhashi, A., Kato, I., Fuwa, N., Hiratsuka, J., Imahoriet, Y. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on dose-volume histograms in boron neutron capture therapy for recurrent head-and-neck tumors. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* **2006**, *66*, 1523. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Kankaanranta, L., Seppala, T., Koivunoro, H., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, J., Salli, E., Kortensniemi, M., Uusi-Simola, J., Mäkitie, A., Seppänen, M., Minn, H., Kotiluoto, P., Auterinen, I., Savolainen, S., Kouri, M., Joensuu, H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **2007**, *69*, 475. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Wang, L-W., Hsueh Liu, Y-W., Chou, F-I., Jiang, S-H. Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the Tsing-Hua Open Pool Reactor. *Cancer Communication (Lond)* **2018**, *38*, 37. [CrossRef]
- ²¹ Kankaanranta, L., Seppäl, T., Koivunoro, Y., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, X. J., Salli, E., Kortensniemi, K. M., Uusi-Simola, K. J., Valim, P., Makitie, A., Seppanen, M., Minn, H., Revitzer, H., Kouri, M., Kotiluoto, P., Seren, T., Tech, L., Auterinen, I., Savolainen, S., Joensuu, H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **2012**, *82*, e67. [CrossRef]
- ²² Herrera, M., González, S., Burlon, A., Minsky, D., Kreinsotopes, A. *Treatment planning capability assessment of a beam shaping assembly for Accelerator-Based BNCT. Applied Radiation and Isotopes* **2011**, *69*, 1870. [CrossRef]
- ²³ Savolainen, S., Kortensniemi, M., Timonen, M., Reijonen, V., Kuusela, L., Uusi-Simola, J., Salli, E., Koivunoro, H., Seppälä, T., Lönnroth, N., Välimäki, P., Hyvönen, H., Kotiluoto, P., Serén, T., Kuronen, A., Heikkinen, S., Kosunen, A., Auterinen, I. Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences. *Physica Medica* **2013**, *29*, 233. [CrossRef]
- ²⁴ Mi, P., Yanagie, H., Dewi, N., Yen, H., Liu, X., Suzuki, M., Sakurai, Y., Ono, K., Takahashi, H., Cabral, H., Kataoka, K., Nishiyama, N. Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors. *Journal of Controlled Release* **2017**, *254*, 1. [CrossRef]
- ²⁵ Takeuchi, I., Nomura, K., Makino, K. Hydrophobic boron compound-loaded poly (L-lactite-co-glycolid) nanoparticles for boron neutron capture therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2017**, *159*, 360. [CrossRef]
- ²⁶ Garabalino, M. A., Hughes, A. M., Molinari, A. J., Heber, E. M., Pozzi, E. C., Cardoso, J. E., Colombo, L. L., Nievas, S., Nigg, D. W., Aromando, R. F., Itoiz, M. E., Trivillin, V. A., Schwint, A. E. Boron neutron capture therapy (BNTC) for treatment of liver metastases: biodistribution of boron compounds in an experimental model. *Radiation and Environmental Biophysics* **2011**, *50*, 199. [CrossRef]
- ²⁷ Faião-Flores, F., Coelho, P.R.P., Muniz, R.O.R., Souza, G.S., Arruda-Neto, J., Maria, D.A. Antitumor potential induction and free radicals production in melanoma cells by Boron Neutron Capture Therapy, *Applied Radiation and Isotopes* **2011**, *69*, 1748. [CrossRef]
- ²⁸ Flores, F. F., Maria, D. A. Terapia de captura de nêutrons (BNCT) no tratamento do câncer. *Enciclopédia Biosfera*, **2011**, *7*, 01.
- ²⁹ Machado, A. C. B., Pleitz, V., Tijero, M. C. Usando a anti-matéria na medicina moderna. *Revista Brasileira de Ensino de Física* **2006**, *28*, 407. [PubMed]
- ³⁰ Zamboni, C. B.; *Fundamentos da física de nêutrons*, Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.
- ³¹ Ware, M. L., Berger, M. S., Binder, D. K. Molecular biology of gliomas tumorigenesis. *Histology and Histopathology* **2003**, *18*, 207. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Dos Santos, H. S., Cruz, W. M. de S. Terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Revista Brasileira de Cancerologia* **2001**, *47*, 303. [Link]
- ³³ Nakamura, H., Kirihata, M.; *Boron Compounds: New candidates for boron carriers in BNCT. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*, Springer: Nova Iorque, 2012. [Link]
- ³⁴ Skold, K., Gorlia, T., Pellettieri, L., Giusti, V., H-Stenstam B., Hopewell, J. W. Boron neutron capture therapy for new lydiagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential. *British Journal of Radiology* **2010**, *83*, 596. [CrossRef] [PubMed]

- ³⁵ Wittig, A., Michael, J., Moss, R. L., Stecher-Rasmussen, F., Arlinghaus, H. F., Bendel, P., Mauri, P. L., Altieri, S., Hilger, R., Salvadori, P. A., Menichetti, L., Zamenhof, R., Sauerwein, A. G. Boron analysis and boron in imaging in biological materials for boron neutron capture therapy (BNCT). *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2008**, *68*, 66. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Campos, T. P., Vilela, M. J., da Cruz, J. S., e Silva, N. O., Andrade, A. P. A., Gomes, P. M. C., Roberto, W. S.; *Resumo do IV Meeting on Nuclear Applications*, Belo Horizonte, Brasil, 1997. [[Link](#)]
- ³⁷ De Campos, T. P. R. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. *Revista Brasileira de Oncologia* **2000**, *46*, 283. [[Link](#)]
- ³⁸ Aihara, T., Hiratsuka, J., Morita, N., Uno, M., Sakurai, Y., Maruhashi, A., Ono, K., Harada, T. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using ¹⁸F-BPA PET. *Head & Neck* **2006**, *28*, 850. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Garabalino, M. A., Heber, E. M., Hughes, A. M., Pozzi, E. C. C., Molinari, A. J., Nigg, D. W., Bauer, W., Trivillin, V. A. Boron biodistribution for a BNCT in the hamster cheek pouch oral cancer model: combined administration of BSH and BPA. *Applied Radiation and Isotopes* **2014**, *88*, 64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Gonzales, S. J., Bonomi, M. R., Santa Cruz, G. A., Blaumann, H. R., Calzetta Larrieu, O. A., Menéndez, P., Joménez Rebagliati, R., Longhino, J., Feld, D. B., Dragosa, M. A., Argerich, C., Castiglia, S. G., Batistoni, D. A., Liberman, S. J., Roth, B. M. C. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. *Applied Radiation and Isotopes* **2004**, *61*, 1101. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ da Silva, R. G., Silva, W. E., Belian, M. F. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. *Revista Virtual de Química* **2018**, *10*, 1140. [[CrossRef](#)]