

**MAHIR SALEH  
HUSSEIN e PATRÍCIA  
REBELLO** são professores  
do Instituto de Física  
da USP.

# Combate ao câncer ganha novas técnicas:

MAHIR SALEH HUSSEIN  
PATRÍCIA REBELLO

# a física nuclear e o tratamento de tumores

## INTRODUÇÃO

Os trabalhos de Einstein, publicados há um século, não somente revolucionaram a maneira como se faz física básica, com a introdução de novos conceitos relacionados à noção de espaço-tempo, ao fóton e à natureza estatística do movimento dos átomos, como também iniciaram uma nova revolução industrial. Desde então inúmeras invenções resultaram de suas idéias, como por exemplo o *microchip* (usado nos computadores), a utilização da energia nuclear para fins pacíficos e bélicos, o *laser*, o GPS e até mesmo os detectores de fumaça, entre outros. Sua famosa equação  $E = mc^2$ , originalmente publicada como  $m = E/c^2$ , determina qualitativamente como a massa inercial se transforma em energia e como a energia encontrada no universo poderia ser manipulada para produzir partículas massivas. Sob esse princípio, utilizamos a reação nuclear por captura de nêutrons térmicos pelos elementos  $^{235}\text{U}$  e  $^{244}\text{Pu}$  como mecanismo propulsor para o funcionamento dos reatores nucleares, e também na fabricação das armas nucleares, devido à liberação de energia proveniente da fissão dos elemen-

Agradecimentos: prof. J. de Boer da Universidade de Munique, Alemanha, e prof. A. Kreiner da Universidade de Buenos Aires, Argentina, pelas discussões neste artigo.

tos resultantes da reação, o  $^{236}\text{U}$  e  $^{245}\text{Pu}$ . Em outras palavras, a massa total dos produtos da fissão nuclear é menor do que a massa do núcleo que fissiona e essa diferença de massa aparece sob a forma de energia. Por outro lado, a equação  $m = E/c^2$  implicitamente nos mostra como o *vácuo*, na presença de um campo elétrico intenso, poderia se tornar instável devido à criação do par *partícula-antipartícula*, o chamado *efeito Schwinger*.

A radioatividade presente nos isótopos de alguns elementos da natureza também pode ser explicada pela equação acima. Seja por decaimento radioativo por emissão de partículas  $\alpha$ , como no caso do isótopo  $^{241}\text{Am}$  (cuja atividade radioativa é utilizada no funcionamento dos detectores de fumaça, como veremos posteriormente), como também pela emissão de partículas  $\beta$ , quando o *pósitron* (antipartícula do elétron) emitido pelo núcleo radioativo se aniquila com um elétron e dessa colisão resultam dois fótons de raios  $\gamma$  de mesma energia e emitidos em direções diametralmente opostas que, quando detectados por instrumentos especiais, podem fornecer, por exemplo, imagens anatômicas utilizadas em diagnósticos médicos (princípio básico do funcionamento do PET – *pósitron emission tomography* – utilizado em medicina nuclear para localização de tumores). As técnicas nucleares amplamente usadas em medicina, especialmente nas terapias com radiação, baseiam-se nos conceitos físicos relacionados com a ionização da matéria ao ser atravessada por partículas carregadas.

Neste artigo iremos fornecer uma visão geral das diferentes modalidades de terapias de combate ao câncer utilizando radiação ionizante, enfatizando a utilização da *hadronterapia* e, mais especificamente, a *boroneutronterapia*, indicada no tratamento de tumores cerebrais.

Esse homem carismático, de inabalável bom humor, com longos cabelos brancos desgrenhados e olhos brilhantes, que acreditava no milagre da vida e tanto se preocupou em desvendar os mistérios do universo, tampouco imaginou que suas idéias teriam aplicações importantes na área da saúde.

## NÃO FIQUE AÍ PARADO DE BRAÇOS CRUZADOS!

“Cruzo os braços sobre a mesa, ponho a  
[cabeça sobre os braços,  
É preciso querer chorar, mas não sei ir  
[buscar as lágrimas...  
Por mais que me esforce por ter uma grande  
[pena de mim, não choro,  
Tenho a alma rachada sob o indicador curvo  
[que lhe toca...  
Que há de ser de mim? Que há de ser de  
[mim?”  
(Fernando Pessoa).

Contemporâneo de Einstein, o brilhante poeta modernista Fernando Pessoa expressou em palavras o sentimento dos milhares de indivíduos anualmente diagnosticados com câncer por todo o mundo: a sensação de impotência diante do inevitável... Ao contrário do que se imagina, várias modalidades de câncer, como os de mama, de próstata, a leucemia e muitos outros, principalmente se diagnosticados em fase inicial de desenvolvimento, possuem um alto percentual de cura. Isso se deve ao fato de que os tumores malignos em seu estágio inicial são geralmente bem localizados; à medida que o câncer se desenvolve, ele tende a se espalhar, utilizando-se do sistema linfático, e, conseqüentemente, atinge outros órgãos, ocasionando a conhecida *metástase*.

Se a doença ainda estiver confinada, tratamentos localizados como cirurgias ou terapias com radiação ionizante são indicados. Por outro lado, se o tumor for inacessível, ou estiver envolto por estruturas anatômicas vitais, ou regionalmente espalhado, a cirurgia torna-se inviável e então é indicada, além das terapias com radiação ionizante, a quimioterapia.

Especialmente em medicina, a radiação ionizante (ou seja, a radiação que remove completamente um ou mais elétrons da camada de valência dos átomos) é o tipo de radiação utilizada para o tratamento dos diferentes tipos de câncer. À medida

que os íons do feixe incidente passam pelo tecido, eles ionizam o tecido pela remoção de elétrons das camadas de valência de seus átomos. Quando usada em altas doses, a radiação pode ocasionar a morte celular ou mudanças genéticas.

Como opções atuais de tratamento temos por exemplo:

- transplantes
- medicina alternativa
- quimioterapia
- radioterapia convencional (luz)
- hadronterapia (partículas pesadas)
- cirurgia.

Nosso interesse neste assunto foi motivado pela palestra ministrada em abril de 2001, no auditório do Instituto de Física (IF) da Universidade de São Paulo (USP), pelo físico alemão prof. dr. Jorrit de Boer, do Departamento de Física da Universidade de Munique (Alemanha), sobre uma nova técnica para tratar o câncer que utiliza feixes de prótons em vez de raios X (radioterapia), conhecida como protonterapia.

## CÂNCER: ENTENDENDO SUA PERSONALIDADE

Ainda citando nosso querido Fernando Pessoa: “Como é por dentro outra pessoa, quem é que o saberá sonhar?”. Como ocorre aos seres humanos, o câncer também tem sua própria evolução. No nosso organismo, os mecanismos de reprodução e diferenciação celular são muito complexos. Na reprodução celular, as células “filhas” conservam suas principais características, mas no câncer (ou neoplasia) a reprodução foge à regra da normalidade. A célula neoplásica retrocede na sua evolução, perdendo a função, ficando orientada somente para a reprodução.

O defeito básico presente nas células neoplásicas é ainda desconhecido e pode não ser único. A neoplasia pode, por exemplo, surgir de uma única célula que sofreu mutação; assim a população de células de um tumor, tendo um patrimônio genético comum, poderia ajudar a identificá-las para

um tratamento no futuro.

As alterações na reprodução ou geração das células neoplásicas aumentam com o tempo e são cumulativas. Assim, se no começo a reprodução dessas células era contida por um tratamento hormonal, depois de algum tempo as células resistentes ao hormônio podem se tornar maioria e o tumor pode tornar a crescer. Este é o chamado “princípio da autonomia”, que é bloqueado pela combinação de dois ou mais tratamentos simultâneos.

*Variações do comportamento:* cada neoplasia é única, tendo características próprias, dentro de uma faixa bem extensa. Em uma das extremidades, no caso de *tumores malignos*, a reprodução de células atípicas pode atingir o grau máximo, de autonomia quase absoluta, total perda da diferenciação e conseqüentemente veloz crescimento da neoplasia. No outro extremo estão os *tumores benignos* com células pouco atípicas, reprodução parcialmente controlada, ritmo lento de multiplicação, demorado crescimento e discreta perda de diferenciação.

*Nomenclatura e classificação:* o nome mais usado é “tumor”. É usado desde a Antigüidade para indicar qualquer “inchaço” mais ou menos delimitado, formando elevação irregular, qualquer que seja sua natureza. Aos poucos foram surgindo outros termos, como *blastoma* (do grego *blastós* = broto), que é pouco usado; *câncer* (do latim *cancer* = caranguejo) é a tradução latina do grego *carcinoma* (*karkinos* = crustáceo, caranguejo), usado primeiramente por Galeno (138-201 d.C.) para indicar um tumor maligno de mama que se parecia com as patas de um caranguejo. O seu emprego hoje é para indicar qualquer tumor maligno. “*Oma*” é desinência usada pelos antigos médicos gregos para designar tumores malignos e hoje pode indicar processo tumoral benigno ou maligno. Por exemplo, *fibroma* (benigno) e *adenocarcinoma* (maligno).

São classificados quanto ao comportamento (maligno ou benigno), quanto ao local de instalação. Por exemplo, lipoma

nos linfócitos, hemangioma nos vasos sanguíneos, etc. e pela origem do crescimento neoplásico, isto é, o grupo de células primeiramente atingido ou o local do corpo em que ele começou.

*Tumores benignos:* as células dos tumores benignos não se infiltram nos tecidos à sua volta e não os invadem. Elas não se separam das células originais e não formam colônias secundárias ou metastáticas (do grego *metastatikós* = que se muda, que se desloca). Formam uma massa que tende para a forma esferoidal, comprimindo os tecidos ao seu redor (podendo interromper veias e artérias causando danos aos órgãos). Geralmente forma-se ao seu redor uma pseudocápsula fibrosa que facilita sua retirada mas não impede seu crescimento.

Há exceções em tumores, por exemplo, de ovário, que por estarem sob pressão podem se romper e liberar fragmentos que podem enxertar-se (eles se fixam dependendo das condições do local) dentro do abdômen. A disseminação e a metástase, nesse caso, são acidentais. Podem acontecer ulcerações (feridas) nas neoplasias que causam complicações que podem ser letais se atingirem o cérebro, por exemplo.

*Tumores malignos:* as células de tumores malignos têm a superfície alterada, reduzindo sua adesão com as células vizinhas, permitindo à colônia uma capacidade de movimentação que leva o tumor a locais distantes, outros tecidos, veias e vasos linfáticos. As células perdem suas características, dependendo do tumor, e no caso extremo diz-se “anaplasia” (do grego *aná* = ação ou movimento contrário e *plastos* = forma, ou seja, sem forma).

A atividade reprodutora é intensa, de crescimento rápido e ciclo vital curto (as células se reproduzem rápido, mas suas mortes são freqüentes, levando à necrose e destruição do tecido ao seu redor). Existe uma alta tendência à “recidiva”, ou seja, à volta do tumor. Como vários “brotos” se afastam do local primitivo, é difícil retirar completamente um tumor. Por esse motivo, ao retirar um tumor maligno, os cirurgões

retiram também ampla área do tecido normal em volta (área de segurança) para tentar retirar também as ilhotas de células neoplásicas que se separam da colônia principal.

*Quem pode ter tumores:* todos os dias, mesmo em pessoas normais, algumas células podem sofrer mutação e alterar suas características, mas o organismo que está preparado envia células especiais (linfócitos matadores) que rapidamente as eliminam. O que ainda não foi descoberto é o mecanismo exato que leva à formação de colônias de células neoplásicas (esse fator pode ser genético, fisiológico ou até psíquico).

Tem-se estudado vários agentes que parecem ter efeito carcinogênico, assim como alguns vírus (por exemplo, o papiloma, vírus da verruga), substâncias químicas com hidrocarbonetos policíclicos (que agem na pele ou local de contato, como antraceno, ferantieno, benzantraceno), aminas aromáticas (responsáveis por um tipo de chamado “câncer profissional”), azocompostos, alquilantes (usados como gases tóxicos na Primeira Guerra Mundial), arsênicos (nas minas), cromo (presente em cimentos antigos), níquel (quando inalado), radiação ultravioleta (presente no câncer de pele), hormônios desregulados e, por fim, mutação genética.

## UM PASSEIO PELO MUNDO DAS TÉCNICAS DE TERAPIA COM RADIÇÃO IONIZANTE

Existem os seguintes tipos de radiação ionizante:

- eletromagnética: os raios X e os raios gama;
- partículas carregadas (como os elétrons, partículas alfa, prótons, etc.);
- nêutrons.

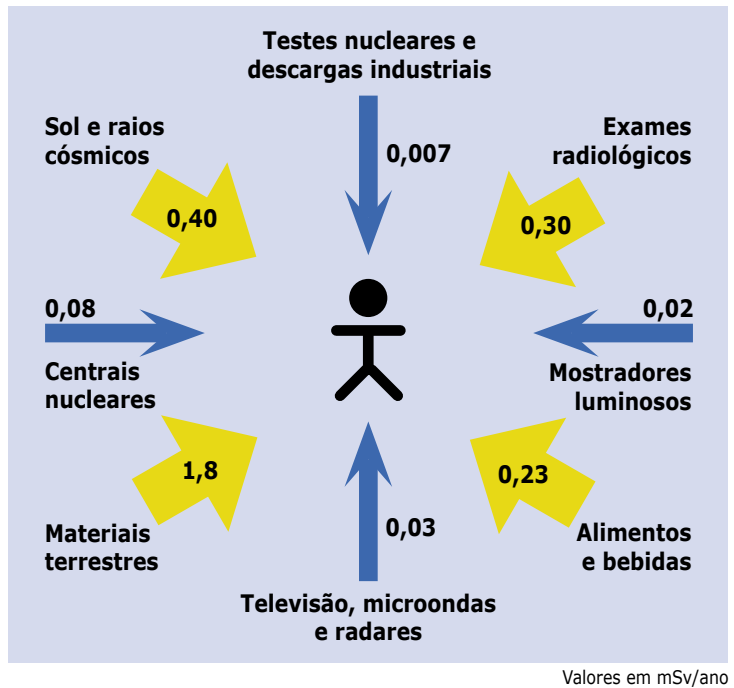
Segundo a United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Unsear) não existe uma dose segura de exposição à radiação sob o ponto de vista

genético, sendo que qualquer exposição à radiação pode envolver um certo risco de indução de efeitos hereditários e somáticos. Na Figura 1 temos as doses de radiação a que estamos expostos diariamente. No caso dos seres humanos adultos (idade entre 30 e 50 anos), a dose letal seria de 4Sv (Sievert) para radiação eletromagnética (1mSv = 0.001Sv).

Quanto maior a sua energia, mais profundamente a radiação pode penetrar no tecido, e portanto o comportamento da radiação ionizante utilizada é muito importante no planejamento dos tratamentos.

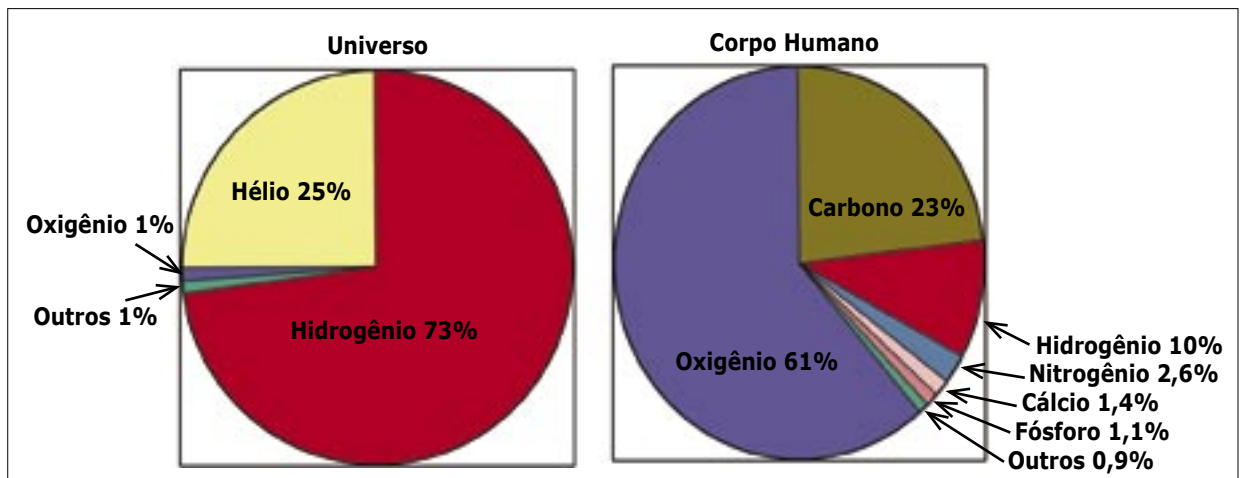
Na Figura 2 observamos a porcentagem dos diferentes elementos presentes no corpo humano. Sabe-se que aproximadamente 80% do peso do nosso organismo é devido à água, H<sub>2</sub>O. Mas de onde vêm os elementos hidrogênio (H) e oxigênio (O)? O núcleo do hidrogênio (próton) foi criado, no universo, três minutos após a “grande explosão” ou *big-bang*. Isso ocorreu há 15 bilhões de anos. Por outro lado, os átomos de hidrogênio (próton mais elétron), que se encontram na composição química de nosso organismo, originaram-se por volta de 400.000 anos após o *big-bang*. No entanto, o oxigênio e os elementos mais pesados surgiram muito mais tarde, no interior das estrelas, por volta de 1 bilhão de anos após a grande explosão.

**FIGURA 1**  
*Exposição diária do ser humano à radiação*



Como vemos, os elementos existentes em nosso corpo, em especial o hidrogênio, foram criados no universo bilhões de anos atrás. Isso não é cosmologicamente incrível!!!? Temos assim um bom motivo para nos harmonizarmos com a Suprema Realidade do Cosmos, com o invisível Uno que permeia todos os Versos visíveis do universo. Além disso o hidrogênio é de crucial importância em várias outras apli-

**FIGURA 2**  
*Comparação entre a composição do corpo humano e a do universo*



cações, como, por exemplo, na aquisição de imagens por equipamentos de ressonância magnética. Todos os núcleos atômicos giram em torno de seus eixos (isto é, possuem uma propriedade chamada *spin*); por outro lado, os núcleos (particularmente os núcleos do átomo de hidrogênio) possuem uma carga positiva (o próton) e, pela teoria eletromagnética, sabemos que toda partícula carregada que gira se comporta como um ímã com os pólos norte e sul ao longo do eixo de rotação. Para obtermos o fenômeno de *ressonância*, expomos a amostra a um campo magnético externo, forte e homogêneo; desse modo, os *spins* de todos os núcleos da amostra se alinharão com o campo, com os pólos norte apontando na direção sul do campo, e atingirão o equilíbrio térmico. Dizemos, então, que a amostra está *magnetizada*. Quando os núcleos relaxam, cada um se torna uma miniatura de um radiotransmissor, fornecendo um *pulso* característico que varia com o tempo, dependendo do microambiente na vizinhança do próton. Por exemplo, os núcleos de hidrogênio nas gorduras têm diferentes microambientes comparados aos núcleos desse átomo na água, transmitindo por isso diferentes pulsos nos dois casos. Devido a essas diferenças, em conjunto com as diferentes proporções de água e gordura nos diferentes tecidos, eles transmitem diferentes sinais de rádio. Essa diferença de sinal dos pulsos é usada para formar as imagens.

Atualmente no Brasil utiliza-se essencialmente a radioterapia convencional (terapia baseada em feixes de raios X e raios gama emitidos por aceleradores ou por substâncias radioativas; essencialmente radiação ionizante eletromagnética) em suas diferentes versões (radioterapia externa ou interna) no tratamento de pacientes com câncer. É uma maneira eficaz de tratar muitos tipos de câncer em quase toda parte do corpo. Para alguns pacientes a radioterapia em suas várias modalidades é o único tratamento necessário e para outros esse tratamento deve ser combinado com cirurgia e/ou quimioterapia.

Cirurgias agressivas, quimioterapia ou terapias com altas doses de radiação são

eficazes na erradicação dos tumores, mas por outro lado podem causar muitos danos aos tecidos normais adjacentes. O objetivo principal da tecnologia de terapias com radiação é o desenvolvimento de novas formas de irradiar o tumor reduzindo a probabilidade de problemas colaterais decorrentes dos efeitos dessas radiações ionizantes nos tecidos biológicos.

## TRATAMENTO COM A LUZ: RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

As pesquisas em física, principalmente na área de física nuclear, têm um papel essencial na medicina e em especial nas terapias de tratamento do câncer. Esses estudos iniciaram-se no final do século XIX com a descoberta dos raios X por W. K. Roentgen, em 1895, da radioatividade natural por Henry Becquerel (observando o decaimento do urânio natural), do elemento radium (Ra) pelo casal Pierre e Marie Curie em 1898 (substância altamente radioativa que emitia raios gama, com menor energia do que o já conhecidos raios X, mas com maior capacidade de penetração).

Após a Segunda Guerra Mundial, cresceu entre os cientistas e autoridades a preocupação com o uso inadequado da radiação, pois nessa época já estava comprovado que ela poderia causar danos letais às células do organismo. Os raios gama e os raios X, classificados como radiações eletromagnéticas por emitirem “*quanta* de luz” (ou fótons), interagem com a matéria basicamente por três processos:

- absorção fotoelétrica – um fóton é absorvido por um átomo (constituente da matéria) e então um dos elétrons desse átomo, recebendo nesse caso o nome específico de “*fotoelétron*”, é emitido;
- espalhamento *compton* – um fóton é espalhado devido à interação com um elétron livre do átomo constituinte da matéria, resultando um fóton menos energético e um elétron espalhado com a quantidade de

energia perdida pelo fóton;

- produção de pares – um fóton origina um “*par elétron-pósitron*”; *pósitron* é a antimatéria do elétron, ou seja, enquanto o elétron é uma partícula de carga negativa ( $e^-$ ) o pósitron possui carga positiva ( $e^+$ ); vale observar que nesse processo o fóton desaparece.

Basicamente, a destruição dos tecidos ocorre do seguinte modo: (1) a radiação incidente ioniza átomos nas moléculas do material irradiado; essa mudança física ocorre em um intervalo de tempo de  $10^{-16}$  segundos ou menos; (2) as moléculas ionizadas participam de reações químicas que originam *radicais livres* ou outras moléculas excitadas; essa mudança química ocorre em um intervalo de tempo de  $10^{-15}$  segundos até  $10^{-3}$  segundos; (3) esses *radicais livres* são então incorporados em estruturas biológicas complexas ao nível molecular e alteram a função biológica dessas moléculas; essas mudanças biológicas levam horas e até anos para produzir efeitos aparentes.

A radiação funciona melhor em células que estão crescendo e se dividindo. Como as células cancerosas crescem e se dividem mais rápido do que as células normais em torno delas, a radioterapia é um método bem útil no tratamento do câncer. Apesar de algumas células sadias também serem destruídas ao irradiarmos as células neoplásicas, a maioria das células sadias se recupera mais rapidamente e completamente do efeito da radiação do que as células afetadas pela doença.

Nas duas décadas seguintes à Segunda Guerra Mundial houve um grande avanço na área de física nuclear com a criação de fontes poderosas de raios X e raios gama, a construção de fontes de alta voltagem, como o Gerador de Van der Graff, que possibilitou o desenvolvimento dos primeiros aceleradores de partículas.

## O QUE SÃO OS ACELERADORES DE PARTÍCULAS?

Um acelerador de partículas é um aparelho que produz “feixes” de átomos, elétrons, moléculas ou partículas mais exóticas (como antiprótons, pósitrons ou mésons), com velocidades altas. Para que sejam atingidas essas velocidades, que em alguns casos chegam quase à velocidade da luz, as partículas sofrem a ação de forças eletromagnéticas, com arranjos que diferem bastante entre os diversos tipos de aceleradores.

Um *feixe de partículas* ocorre quando as trajetórias dessas partículas são razoavelmente paralelas e distam menos de 1 centímetro umas das outras. Um feixe é caracterizado então essencialmente pela partícula que o forma, levando-se em conta sua velocidade e o número de partículas por unidade de tempo.

Entre os diferentes tipos de aceleradores temos:

- os “*tandens*”: em que íons negativos são acelerados por um potencial elétrico positivo até um alvo gasoso ou sólido onde perdem elétrons, virando íons positivos e sendo acelerados novamente;
- os “*Van der Graff*”: em que uma esfera é carregada eletricamente até alguns megavolts ( $1\text{MV} = 10^6\text{V}$ ) e dentro dela se coloca uma fonte de íons, que são acelerados;
- os “*lineares*”: em que um campo magnético variável induz um campo elétrico variável na direção do tubo do acelerador, com o campo elétrico oscilante, mas com o feixe sendo pulsado, para só percorrer o tubo quando o campo apontar no sentido desejado. A maioria dos aceleradores utilizados nos hospitais é desse tipo;
- os “*ciclotrons*”: em que o íon descreve semicírculos sob a ação de campo magnético, e entre esses semicírculos ele é acelerado por um campo elétrico; como passa diversas vezes nessa mesma região, um potencial elétrico pequeno resulta numa grande energia final;
- os “*eletrostáticos de baixa voltagem*”: ou seja, até algumas centenas de quiloelétronvolts ( $1\text{keV} = 10^3\text{eV}$ ), onde um elétron ou um íon é acelerado por um gerador externo;



• o “síncrotron de radiação”: em que elétrons são acelerados a energias da ordem de gigaelétron-volts ( $1\text{GeV} = 10^9\text{eV}$ ) e, como percorrem trajetórias curvas, emitem fortemente luz polarizada, monocromática e de alta frequência. Esses aceleradores no entanto não são usados para colidir partículas aceleradas com um “alvo”, mas sim para fazer interagir essa luz *síncrotron* com alvos. No Brasil temos o Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), em Campinas.

Além dos aceleradores anteriormente descritos, obviamente temos todos os tubos de raios X, todos os aparelhos de TV e todos os monitores de vídeo de computadores, que formalmente são aceleradores mas são empregados para finalidades outras que não a pesquisa.

Vale lembrar que a descoberta e/ou produção de materiais artificiais, como plásticos, remédios, ligas metálicas e cerâmicas só foi possível usando propriedades atômicas e moleculares descobertas usando aceleradores. Foram experiências usando aceleradores que nos permitiram a compreensão que temos dos átomos e das substâncias que nos rodeiam, fornecendo a base para a mecânica quântica no início do século XX, e conseqüentemente permitindo a compreensão teórica dos fenômenos químicos. Os aparelhos eletrônicos funcionam baseados em componentes (os circuitos integrados ou *chips*) fabricados por implantação (usando aceleradores de íons) de átomos de alta velocidade em cristais de silício.

## MAS COMO LOCALIZAR OS TUMORES? ORA, ACENDENDO A LUZ, É CLARO!

Um meticuloso planejamento do tratamento que assegure o menor efeito possível da radiação nos tecidos normais é muito importante. Com essa finalidade já

existem hospitais no Brasil que aplicam técnicas de última geração em radioterapia convencional (terapia com utilização de raios X ou gama), como, por exemplo, a *terapia de radiação de intensidade modulada* (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT), no Hospital Sírio e Libanês em São Paulo, com o auxílio de equipamentos de aquisição de imagens do corpo humano, como a tomografia computadorizada (CT), a tomografia por emissão de pósitron (PET) ou mesmo as técnicas de ressonância magnética (MR), que auxiliam na obtenção das características físicas e localização exata dos tumores.

Um dos mais modernos equipamentos em medicina nuclear, também em funcionamento no Hospital Sírio e Libanês, é o PET-CT (abreviação do inglês *positron emission tomography & computer tomography*), uma máquina que acopla recursos de aquisição de imagens pela tomografia por emissão de pósitron (PET) com a tomografia computadorizada (CT). Enquanto outras técnicas de aquisição de imagem mostram apenas a estrutura dos órgãos, o PET-CT nos mostra o funcionamento químico, o metabolismo, de órgãos e tecidos. Portanto as informações obtidas por esse equipamento são utilizadas não somente para a exata localização dos tumores, mas principalmente para verificação da presença ou ausência de atividade tumoral, sua malignidade, detecção de recidivas e resposta à terapia (por exemplo, a ocorrência de necrose ou fibrose do tecido não é detectada por exames usuais de CT e MR).

Para obtenção dessas imagens metabólicas, utilizam-se substâncias que estejam de acordo com o metabolismo do tumor. Usualmente é utilizado a *fluordexoxiglicose* (ou FDG), substância formada basicamente pelo elemento flúor-18 (9 prótons e 9 nêutrons), um emissor de pósitron que indica o grau de atividade tumoral, e portanto a viabilidade dos tumores.

O funcionamento do PET é baseado em alguns conceitos básicos de física moderna: o pósitron é a antimatéria do elétron (encontrado nos átomos das moléculas que constituem o tecido humano); o pósitron,

emitido pela substância injetada no paciente, colide com um dos elétrons dos átomos e os dois se aniquilam originando dois raios gama (fótons – partículas de luz) de acordo com a famosa relação de Einstein entre massa e energia (transformação de matéria em radiação),  $E = mc^2$ . Nesse caso a massa  $m$  corresponde ao dobro da massa do elétron (o pósitron, por ser antimatéria do elétron, possui a mesma massa). Portanto, cada fóton é emitido com uma energia de 511keV ( $1eV = 1.602189 \cdot 10^{-19}$  joules) seguindo em caminhos opostos de acordo com um dos dogmas da física, a *conservação da quantidade de movimento*.

Frisamos que o *isótopo* (elementos com a mesma quantidade de prótons) estável do flúor, utilizado no tratamento de água e na fabricação de pasta de dente, é o flúor-19 (9 prótons e 10 nêutrons). Enquanto o flúor-19 nunca decai, o flúor-18 leva aproximadamente 109 minutos para que a metade de sua amostra (a sua *meia-vida*) se transforme em oxigênio-18 (8 prótons e 10 nêutrons; estável), mais um pósitron e um neutrino que atravessam o organismo sem provocar reações.

Outros emissores de pósitron que podem ser utilizados em exames de PET são os elementos oxigênio-15 (8 prótons e 7 nêutrons; meia-vida de 2 minutos), nitrogênio-13 (7 prótons e 6 nêutrons; meia-vida de 10 minutos), carbono-11 (6 prótons e 5 nêutrons; meia-vida de 20 minutos), e iodo-124 (53 prótons e 71 nêutrons; meia-vida de 4 dias).

A literatura médica indica especialmente para detecção de atividade tumoral no cérebro o elemento thallium-201 (81 prótons e 120 nêutrons; meia-vida de 72 horas). Os tumores cerebrais são mais sensíveis a esse elemento do que à FDG, pois o cérebro normal não capta thallium. A contra-indicação na utilização em grande quantidade desse elemento é que o thallium-201, ao decair, emite, além de um pósitron e de um neutrino( $\nu$ ), o elemento mercúrio-201 (80 prótons e 121 nêutrons), que é estável e prejudicial ao organismo.

Vale observar que os isótopos anteriores não existem na natureza e, portanto, devem

ser sintetizados em laboratório utilizando-se os aceleradores de partículas. Utiliza-se um acelerador tipo ciclotron. Devido à curta meia-vida dos isótopos, a sintetização dos elementos deveria se proceder no próprio hospital. Atualmente a FDG é fabricada pelo Instituto de Pesquisas em Energia Nuclear (Ipen), em São Paulo, e distribuída aos hospitais.

Após todo o processo de identificação do tumor, há um planejamento cuidadoso do tratamento a ser aplicado. Atualmente a técnica mais avançada empregada em radioterapia é a terapia de radiação de intensidade modulada (IMRT). Essa técnica consiste em esculpir o volume do tumor modulando (variando espacialmente) a intensidade do feixe de raios X através de uma nova tecnologia chamada *computer-controlled multileaf collimators* (MLCs) que controla dinamicamente a forma de abertura do feixe de radiação. Usando essa técnica, a dose de radiação fornecida ao volume é adequadamente adaptada à sua forma, poupando, assim, os tecidos adjacentes ao tumor.

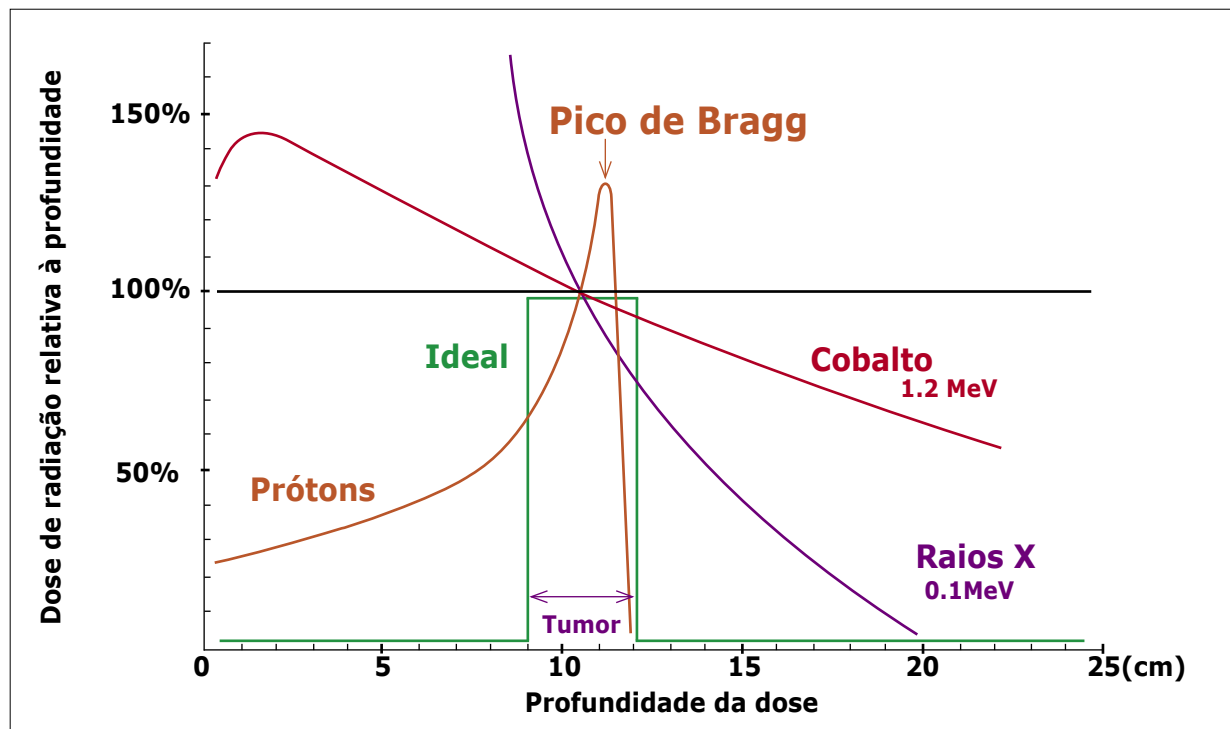
## OS "LIGHTS" QUE ME PERDOEM, PREFIRO OS MAIS "PESADOS": HADRONTERAPIA

No tratamento do câncer, uma fonte ideal de radiação deveria fornecer uma dose uniforme de radiação ao tumor e nada fora dele. Essa perfeição no fornecimento da dosagem de radiação é impossível; sendo assim, o mais próximo do objetivo anterior seria uma fonte de radiação que depositasse a maior parte da dose dentro do volume do tumor e relativamente pouca dose fora dele. Nesse contexto entram em cena os hádrons.

Na natureza existem quatro *interações* fundamentais: a *gravitacional*, a *eletromagnética*, a *fraca* e a *forte*. A interação forte tem alcance curto e conduz a processos que decorrem num intervalo de tempo muito

FIGURA 3

Gráfico comparativo do comportamento dos diferentes tipos de radiação ionizante no tratamento de tumores



pequeno. Ela só atua entre os *núcleons* (ou seja, entre os prótons e os nêutrons). As partículas que interagem fortemente entre si são chamadas genericamente de *hádrons* (do grego *hadrós* = grande, pesado).

Em 1947, Robert Wilson propôs a utilização do uso de partículas nucleares carregadas (hádrons carregados) para fins terapêuticos, baseado nas propriedades físicas do seu feixe que diferem significativamente das propriedades físicas do feixe de raios X.

Os raios X de alta energia e os raios gama são ondas eletromagnéticas (portanto não têm massa ou carga) que penetram o paciente sem alcance definido, perdendo energia exponencialmente à medida que interagem com os tecidos anteriores ao tumor (depositam desse modo uma dose considerável de radiação ao longo de sua trajetória). A intensidade ou dose de radiação é caracterizada pela energia fornecida por unidade de massa. A unidade de dose é o Gray (Gy); 1Gy corresponde a 1 joule por quilograma. As interações dos elétrons

secundários, resultantes das interações primárias dos raios X ao penetrar o paciente, são a causa primordial dos danos às estruturas moleculares que ocasionam a morte da célula.

Por outro lado, os prótons ou os íons mais pesados são partículas relativamente grandes (têm maior massa) com carga positiva que penetram a matéria com um alcance finito de acordo com a energia do feixe incidente no tecido. Devido à sua massa, eles atravessam o tecido perdendo pouca energia durante a trajetória. Essa perda deve-se entre outros fatores às interações eletromagnéticas com os elétrons orbitais ao longo do caminho. A perda de energia dos prótons (de acordo com a *fórmula de perda de energia de Bethe-Bloch*) é inversamente proporcional ao quadrado de sua velocidade (isto é, quanto maior sua velocidade inicial, menor a sua perda de energia ao penetrar o tecido), e os elétrons secundários resultantes das interações eletromagnéticas, sendo de curto alcance, doam quase localmente a

energia que eles ganharam dos prótons incidentes. Conseqüentemente, a deposição local de energia aumenta bruscamente à medida que o próton diminui sua velocidade (lembrar que a perda de energia é inversamente proporcional ao quadrado da velocidade). Portanto, à medida que ele penetra o tecido mais profundamente, ele vai diminuindo sua velocidade e assim a deposição de energia demonstra um pico quando ele pára. Ou seja, a profundidade no tecido biológico utilizando a protonterapia (terapia de radiação de tumores com prótons) é relacionada ao “pico de Bragg”, um máximo de dose de radiação nos milímetros finais do alcance do próton. A profundidade do pico de Bragg depende da energia do feixe; quanto maior a energia, mais profunda a localização do pico de Bragg no tecido. À medida que o feixe penetra no tecido biológico, há um aumento abrupto da dose depositada. O feixe então pára nesse ponto e conseqüentemente há uma interrupção na dose de radiação depositada. Desse modo, nenhum tecido é tratado em torno do pico de Bragg.

Por outro lado, para ser clinicamente útil, esse pico precisa ser “alargado” para se adequar ao volume a ser tratado. Então utiliza-se um “modulador”, que é colocado na saída do feixe, e que tem como função “alargar” o pico de Bragg no tamanho desejado (volume do tumor). A Figura 3 nos mostra a dose relativa de radiação em relação à profundidade no tecido de diferentes tipos de radiação ionizante ordinariamente utilizados nos tratamentos do câncer.

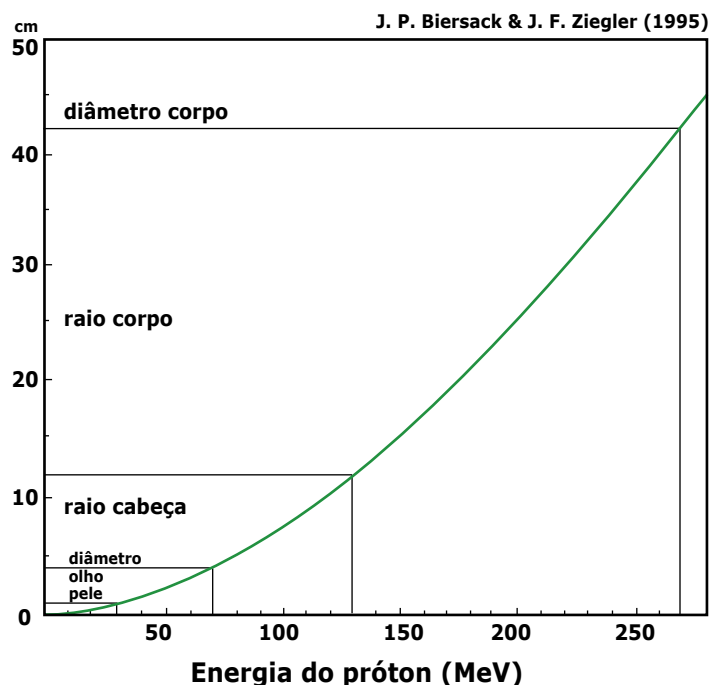
Além das interações eletromagnéticas, têm importância na característica do feixe incidente as interações decorrentes dos *múltiplos espalhamentos de coulomb* (que expandem o feixe lateralmente). É importante observar que, à medida que a energia incidente dos prótons aumenta, devemos levar em consideração as interações com os núcleos dos elementos que compõem os tecidos. Essas colisões nucleares reduzem gradualmente a fluência dos prótons primários no feixe, e também os fragmentos nucleares dessas colisões depositam localmente dose de radiação adicional nos

tecidos anteriores ao tumor. Ou seja, com o aumento da energia do próton no feixe incidente, a probabilidade de ocorrerem reações nucleares aumenta proporcionalmente. Ainda que na faixa de energia utilizada na protonterapia (energias entre 60 MeV e 250 MeV) essa probabilidade seja relativamente pequena, ela deve ser considerada, pois os produtos dessas reações incluem não somente prótons secundários mas também nêutrons, fótons e outros núcleos de recuo mais pesados que depositam energia fora da trajetória do feixe incidente.

Para prótons com energia entre 160 MeV e 200 MeV, os efeitos nucleares têm um papel pouco estudado na perda de energia. Atualmente, no Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP), realizam-se estudos teóricos sobre os efeitos dispersivos dessas colisões nucleares na curva de Bragg.

Aproximadamente 50% dos 10.000 aceleradores de partículas em funcionamento atualmente são dedicados à medicina ou à biologia. Em torno de 80% dos aceleradores

**FIGURA 4** *Gráfico demonstrativo de profundidade versus energia do feixe incidente de prótons*



com aplicações biomédicas são direcionados para a radioterapia convencional com raios X e uma ínfima porcentagem é utilizada em protonterapia.

Como um dos centros de tratamento mais significativos destacamos o localizado no Hospital Loma Linda na Califórnia (EUA), o primeiro hospital dedicado especialmente à protonterapia, que utiliza prótons com energias entre 70 MeV e 250 MeV. Prótons com energia de >160 MeV alcançam tumores localizados a aproximadamente 16 cm de profundidade no corpo humano. Essa faixa de energia relativamente pequena é suficiente para todos os tipos de tratamento na cabeça e pescoço, incluindo tumores oculares e em algumas técnicas de tratamento do câncer de próstata (Figura 4).

O maior e mais antigo (em funcionamento desde 1946) centro protonterapêutico localiza-se no Harvard Cyclotron Laboratory. Devido à sua limitação de energia de 160 MeV na aceleração das partículas e com o objetivo de ampliar tanto o número de pacientes atendidos como também a variedade de tumores tratados, está sendo construído no Massachusetts General Hospital em Boston (EUA) o Northeast Proton Therapy Center (NTPC). Outros centros importantes são o Kashiwa, no Japão, que tem equipamentos semelhantes ao NTPC e, na Alemanha, há um projeto piloto de equipar o Hospital de Heidelberg com um acelerador de íons pesados que seria capaz de fornecer feixes de carbono-12, oxigênio-16 e outros íons pesados.

Um projeto dessa magnitude custaria algo em torno de 80 milhões de dólares, sendo 70% desse valor destinado somente às instalações do complexo do acelerador, incluindo sistema de transporte do feixe e salas de aplicação. O tratamento completo do câncer de próstata em um dos centros especializados, como por exemplo o de Loma Linda na Califórnia, é da ordem de 70 mil dólares. Apesar do alto custo, o ganho terapêutico e científico de tal centro superaria em médio prazo as expectativas e os investimentos, com a ampliação das possibilidades de tratamento e de pesquisa na área de combate ao câncer.

## TRATANDO O CÉREBRO COM CARINHO: BORONEUTRONTERAPIA

Como vimos, a irradiação de tumores com hádrons carregados tem muitas vantagens em relação à irradiação com fótons. Há uma melhor localização da dose devido à carga (melhor precisão do alvo a ser tratado), à massa (trajetória praticamente em linha reta) e à natureza do processo de deposição de energia (fenômeno do pico de Bragg). Mas essas vantagens são úteis somente no caso de tumores localmente bem definidos. Em certos casos a região afetada é muito difusa, não há contornos bem delineados e existem muitas ramificações microscópicas.

Devido principalmente a essas ramificações, particularmente em tumores cerebrais em que a precisão no fornecimento da dose de radiação é vital, aplica-se uma técnica mais sofisticada chamada *terapia por captura de bóron-nêutron* (*boron neutron capture therapy* – BNCT).

Em 1932, J. Chadwick da Universidade de Cambridge descobriu os nêutrons. Quatro anos mais tarde, em 1936, o biofísico G. L. Locher do Franklin Institute na Pensilvânia introduziu o conceito da *terapia por captura de nêutrons* (*nêutron capture therapy* – NCT).

O princípio físico dessa modalidade de tratamento é simples e muito elegante. Existe um sistema de dois componentes (sistema binário), baseado na reação nuclear que ocorre quando o bóron-10 (5 prótons e 5 nêutrons), um isótopo estável do bóron-11 (5 prótons e 6 nêutrons), é irradiado com nêutrons térmicos (isto é, de baixa energia). Então ocorre a reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  que possui uma seção de choque (probabilidade de ocorrência) de captura de nêutrons térmicos excepcionalmente alta.

Os produtos dessa reação, como a partícula alfa que se trata na verdade do núcleo do elemento hélio-4 (2 prótons e 2 nêutrons), têm um alcance muito pequeno,

comparável ao raio da célula, tornando a precisão da localização da dose surpreendente. Em outras palavras, o bórion-10 concentrado nas células tumorais se desintegra após capturar um nêutron, e as partículas carregadas pesadas provenientes da reação destroem somente as células em sua proximidade, basicamente as células tumorais, deixando as células normais dos tecidos adjacentes livres dos efeitos danosos da radiação.

Informamos que as partículas alfa são responsáveis pelo funcionamento dos *detetores de fumaça*. Esses aparelhos utilizam em seu interior o elemento amerícium-241 (95 prótons e 146 nêutrons), que possui meia-vida de aproximadamente 432 anos e é um emissor natural de partículas alfa (pela sua meia-vida, notamos que a emissão das partículas alfa pelo amerícium é demasiadamente lenta). A partícula alfa, ao sair do aparelho com o dobro da carga do próton, atinge rapidamente o pico de Bragg em questão de poucos milímetros e ioniza o ar dentro e ao redor do aparelho, criando uma corrente elétrica tolerada pelo mecanismo (ou seja, não dispara o dispositivo). Quando há fumaça no ambiente essa mesma corrente se altera, acionando o alarme!

Existem outros núcleos que são propensos à absorção de nêutrons de baixa energia, mas o bórion-10 é o mais atrativo pelos seguintes motivos: não é radioativo, é relativamente abundante na natureza, as partículas emitidas (partícula alfa e íon-lítio) pela reação de captura têm uma taxa de transferência linear de energia (*linear energy transfer* – LET) muito alta e a combinação dos comprimentos de suas trajetórias é de aproximadamente 12 microns, ou seja, da ordem do diâmetro celular, o que teoricamente limita o efeito da radiação às células tumorais.

Apesar de as seções de choque de captura de nêutrons pelos elementos dos tecidos normais serem muito menores do que a do bórion-10, dois elementos, a saber, o hidrogênio e o nitrogênio, presentes em altas densidades no tecido biológico, ao capturarem nêutrons contribuem significativamente com a dose total de radiação absorvida pelo tecido. Para reduzir esse problema na absor-

ção da dose é essencial que o tumor possua uma alta concentração de bórion-10 de modo que o fluxo de nêutrons incidente (nêutrons por cm<sup>2</sup>) possa ser minimizado a ponto de ocasionar a diminuição da reação nêutron-próton (n,p) com o nitrogênio [<sup>14</sup>N(n,p)<sup>14</sup>C] e da reação nêutron-gama (n,gamma) com o hidrogênio [<sup>1</sup>H(n,gamma)<sup>2</sup>H] e a maximização da reação <sup>10</sup>B(n,alfa)<sup>7</sup>Li na célula tumoral.

**TABELA 1**

<b>Centros especializados em hadronterapia</b>		
NTPC, Harvard	Massachusetts (EUA)	Próton
Loma Linda	Califórnia (EUA)	Próton
MPRI	Indiana (EUA)	Próton
UCSF - CNL	Califórnia (EUA)	Próton
Moscou	Rússia	Próton
São Petersburgo	Rússia	Próton
Dubna	Rússia	Próton
PMRC, Tsukuba	Japão	Próton
HIMAC, Chiba	Japão	Próton, íon pesado
NCC, Kashiwa	Japão	Próton
Hyogo	Japão	Próton, íon pesado
Wakasa Bay	Japão	Próton
PSI (72 - 200MeV)	Suíça	Próton
Uppsala	Suécia	Próton
Clatterbridge	Inglaterra	Próton
Louvain-la-Neuve	Bélgica	Próton
Nice	França	Próton
Orsay	França	Próton
N.A.C., Faure	África do Sul	Próton
TRIUMF	Canadá	Próton
GSI Darmstadt	Alemanha	Íon pesado
HMI Berlim	Alemanha	Próton
Munique	Alemanha	Próton
Erlangen	Alemanha	Próton
Heidelberg	Alemanha	Próton
INFN-LNS, Catani	Itália	Próton
CNAO, Milan & Pavia	Itália	Próton
Central Italy	Itália	Próton
TOP Project ISS Roma	Itália	Próton
CGMH	Coreia do Norte	Próton
Bratislava	Eslováquia	Próton, íon pesado
Austron	Áustria	Próton, íon pesado

Como vimos, os efeitos da radiação ou danos produzidos pelos produtos da reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  são extremamente localizados. Para isso é preciso uma significativa maior concentração de bórón nas células tumorais em comparação às células normais. Se o bórón-10 não estiver localizado na região do volume tumoral, danos poderão afetar os tecidos normais.

Outra vantagem das partículas alfa com alta LET é que elas não precisam de oxigênio para atingir sua eficácia biológica (RBE). Uma região tumoral usualmente é menos irrigada pelo sangue do que um tecido normal. Como resultado dessa deficiência de oxigênio nas regiões afetadas pelo tumor, ele pode se tornar mais resistente aos efeitos das terapias de radiação com elétrons e fótons convencionais (ou seja, com baixa LET). Entretanto a sensibilidade do tumor às partículas alfa é mantida mesmo que o tumor tenha suprimento limitado de oxigênio.

Tanto as partículas alfa quanto os íons-lithium podem “matar” as células ativas ou não ativas do tumor. Isso é importante pois os tumores são conhecidos por terem um grande número de células inativas. Outros tratamentos, como a quimioterapia, concentram-se mais em tratar células ativas (ainda em processo de divisão).

A maior vantagem de um sistema binário como o da reação exposta anteriormente é que cada componente pode ser manipulado independentemente. Na NCT pode-se ajustar o intervalo de tempo entre a administração do agente capturador (bórón-10) e da irradiação de nêutron quando ocorrer um grande gradiente de concentração de bórón-10 nos tecidos sadios e tumorais. O feixe de nêutron pode ser colimado de forma que o campo de irradiação esteja circunscrito à região a ser tratada e o tecido normal com alta concentração de bórón-10 possa ser excluído do volume tratado.

Em 1951, Sweet sugeriu que a NCT poderia ser utilizada no tratamento de tumores cerebrais, e em particular no tratamento do mais maligno e resistente deles, o *glioblastoma multiforme* (GBM). Este é um câncer dos tecidos de suporte gliais do sistema nervoso central. As células gliais

são responsáveis pelo hábitat, na forma de suporte químico e físico, que sustenta os neurônios. Noventa por cento das células do sistema nervoso central são células gliais e constituem 50% do volume do sistema nervoso. Ao contrário dos neurônios, as células gliais têm um ciclo de evolução celular em que nascem, se diferenciam e procriam (*mitose*). É essa diferença que aumenta nos adultos a probabilidade de câncer na célula glial em comparação com o câncer que afeta os neurônios.

Sweet primeiro demonstrou que certos compostos de bórón se sentem “atraídos” pelos tecidos tumorais no cérebro. Pouco depois, pesquisas se iniciaram no Laboratório Nacional de Brookhaven e no Instituto Tecnológico de Massachusetts com feixe de nêutrons térmicos e com tetraborato de sódio ou bórax como agente capturador. Essas pesquisas não obtiveram eficácia terapêutica pois os nêutrons térmicos são atenuados rapidamente no tecido devido à absorção e espalhamento, sendo sua profundidade de penetração para a NCT limitada em 3-4 cm, o que significa que somente tumores superficiais poderiam ser destruídos pela reação de captura de bórón-10. E, também, os compostos de bórón utilizados eram muito difusivos, não alcançando a localização seletiva do tumor.

Atualmente novas perspectivas surgiram no estudo da BNCT, principalmente após resultados obtidos por Hatanaka et al. no Japão para o tratamento de gliomas malignos e por Mishima et al. para tratamento de melanoma (câncer de pele). Um grupo de pesquisas importante nessa área é o formado em Harvard no MIT (Massachusetts Institute of Technology).

As fontes de nêutrons usadas na ativação do bórón na BNCT são reatores nucleares ou pequenos aceleradores de prótons. Aceleraram-se os prótons a energias da ordem de 1 MeV, que é suficiente para induzir uma reação nuclear chamada *reação de troca de carga* usando o elemento lithium-7 como alvo. Esse elemento inclusive é utilizado para tratar problemas de distúrbios mentais, como por exemplo a *psicose maníaco-depressiva* (PMD).

O produto dessa reação é um feixe secundário de nêutrons e o elemento berílio-7 (4 prótons e 3 nêutrons; meia-vida 53 dias) que se desintegra novamente em lítio-7, pósitron e neutrino. Nesse sentido o lítio-7 é usado como um *catalisador* para transformar o próton em nêutron (já que essa reação é impossível naturalmente, pois a meia-vida do próton é a própria idade do universo).

Tal feixe secundário de nêutrons tem energia baixa parecida com a dos feixes gerados pelos reatores nucleares, com a vantagem de serem facilmente colimados. Desse modo obtemos um feixe apropriado para a BNCT.

Enfatizamos que o custo de tal acelerador de prótons é aproximadamente o mesmo de um acelerador de elétrons usualmente utilizado nos hospitais brasileiros para o tratamento de radioterapia.

Seria de grande valia que, em futuro próximo, se adquirissem facilidades para a realização de tratamento de tumores utilizando as técnicas de hadronterapia abordadas anteriormente. Pelo custo envolvido, a aquisição de um aparato que possibilite a BNCT no Brasil ampliará as opções de escolha de tratamento tanto para o médico como para o paciente, que atualmente no nosso país se restringe à radioterapia convencional.

## “SÓ ATINGIREMOS O CUME DA MONTANHA SE ESTIVERMOS DECIDIDOS A ENFRENTAR O ESFORÇO DA CAMINHADA”

Tratamos neste trabalho basicamente da aplicação à medicina de técnicas estudadas em física nuclear. No entanto, a física nuclear trata-se de uma área muito ampla de conhecimento com aplicações práticas e teóricas em diversos ramos da ciência.

Desde a química (determinação da composição química elementar de materiais), até a arqueologia (datação de materiais arqueológicos), passando pela aeronáutica (estudo das reações induzidas por nêutrons e prótons nos circuitos integrados de aeronaves e satélites em grandes altitudes) e até mesmo na fabricação de detectores de fumaça, a física nuclear têm sido responsável por mudanças importantes na nossa história, e quando bem utilizada só nos proporciona desenvolvimento, progresso e, conseqüentemente, melhores condições de vida.

Como disse Henry Poincaré, nós, os cientistas, não estudamos a natureza simplesmente pela sua utilidade, mas principalmente pela sua beleza. E há tanta coisa para ser contemplada e apreciada!

Seja como as abelhas, que buscam as flores mesmo no meio do pântano, embora tudo em torno seja lama, procure com atenção que há de descobrir uma pequenina flor que alegre sua alma!

Mesmo com o surgimento de novas tecnologias para a cura de tantas enfermidades, não podemos esquecer que a nossa verdadeira cura provém essencialmente de nós mesmos. Nossos pensamentos emitem ondas que se irradiam de nosso cérebro, formando uma atmosfera mental peculiar a cada pessoa. Se você pensar negativamente, atrairá todos os pensamentos negativos, piorando seu estado. Olhe sempre para o lado belo da vida!

---

### BIBLIOGRAFIA

III Curso de Radioterapia Avançada — 10 e 11 de julho de 2003 — Hospital Sírio e Libanês — São Paulo — SP — Brasil; *Novel Applications of Particle Accelerated to Radiotherapy* — A.J. Kreiner & A.A. Burlón — *Heavy Ion Physics* 16 (2002) 243-256.

*International Commission on Radiation Units (ICRU) Report 63* — “Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection”.