RADIOTERAPIA COM FEIXE DE PRÓTONS: O USO NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

PROTON BEAM RADIOTHERAPY: THE USE IN ONCOLOGICAL THERAPY

 Pedro Henrique Alves Soares¹

 Hugo Gonçalves Dias¹

 Fernando Ribeiro Amaral¹

 Marcella Oliveira Rabelo¹

 Luís Gustavo Biondi Soares¹

 Eliana Cavacami²

**Resumo**: compreender novas abordagens no tratamento das neoplasias é fundamental para instituir novas indicações e opções terapêuticas aos pacientes portadores de tal patologia, principalmente no atual cenário epidemiológico que revela aumento na taxa de mortalidade total por câncer. A protonterapia apresenta-se como uma opção com menor efeito sobre tecidos saudáveis adjacentes ao tumor. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a técnica, as vantagens, as limitações e os usos da protonterapia na prática oncológica. Consulta a bases de dados nacionais e internacionais foi feita para alcançar tal objetivo. O uso da protonterapia vem aumentando em todo o mundo, com estudos conclusivos mostrando seus efeitos benéficos sobre o melanoma uveal, carcinoma hepatocelular, câncer de esôfago, dentre outros. Devido à alta mortalidade por câncer no mundo e aos diversos efeitos adversos relacionados aos tecidos saudáveis adjacentes ao tumor com a radioterapia convencional, surge necessidade de investigação sobre os reais efeitos da protonterapia.

**Palavras-chave**: Terapia com protóns; radioterapia; neoplasias.

1 Acadêmico de Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES

2 Mestrado em Ciências da Saúde na Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

**Abstract**:Understanding new approaches in the treatment of neoplasias is fundamental to instituting new indications and therapeutic options for patients with such pathology, especially in the current epidemiological scenario that shows an increase in the total cancer mortality rate. Proton therapy is an option with less effect on healthy tissues adjacent to the tumor. The objective of this work was to perform a literature review on the technique, advantages, limitations and uses of protonotherapy in oncological practice. Consultation of national and international databases was made to achieve this goal. The use of proton therapy has been increasing worldwide, with conclusive studies showing its beneficial effects on uveal melanoma, hepatocellular carcinoma, esophageal cancer, among others. Due to the high cancer mortality in the world and the various adverse effects related to the healthy tissues adjacent to the tumor with conventional radiotherapy, there is a need for research on the real effects of proton therapy.

**Keywords**: Proton therapy; radiotherapy; neoplasms.

INTRODUÇÃO

O rápido crescimento industrial e tecnológico, e o intenso processo de urbanização das últimas décadas possibilitaram o aumento da expectativa de vida da população mundial e controle de diversas doenças. Em contrapartida, o envelhecimento populacional aumentou a incidência de doenças crônicas e degenerativas, como o câncer e as doenças cardiovasculares¹.

O câncer tornou-se, portanto, um importante problema de saúde pública no Brasil devido à maior exposição da população a fatores de risco. Isso é evidenciado pela taxa de mortalidade ao longo dos anos, em 1979 as neoplasias representavam 7,91% do total de mortes no Brasil. Já em 2014 esse número chegou a 16,23 % do total de mortes no país, revelando a importância de uma adequada terapêutica para diminuição tanto da mortalidade como da morbidade associadas a essa patologia1,2.

Devido a alterações genéticas, as células cancerosas adquirem a capacidade de proliferar mais rapidamente que as células normais e de forma desregulada, essa divisão torna-se autônoma, independente do estímulo fisiológico de crescimento, ou seja, as células cancerosas permanecem crescendo mesmo após o fim do estímulo que gerou tais alterações. A lesão maligna possui, ainda, a capacidade de invadir e destruir o tecido adjacente e se disseminar para sítios distantes, metastizando.

Os diagnósticos precoces são fundamentais para instituir a terapêutica adequada de acordo com o estágio do câncer e determinar o prognóstico e sobrevida dos pacientes envolvidos. Alguns cânceres contam com estratégias de rastreamento que favorecem a precocidade do diagnóstico, outros se beneficiarão de procedimentos variados como endoscopia, histopatologia, citologia, imagenologia e estudos laboratoriais com marcadores tumorais1,3.

O tratamento possui como metas principais a cura, o prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida dos pacientes. As principais modalidades de tratamento são a cirurgia, a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT). A combinação dos métodos é utilizada na maioria das vezes, utilizando a QT ou RT antes da prática cirúrgica. O objetivo principal do tratamento é a destruição das células cancerosas com a preservação dos tecidos saudáveis circunvizinhos ao tumor4. Geralmente, a cirurgia e RT são apropriadas para doença localizada e regional, curando alguns cânceres nos estádios precoces. A QT pode curar alguns cânceres e ter atuação efetiva em doenças disseminadas, como na doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin de alto grau e leucemias, além da utilização paliativa em outras doenças.

A protonterapia ou radioterapia com feixe de prótons, utilizada principalmente em neoplasias oculares como no melanoma uveal, surge como uma opção terapêutica com a capacidade de diminuir a dose de radiação imposta aos tecidos circunvizinhos, mantendo a dose tumoral elevada5. Apresenta-se como método altamente preciso e com radiação de alta energia, utilizando feixes de prótons em vez de raios X e elétrons para tratamento do câncer. Muitos centros especializados em protonterapia vêm sendo construídos ao redor do mundo, principalmente em países desenvolvidos, com resultados otimistas no tratamento de determinados tipos de câncer.

METODOLOGIA

O presente trabalho de revisão é produto de pesquisa bibliográfica, qualitativa e exploratória dos dados obtidos em livros e com produção científica indexada em bases eletrônicas de dados nacionais e internacionais como Bireme, Scielo e Pubmed, publicados entre janeiro de 2000 e julho de 2017. Para tal estudo, foram utilizados os seguintes descritores em português e em inglês: terapia com prótons (próton therapy), efeitos de radiação (radiation effects), radioterapia (radiotherapy), neoplasias (neoplasms).

Os critérios de inclusão foram aqueles que atenderam aos objetivos da pesquisa no período, acima mencionado. Foram excluídos artigos sem disponibilidade integral do conteúdo e artigos duplicados.

DISCUSSÃO

PROTONTERAPIA

A utilização de prótons para terapia no câncer foi proposta em 1946 por Robert Wilson, mas os primeiros testes ocorreram de fato em Uppsala, Suécia, em 1957. Com o desenvolvimento de técnicas diagnósticas aprimoradas em imagem, como a tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância nuclear magnética, a protonterapia ganhou grande visibilidade, possibilitando a localização mais exata do tumor4. Segundo dados do Particle TherapyCo-Operative Group (PTCOG) de Novembro de 2016, existem 54 instalações internacionais em operação, totalizando 131240 tratados por prótons6.

TÉCNICA, VANTAGENS E LIMITAÇÕES

A radiação exerce seu efeito de destruir a capacidade das células de se dividirem e crescerem tanto em células cancerosas quanto em células normais, visto que ela não é seletiva para um determinado tipo celular.

Em virtude da sua técnica e das suas propriedades físicas e radiobiológicas, a protonterapia permite o controle ou abrasão tumoral de forma mais localizada, evitando danos aos tecidos perilesionais. Isto permite, ainda, manter uma dose de radiação aumentada na lesão tumoral ao mesmo tempo em que se mantém essa dose diminuída nos tecidos adjacentes a lesão, algo que não é possível com as técnicas radiológicas convencionais. Geralmente, quando se faz uso de técnica radiológica convencional, a dose de radiação irradiada ao tumor é usualmente inferior à dose requerida como tentativa de minimizar a lesão de tecidos vizinhos, algo que, como já mencionado, não é necessário quando se faz uso da protonterapia.

O controle da radiação sobre, quase que exclusivamente, células tumorais é possível graças ao efeito "pico de Bragg", uma particularidade dos prótons e de outras partículas subatômicas eletricamente carregadas, que permite a concentração de energia das partículas irradiadas em um ponto de parada. À medida que penetram no corpo humano, os prótons perdem energia devido à colisão com átomos e param após percorrerem uma determinada profundidade, algo em torno de 30 cm, onde é depositada a maior parte da energia. Assim, quando os feixes de prótons são irradiados em uma alta velocidade (cerca de 25% daquela da luz) sobre o corpo humano, eles penetram no indivíduo sem causar danos aos tecidos por onde passou durante a penetração, ficando a maior parte dessa energia irradiada localizada no lugar onde os prótons cessam seu movimento, o ponto de parada. Este ponto pode ser controlado com muita exatidão e precisão, permitindo o direcionamento contra um tumor com elevada dose de radiação (superior àquela conseguida com a radioterapia convencional) ao mesmo tempo em que poupa os tecidos vizinhos, elevando-se muito a eficácia contra as células e tecidos tumorais.

Os prótons têm seu pico de Bragg com uma precisão milimétrica e uma largura muito inferior se comparada às dimensões da grande parte dos tumores, porém esta é modulável, podendo ser alargada conforme a necessidade e especificidade do tumor. Essa modulação é realizada com a utilização de modulação de energia e com o uso de absorvedores.

Apesar dos benefícios já citados do pico de Bragg, a protonterapia ainda é pouco utilizada ao redor do mundo, principalmente nos países pobres e em desenvolvimento, o alto custo para estabelecer e operar centros de terapia de prótons apresenta-se como uma limitação do seu uso na prática oncológica. Os poucos estudos clínicos randomizados com altos níveis de evidência também limitam resultados satisfatórios e indicações precisas e fidedignas do seu uso.

USOS:

O efeito pico de Bragg possibilita a utilização da protonterapia em tumores localizados próximos a órgãos vitais e a tecidos radiosensíveis, como tumores de cabeça, pescoço e região pélvica, além do uso pediátrico, diminuindo a chance de lesão aos tecidos adjacentes saudáveis e em desenvolvimento. Alguns estudos vêm sendo realizados para comprovar a eficácia deste tipo de abordagem terapêutica em determinados tumores.

Um dos usos mais bem documentados e explorados da radioterapia com feixe de prótons é o câncer uveal. Wang et al (2012), em uma revisão sistemática e metanálise, buscaram comparar o uso da terapia com partículas radioativamente carregadas no câncer uveal com a braquiterapia ou enucleação, analisando variáveis como as recidivas dos tumores, impacto na mortalidade, efeitos clínicos adversos, dentre outros fatores. As partículas radioativamente carregadas consistiam principalmente em feixe de prótons, mas também, em menor número, terapia com íons hélio e íons de carbono. No total, foram incluídos 27 estudos e 8809 pacientes. Os autores não encontraram diferenças estatísticas significativas de mortalidade entre os grupos comparados. No entanto, a terapia com partículas radioativamente carregadas (que inclui a protonterapia) mostrou-se superior em prevenir recorrência local do tumor, de retinopatia de radiação e de formação de cataratas. Quanto ao risco de enucleação, de metástases ou sobrevida dos pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os autores, no entanto, classificaram como baixo o grau de recomendação das conclusões da análise, tendo em vista a heterogeneidade das amostras dos estudos incluídos e o risco de viés11.

Pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) e cirrose prévia, diagnosticados por biópsia ou exames de imagens abdominais (tomográfica computadorizada ou ressonância magnética), foram recrutados pelo Loma Linda University Medical Center (LLUMC), nos Estados Unidos, em um estudo prospectivo para avaliação da eficácia e segurança da radioterapia de feixe de prótons de alta dose nesse tipo de câncer. Foram avaliados 76 pacientes entre abril de 1998 a outubro de 2006, a faixa etária variou de 40 a 83 anos. A toxicidade aguda do tratamento foi mínima e incluiu fadiga ligeira e reações cutâneas consistindo em eritema (grau 1), nenhuma toxicidade aguda gerou a interrupção do tratamento, as toxicidades mais importantes foram complicações gastrointestinais (quando o tumor primário estava localizado perto do intestino houve uma incidência de ulceração e sangramento GI). Utilizou-se níveis de enzimas hepáticas, bilirrubinas e albumina para avaliar doença do fígado induzida por radiação, nenhuma alteração significativa foi observada após 6 meses de tratamento. A média de sobrevivência livre de progressão (Progression-FreeSurvival [PFS]) para todo o grupo foi de 36 meses, com uma taxa PFS de 03 anos de 60% para pacientes dentro dos critérios de Milão. Os pacientes receberam 63 graus (Gy) de radiação durante um período de 3 semanas com protonterapia7.

Outros usos da terapia com prótons para HCC localizado foram relatados por centros de tratamento no Japão. Em estudo retrospectivo realizado com 162 pacientes com 192 HCC tratados de novembro de 1985 a julho de 1998, Chiba et al chegaram a conclusão que a terapia de feixe de prótons para pacientes com HCC não ressecável é efetiva, segura, bem tolerável e repetível. É o modo de tratamento útil para cura ou paliação para pacientes com HCC não ressecável independentemente do tamanho do tumor, localização do tumor no fígado, alimentação insuficiente do tumor com artérias, presença de invasão vascular, insuficiência hepática e doenças intercorrentes coexistentes. A dose total mediana de irradiação de prótons nesse estudo foi de 72 Gy em 16 frações ao longo de 29 dias8. Hata et al observaram resultados semelhantes em revisão retrospectiva com 21 pacientes portadores de HCC para quem outras modalidades de tratamento eram contra-indiciadas ou eram inviáveis ​​por causa de doenças conviventes e condições desfavoráveis​, foram utilizadas doses totais de 63 Gy até 84 Gy (média de 73 Gy) em 13 a 27 frações (média de 18 frações) para os tratamentos tumorais9.

Em outro estudo, Makishimaet al (2015) demonstraram diminuição da dose de irradiação a tecidos marginais ao tumor e, consequentemente, dos efeitos adversos cardíacos e pulmonares tardios ao avaliarem pacientes portadores de câncer de esôfago submetidos à terapia com prótons, quando comparado àqueles pacientes submetidos à terapia radioterápica convencional com raios x. Vale ressaltar que estes efeitos adversos são a grande preocupação quando se faz uso da radioterapia, mais especificamente, nesse tipo de tumor. O ensaio clínico randomizado contou com 44 pacientes com câncer esofágico, no qual 19 pacientes receberam radioterapia convencional com raios x e 25 pacientes receberam tratamento com prótons. Nos 19 pacientes que realizaram a radioterapia, foram relatados 10 casos de derrame pericárdico, três de pneumonia pela radiação, um de derrame pulmonar, um depneumonite farmacológica e um de infecção pulmonar. Já no grupo dos pacientes submetidos à protonterapia, apenas um apresentou derrame pericárdico, não sendo relatados outros efeitos adversos. A dose mediana de radiação foi semelhante para ambos os grupos. Os pacientes tinham o mesmo tipo histológico de câncer, carcinoma de células escamosas, e todos eles receberam também quimioterapia durante os primeiros cinco dias da radioterapia e posteriormente ciclos adicionais, porém nenhum recebeu uma combinação de raios x e feixes de prótons. Ainda que o tratamento cirúrgico seja o padrão para o tratamento desse tipo de câncer, é bem documentado que quando usadas concomitante, a quimioterapia e a radioterapia trazem benefícios adicionais em relação ao prognóstico, com redução da mortalidade e aumento da qualidade de vida dos indivíduos após o tratamento. Nesse contexto, a terapia com prótons otimiza tais benefícios, tendo em vista a diminuição da probabilidade de complicação de tecidos normais e dos efeitos adversos da radiação com o seu uso. No entanto, no estudo de Makishima e col. o grupo submetido à radioterapia com raios x convencional continha alguns pacientes com doença mais avançada que naquele que se submeteu a terapia com prótons, podendo isto ter afetado as taxas de morbidade, sendo importante essa consideração na interpretação dos resultados, além da pequena amostra de pacientes acompanhados no ensaio clínico. Ainda sim, foi possível observar que em pacientes com o mesmo estágio da doença submetidos a terapias distintas, os eventos adversos eram menos freqüentes naqueles que fizeram uso da protonterapia10.

Ohriet al (2013) concluíram, em uma metanálise de 20 estudos, menores taxas de toxicidade tardia em pacientes com câncer de próstata tratados com protonterapia quando comparado a outro tipo de tratamento que empregava técnica de radioterapia externa. A revisão sistemática incluiu um total de 11 835 pacientes, buscando avaliar as taxas de toxicidade tardias gastrointestinais e genitourinárias quando se fazia uso de terapia com prótons ou radioterapia modulada por intensidade e comparando com pacientes que fizeram uso de radioterapia convencional. Os ensaios incluídos utilizaram como ferramenta de avaliação o RTOG Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Houve diminuição da taxa de toxicidade gastrointestinal grave nos pacientes que fizeram uso da protonterapiaou radioterapia modulada por intensidade, porém não se observou o mesmo para com os eventos adversos genitourinários. É importante salientar que as toxicidades gastrointestinais e genitourinárias tardias são eventos que podem ter origem por uma série de fatores além da radiação, embora sejam sintomas considerados raros pela baixa incidência (05% nesta análise), que, no entanto são importantes devido às suas respectivas repercussões clínicas e gravidades apresentadas12.

CONCLUSÃO

Devido o aumento da incidência das neoplasias malignas nos últimos anos e da sobrevida dos pacientes quando tratados precocemente, o uso de uma terapêutica eficaz e que reduza eventos adversos a curto e longo prazo é essencial a fim de diminuir morbidade e melhorar a qualidade de vida do paciente com câncer. A terapia com feixe de prótons, embora ainda limitada a alguns poucos países devido ao seu alto custo e a sua complexidade tecnológica, tem muito a oferecer no presente e no futuro no tratamento do paciente oncológico. Isso graças a sua característica física e técnica que permite concentrar um alto grau de radiação em determinado ponto ao mesmo tempo em que poupa os tecidos normais. A literatura mostra resultados promissores com o seu uso no qual há muitos estudos corroboram o fato da diminuição de eventos adversos com o uso da protonterapia em tipos específicos de câncer, porém há algumas limitações nos trabalhos até aqui realizados que devem ser levados em consideração na hora de interpretar os resultados. Desta forma, a terapia com feixes de prótons é uma alternativa que parece oferecer vantagens na terapêutica de certos tipos de cânceres, porém mais estudos são necessários pra oferecer segurança e comparar sua eficácia nos diferentes tipos de câncer, que embora apresentem esta denominação em comum, variam bastante em manifestações, evoluções e comportamento frente à terapêutica.

REFERÊNCIAS:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**.Rio de Janeiro, RJ, 2006.
2. INCA.Instituto Nacional de Câncer. Atlas de mortalidade por câncer. Disponível em:<<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 24 de Julho 2017.
3. KRUMAR, V. et al. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
4. CARUSO, F.;CARVALHO, B.H.V.; SANTORO,A.F.S. A física de altas energias e a terapia de câncer com prótons: motivações e perspectivas. In: ALVES, G.; CARUSO, F.; MOTTA, H.;SANTORO, A.(Eds.).**O Mundo das Partículas de Hoje e de Ontem**. 1.ed. São Paulo: Ed. Livraria da Física, 2000. p. 117-130.
5. CHRISTOVAO, M.T.; CAMPOS, T.P.R. de. Análise da distribuição espacial de dose absorvida em próton terapia ocular.**Radiol Bras**,  São Paulo,  v. 43, n. 4, p. 249-254,  Agosto  2010.   Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0100-39842010000400009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 24  Julho  2017.
6. PTCOG: Particle Therapy Co-Operative Group. Disponível em: <[http://ptcog.web.psi.ch](http://ptcog.web.psi.ch/)>. Acesso em 24 Julho 2017.
7. BUSH, D.A.; KAYALI, D.; GROVE, R.; SLATER, J.D. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. **Cancer**, v. 117, n. 13, p. 3053-3059, Janeiro 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25809/full>>. Acesso em 24 Julho 2017.
8. CHIBA, T. et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients.**Clin. Cancer Res.**, v. 11, n. 10, p. 3799-3805, Maio 2005. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/10/3799>>. Acesso em 24 Julho 2017.
9. HATA, M. et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options.**Cancer** , v. 107, n. 3, p. 591-598, Agosto 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22039/abstract>>. Acesso em 24 Julho 2017.
10. MAKISHIMA, Hirokazu, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal câncer using an adaptive dose–volume histogram analysis. **Journal of Radiation Research**, Oxford, v. 56, n. 3, p. 568–576, mar. 2015.
11. WANG, Zhen, et al. Charged Particle Radiation Therapy for Uveal Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Radiation Oncol Biol Phys**, Rochester, v. 86, n. 1, pp. 18e26, jun. 2013.
12. OHRI, Nitin, et al. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate câncer. **Can J Urol**., Philadelphhia, aug. 2012.