



# Terapia do cancro com protões: passado, presente e futuro

JOÃO SECO

HARVARD MEDICAL SCHOOL E MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL<sup>a</sup>

**A GUERRA CONTRA O CANCRO TEM SIDO UMA LUTA ÁRDUA E SEM TRÉGUAS, ONDE AVANÇOS TECNOLÓGICOS TÊM PERMITIDO UMA MAIOR EFICIÊNCIA NO TRATAMENTO E UM PROLONGAR DA VIDA DOS DOENTES. A RADIOTERAPIA COM PROTÕES ENCONTRA-SE À BEIRA DE UM “SALTO” TECNOLÓGICO QUE PODERÁ TER UM IMPACTO SIGNIFICATIVO NO COMBATE AO CANCRO DEVIDO À SUA CAPACIDADE DE REDUZIR SUBSTANCIALMENTE A RADIAÇÃO FORNECIDA A ÓRGÃOS SAUDÁVEIS.**

Esse avanço encontra-se ligado a vários desenvolvimentos: i) novos modelos de aceleradores de protões, compactos e por uma fracção do custo dos antigos, ii) feixes de protões de intensidade modulada que permitem melhor conformidade da radiação ao tumor com substancial redução da dose fornecida a órgãos saudáveis envolventes, e iii) desenvolvimento de novos detectores para imagiologia com protões. Actualmente existem cerca de 20 centros mundiais que se espe-

cializaram na terapia do cancro com protões e que tratam uma fracção (menos de 0.1%) de todos os pacientes anualmente tratados com qualquer tipo de radiação. Mas no futuro o desenvolvimento e a evolução da terapia com protões poderá beneficiar a precisão e a eficiência do tratamento e qualidade e longevidade de vida de centenas de milhares de pessoas pós-tratamento.

## ORIGEM DA TÉCNICA DE TERAPIA POR PROTÕES

O uso de protões em radioterapia foi proposto por Robert Wilson em Harvard em 1946 [1]. O primeiro paciente foi tratado em 1954 no Laboratório Lawrence Berkeley [2]. Até aos nossos dias, cerca de 40 mil pacientes têm sido tratados com protões [3], sendo este número de doentes uma pequena fracção dos doentes tratados mundialmente com fotões e electrões. Uma das razões para este baixo número de doentes tratados com protões é o custo associado com a construção e a operação de um centro de terapia com protões que ronda os 100 milhões de dólares americanos. Isso é cerca de cinco a dez vezes mais caro do que um centro de terapia com fotões e electrões. Este custo advém

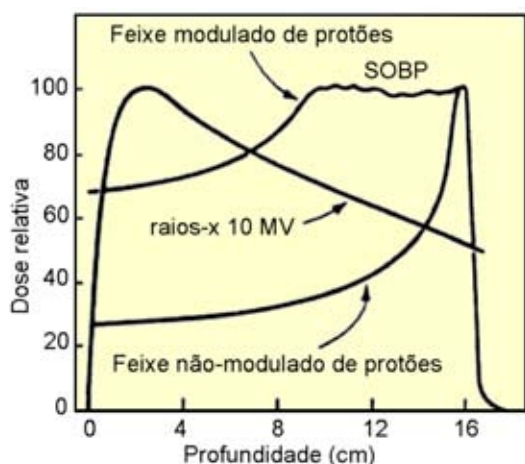


Figura 1 - Deposição de dose para prótons e fótons em água. A curva não-modulada representa um feixe mono-energético de prótons (pico de Bragg). A curva modulada representa vários feixes de prótons de diferentes energias combinados para produzir uma dose constante em profundidade, que se designa por SOBP (*Spread Out Bragg Peak*). A curva de "Raios-x 10 MeV" representa a deposição de dose de raios-X em água.

da construção e operação do ciclotrão ou sincrotrão utilizados para produzir os prótons com energia suficiente para serem úteis na terapia do cancro.

### VANTAGEM CLÍNICA DE PROTÕES

Os prótons têm características dosimétricas (dose é a energia depositada por unidade de massa num volume) bem distintas dos fótons utilizados em radioterapia convencional, conferindo-lhes uma grande vantagem no tratamento do cancro. Depois de um pequeno *build-up* de 1 a 3 cm em profundidade, na terapia convencional com fótons há um decaimento exponencial na energia depositada com o aumento da profundidade da radiação no tecido. Em contrapartida, os prótons demonstram uma deposição de energia aproximadamente constante em profundidade, denominada a região do *plateau*, até próximo do ponto de profundidade máxima, designada a região do pico de Bragg. A energia depositada pelo próton aumenta exponencialmente antes do pico de Bragg decaindo rapidamente até zero depois do pico até à paragem total do próton.

A grande vantagem dos prótons é que a maioria da energia do próton é depositada dentro da região do pico de Bragg. A restante energia é depositada na região do *plateau*. A energia do próton pode ser modulada através de *range shifters* (servem para reduzir a energia do próton incidente e assim reduzir o seu alcance dentro do doente) de modo a que o pico de Bragg se encontre dentro da região do tumor. A vantagem clínica do uso de prótons sobre outros métodos de radiação (i.e. fótons e electrões) é a possibilidade de fornecer doses mais elevadas ao tumor, sem o aumento da toxicidade dos órgãos envolventes. Os prótons têm sido utilizados no tratamento de vários tumores, incluindo os casos dos seios paranasais, cordoma, condrosarcoma, meningioma, próstata, e pulmões [4-8].

Para além da vantagem dosimétrica do próton sobre o

fóton, existe também a vantagem biológica. Para se obter um idêntico efeito biológico é necessária uma menor dose de radiação de prótons relativamente à dos fótons. O efeito biológico da radiação designa-se por RBE (*Relative Biological Effectiveness*) e é definido como a razão da dose de radiação de referência (habitualmente o Cobalto-60,  $^{60}\text{Co}$ ), dividida pela dose de radiação de prótons. A razão fundamental para a utilização do RBE é permitir aos médicos oncologistas utilizarem e beneficiarem dos vastos resultados clínicos que existem com fótons. O factor RBE para prótons é 1.1, sendo este o valor universalmente utilizado quando se faz um plano de tratamento para um paciente. O valor de RBE é medido *in-vitro* e *in-vivo* para vários tipos de células cancerosas, onde a variabilidade observada é de 10-20%. O efeito da radiação nas células e nos tecidos é um função complexa e não muito bem conhecida, e como tal é difícil explicar o RBE de uma forma microscópica. No entanto, sabe-se que o RBE depende fortemente da transferência linear de energia (LET - *Linear Energy Transfer*) que caracteriza a quantidade de energia ionizante depositada por cada "passo" que a radiação toma num meio. Esta radiação ionizante interage com o DNA da célula de modo a criar lesões não-reparáveis. A densidade de lesões ionizantes não reparáveis aumenta proporcionalmente com o aumento do LET da radiação e, em consequência, produz também um aumento do RBE da radiação.

### A PRODUÇÃO DE UM CAMPO CLÍNICO DE PROTÕES

Ciclotões ou sincrotrões são utilizados para gerar prótons com energia cinética entre 50 e 250 MeV, o que permite uma penetração dos prótons nos pacientes desde poucos milímetros até aos 35 cm. Habitualmente, existem entre três a cinco salas de



Figura 2 - O exemplo de um gantry para feixe de prótons, do Francis H. Burr Proton Center, Massachusetts General Hospital, Boston, EUA (Cortesia de Ion Beam Applications S.A.).

tratamento para cada acelerador. Usando um campo magnético, esses prótons são depois guiados até à sala de tratamento, através da linha de feixe. Um feixe de prótons horizontal só pode ser utilizado para tratar doentes sentados ou quase sentados. Para permitir uma maior flexibilidade na direcção de incidência do feixe de prótons e na geração de campos largos, existe um braço (*gantry*) que permite rodar o feixe de 360° à volta do doente. O braço permite também alargar o feixe, possibilitando a criação de campos de tratamento largos até um máximo de 40x40 cm<sup>2</sup> (ver Fig. 2) .

Um dos novos modelos para aceleradores de prótons compactos envolve o uso de lasers de alta intensidade para acelerar os prótons até energias de poucas centenas de MeV em poucos milímetros. É assim possível criar um campo eléctrico enorme usando um laser de alta intensidade ( $\sim 10^{20}$  W/cm<sup>2</sup>) para remover electrões de um alvo fino. A polarização resultante é da ordem dos TV/m e poderá

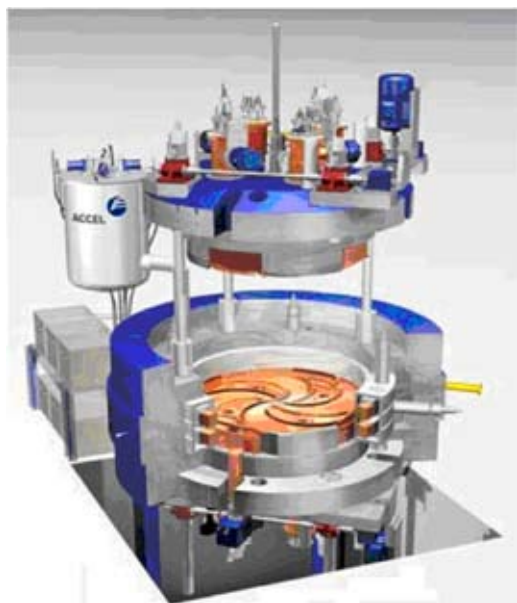


Figura 3 - Ciclotrão supercondutor de 250 MeV

produzir um feixe de prótons de várias dezenas a centenas de MeV. Contudo, vários obstáculos existem ainda, como o custo e o tamanho do laser necessário para que os prótons atinjam energias cinéticas da ordem dos 200 a 300 MeV. Outro modelo de acelerador envolve o uso do método de *dielectric wall accelerator* (DWA) a ser desenvolvido no Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). O DWA utiliza linhas de transmissão de alta tensão para gerar um gradiente eléctrico suficientemente alto (100 MeV/m) de modo a acelerar prótons até poucas centenas de MeV em poucos centímetros. O terceiro modelo de acelerador de prótons corres-

ponde à miniaturização dos aceleradores existentes, com a utilização de campos magnéticos criados com supercondutores. Os altos campos criados em supercondutores permitem atingir vários Tesla sem aumento do tamanho do ciclotrão. Neste caso, é possível criar um acelerador de prótons numa área de três metros quadrados com as mesmas propriedades de um acelerador normal existente em vários centros mundiais.

Actualmente, ainda não existe uma versão comercial de um destes três modelos indicados, mas o grande objectivo é o desenvolvimento de um acelerador compacto e que caiba dentro de uma sala de tratamento de radioterapia.

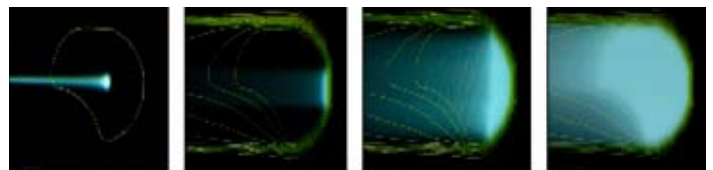


Figura 4 - Intensidade modulada com prótons, IMPT

### FEIXES DE PRÓTONS COM INTENSIDADE MODULADA

Em terapia convencional com prótons, o feixe de prótons que entra no nozzle é disperso de modo a ampliar o seu tamanho, criando um feixe designado por *broad beam*, que tem intensidade homogénea e tamanho máximo de 40x40 cm<sup>2</sup>. Este feixe largo é depois utilizado para tratar o doente com o uso de compensadores, que servem para reduzir o alcance dos prótons no paciente conformando o tumor. Com intensidade modulada de prótons (IMPT), um feixe com uma espessura de 1 cm é utilizado directamente para irradiar o paciente. Os prótons são guiados através do uso de campos magnéticos permitindo irradiar o paciente, linha por linha, de forma análoga ao funcionamento de uma televisão a cores. A grande vantagem do IMPT é que a dose pode ser dada ao paciente de forma mais eficiente, e sem a desvantagem dos neutrões que aparecem como radiação secundária no método de tratamento convencional.

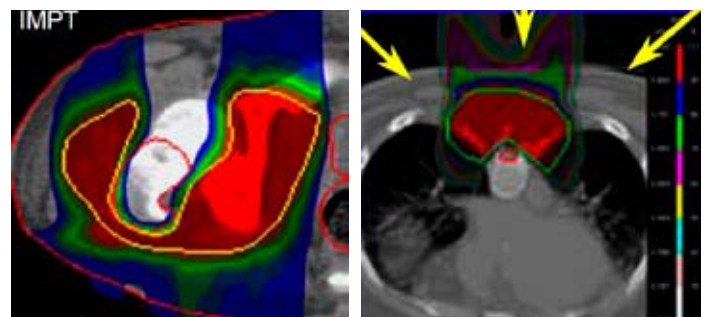


Figura 5 - Intensidade modulada com prótons para tratar um tumor em forma de U na zona do fémur (à esquerda), e à volta da espinal medula (à direita), com as setas amarelas indicando a direcção dos campos incidentes.

Outra grande vantagem da intensidade modulada é a sua capacidade de tratar tumores em forma de U, onde existe um órgão saudável situado no centro da concavidade.



Neste caso (ver Fig. 5), o IMPT é de longe o melhor método de tratamento. No caso indicado na Fig. 5, existe um tumor situado à volta do osso femural e da medula espinal. O órgão saudável situado na concavidade recebe uma fracção da radiação que é utilizada para tratar o tumor.

## IMAGIOLOGIA COM PROTÕES

Em terapia com protões utilizam-se as imagens TAC (tomografia axial computadorizada) obtidas com raios-X para visualizar o tumor e os órgãos saudáveis. Pode-se também utilizar imagens com ressonância magnética ou PET (tomografia de emissão de positrões). A resolução espacial da TAC não tem paralelo com outras modalidades imagiológicas. No entanto, a sua limitação é que não fornece informação directa sobre o *stopping power* (capacidade de um certo material travar o protão com uma energia definida) de protões nos tecidos visualizados. O *stopping power*<sup>1</sup> é um factor importante no cálculo da dose na preparação do plano de tratamento para o paciente. Outra desvantagem da TAC é que não pode ser utilizada durante o tratamento para verificar o feixe de protões e o posicionamento do paciente devido a limitações na tecnologia actual e/ou restrições físicas.

Os novos desenvolvimentos de imagiologia com protões têm como objectivo permitir medir directamente o *stopping power* dentro do paciente e a utilização dos protões para gerar uma imagem pré-tratamento para posicionamento e controlo de qualidade do tratamento. Entre os novos detectores encontram-se os designados por detectores GEM (*gas electron multipliers*), que são compostos por um gás cintilador de Ar e CF<sub>4</sub>, dentro de um volume metálico que serve para amplificar o sinal vindo da carga. Os detectores GEM são colocados em forma de matriz para detectar a informação espacial em 2D, podendo depois ser lidos através

de uma câmara CCD para produzir uma imagem. Existem também detectores constituídos por *microstrips* de silício, fibras ópticas cintiladoras e telhas cintiladoras de Bicron BCF. Todos estes detectores têm como objectivo medir a energia e a posição do protão e a intensidade do feixe de protões que sai depois de travessar o paciente. A investigação nesta área encontra-se ainda numa fase pioneira, sendo ainda necessário muito trabalho para o desenvolvimento de um detector capaz de criar imagens a partir do feixe de protões.

## O FUTURO DA TERAPIA COM PROTÕES

A aplicação da física de aceleradores à terapia do cancro tem evoluído muito ao longo dos últimos 30 anos. Actualmente, qualquer vendedor pode desenvolver um acelerador de protões para a terapia do cancro, utilizando tecnologia facilmente acessível. Ao mesmo tempo, os modelos-padrão de ciclotrões e sincrotrões e os novos modelos com supercondutores, DWA ou lasers, e recentes avanços na imagiologia com protões permitem ter confiança num *boom* na terapia do cancro com protões. O grande benefício deste *boom* é o aumento da longevidade e da qualidade de vida dos doentes tratados com protões, devido à redução significativa da dose de radiação que os órgãos saudáveis recebem.

<sup>1</sup> em inglês no original; em português: poder de paragem. Mede a perda de energia por unidade de comprimento percorrido (N.E.)

### Referências

- [1] R. R. Wilson, "Radiobiological use of fast protons", *Radiobiology* **47**, 487-491 (1946).
- [2] C. A. Tobias, J. H. Lawrence, J. L. Born, R. McCombs, J. E. Roberts, H. O. Anger, B. V. A. Low-Beer, C. Huggins, "Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report." *Cancer Res.* **18** 121-134 (1958).
- [3] J. M. Sisterson, *Particles Newsletter* (2004). <http://ptcog.com>
- [4] T. F. Delaney, A. R. Smith, A. Lomax, J. Adams, J. S. Loeffler, "Proton beam radiation therapy", *Cancer Prin. Pract. Oncol.* **17**, 1-10 (2003).
- [5] V. Benk, N. J. Liebsch, J. E. Munzenrider,

- J. E. Fird, P. McManus, H. Suit, "Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31**, 577-558 (1995).
- [6] A. E. Rosenberg, G. P. Nielsen, S. B. Keel, L. G. Renard, M. M. Fitzek, J. E. Munzenrider, N. J. Liebsch, "Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma", *Am. J. Surg. Pathol.* **32**, 1370-1378 (1999).
- [7] A. Thornton, M. Fitzek, M. Varvares, J. Adams, S. Rosenthal, S. Pollock, M. Jackson, B. Pilch, M. Joseph, "Accelerated hyperfractionated proton/photon irradiation for advanced paranasal sinus cancer", *Int.*

- J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **42** Sup., 222 (1998).

- [8] D. C. Weber, A. V. Trofimov, T. F. Delaney, T. Bortfeld, "A treatment plan comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58**, 1596-1606 (2004).

João Seco completou a Licenciatura em Física na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, na área de Física Teórica. De seguida, rumou a Londres, Reino Unido, onde completou o doutoramento em Física Médica no Institute of Cancer Research, Universidade de Londres, na área de Física aplicada à Medicina e na vertente de optimização matemática. Foi "pós-doc" na Harvard Medical School, em Boston, Estados Unidos, onde actualmente reside. Actualmente é Professor Auxiliar em Radiação Oncológica pela Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard.

