

**Avaliação de Esquemas de Fracionamento usados no  
Tratamento de Radioterapia do Cancro da Mama e  
Estudo Dosimétrico dos Principais Órgãos de Risco**

**Maria José Pereira Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Proteção e Segurança Radiológica**

Orientadores: Professor Doutor Pedro Manuel Peixoto Teles e  
Professora Doutora Octávia Gabriela Silva Viegas Monteiro Gil

**Júri**

Presidente: Professor Doutor José Pedro Miragaia Trancoso Vaz

Orientador: Professor Doutor Pedro Manuel Peixoto Teles

Vogal: Doutor João António Miranda dos Santos

**Novembro de 2020**



**Avaliação de Esquemas de Fracionamento usados no  
Tratamento de Radioterapia do Cancro da Mama e  
Estudo Dosimétrico dos Principais Órgãos de Risco**

**Maria José Pereira Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Proteção e Segurança Radiológica**

Orientadores: Professor Doutor Pedro Manuel Peixoto Teles e  
Professora Doutora Octávia Gabriela Silva Viegas Monteiro Gil

**Júri**

Presidente: Professor Doutor José Pedro Miragaia Trancoso Vaz

Orientador: Professor Doutor Pedro Manuel Peixoto Teles

Vogal: Doutor João António Miranda dos Santos

**Novembro de 2020**



## Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Doutor Pedro Teles, meu orientador, por todo o empenho, dedicação e amizade demonstrada ao longo deste trabalho. Gostaria também de lhe agradecer por todo o rigor com que dirigiu o meu trabalho, assim como por todos os saberes transmitidos.

À Professora Doutora Octávia Monteiro Gil, minha orientadora interna, pela confiança depositada em mim, pela sua amabilidade e inestimável apoio.

Agradeço também ao Coordenador do Mestrado em Proteção e Segurança Radiológica do Instituto Superior Técnico, o Professor Doutor Pedro Vaz, por todo o rigor e exigência ao longo deste percurso académico, os quais foram fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Gostaria de deixar um agradecimento especial ao Dr. Paulo Costa, Diretor do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga, por ter autorizado a realização deste projeto no Serviço de Radioterapia, assim como por todo o seu apoio e entusiasmo demonstrado em mim e no meu trabalho.

Gostaria de demonstrar também a minha gratidão para com toda a equipa da empresa Júlio Teixeira que gere o Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga, em especial ao Físico Rui Pirraco e à Física Diana Oliveira, que me acompanharam e apoiaram ao longo deste trabalho.

Agradeço também a todos os meus colegas do Mestrado em Proteção e Segurança Radiológica que me acompanharam neste percurso académico e a todos os Professores, por toda a dedicação e por todos os conhecimentos transmitidos.

Quero ainda agradecer à minha família, por tudo o que me proporcionaram, desde sempre, por todo o amor incondicional, e por acreditarem em mim e no valor do meu trabalho.



## Resumo

O presente projeto visa estudar o impacto que diferentes esquemas de fracionamento, usados no tratamento de radioterapia do cancro da mama, têm no cumprimento dos critérios de tolerância dos principais órgãos de risco, o coração e o pulmão ipsilateral.

Para tal, foram analisados 20 planos dosimétricos de doentes tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga. O sistema de planeamento utilizado foi o XiO (Elekta) com a técnica de tratamento 3D-CRT (radioterapia conformacional a três-dimensões), e a distribuição de dose dos fotões foi calculada com o algoritmo *pencil beam*.

Para estimar a equivalência dos diferentes esquemas de fracionamento foram utilizados dois modelos, a dose equivalente a 2 Gy por fração e a dose biológica efetiva. Estes modelos indicaram que o esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações é clinicamente equivalente ao fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações.

Os resultados obtidos mostraram que os critérios de tolerância, para o coração e para o pulmão, referentes ao esquema hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações são mais restritos que os critérios de tolerância do esquema de fracionamento convencional. O que significa que utilizando o mesmo *setup* e obtendo a mesma cobertura de dose no volume-alvo de planeamento, os critérios de tolerância dos órgãos de risco do esquema de tratamento hipofracionado são mais difíceis de cumprir.

Estes resultados podem auxiliar os médicos radioncologistas na tomada de decisão clínica referente à dose prescrita no tratamento de radioterapia do doente com cancro da mama, respeitando os princípios da proteção radiológica.

**Palavras-chave:** radioterapia externa, cancro da mama, esquemas de fracionamento, critérios de tolerância, órgãos de risco, proteção radiológica





## Abstract

The purpose of this work was to evaluate the impact of different breast cancer radiotherapy regimens on the acceptance of the tolerance criteria of the main organs at risk, the heart and the ipsilateral lung.

In this context, the dosimetric treatment plans of 20 breast cancer patients treated at the Radiotherapy Service of Braga Hospital were analyzed. The treatment planning system was the XiO (Elekta) and the dosimetric treatment plans were performed using 3D-CRT technique (three-dimensional conformal radiation therapy) and the pencil beam algorithm for photon dose calculation.

Two approaches to estimate the equivalence of different radiotherapy schedules have been proposed, the equivalent dose at 2 Gy per fraction model and the biologically effective dose model. These models showed that the hypofractionation course to 42,56 Gy in 16 daily fractions is clinically equivalent to the conventional radiotherapy course to 50 Gy in 25 daily fractions.

Results showed that the tolerance criteria for the organs at risk, the heart and the ipsilateral lung, referring to the hypofractionation course to 42,56 Gy in 16 daily fractions are more restrictive than the tolerance criteria of conventional radiotherapy. This means that if the same setup and the same dose coverage in the planning target-volume are used, the tolerance criteria for the organs at risk of hypofractionation regimen are more difficult to attain.

These results can assist radiation oncologists in the evaluation of radiotherapy prescription doses for breast cancer, in compliance with the principles of radiation protection.

**Key words:** external radiotherapy, breast cancer, fractionation, tolerance criteria, organs at risk, radiation protection



# Índice

## Capítulo I

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1. Proteção Radiológica, Dosimetria e Grandezas Associadas	1
1.1. Radiação Ionizante e Processo de Ionização	2
1.2. Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes	3
1.3. Grandezas Dosimétricas	4
1.4. Princípios da Proteção Radiológica	6
2. A Radioterapia	8
2.1. Radioterapia Externa: Fontes de Radiação	9
2.2. Etapas do Planeamento de um Tratamento de Radioterapia	11
3. Fundamentação Radiobiológica	18
3.1. Probabilidade do Controlo Tumoral	18
3.2. Modelo Linear-Quadrático	18
3.3. 5R's da Radiobiologia	22
3.4. Fracionamento dos Tratamentos de Radioterapia	26
4. O Cancro da Mama e a Radioterapia	27
4.1. Introdução	27
4.2. Efeitos Biológicos - Órgãos de Risco	29

## Capítulo II

<b>Objetivos do Trabalho e Metodologia</b>	<b>34</b>
1. Motivação	34
2. Objetivos	34
3. Material e Métodos	36
4. Apresentação do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga	39

## Capítulo III

<b>Resultados e Discussão</b>	<b>40</b>
1. Objetivo N°1: Caracterização do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018	40

1.1.	Proteção e Segurança Radiológica	40
1.2.	Número Total de Doentes Tratados	42
1.3.	Distribuição da Amostra por Primeiro Tratamento de Radioterapia e Vários Tratamentos	43
1.4.	Distribuição da Amostra de acordo com a Localização do Tumor	44
2.	Objetivo Nº 2 - Caracterização dos Doentes que realizaram Tratamento de Radioterapia ao Cancro da Mama no ano de 2018	49
2.1.	Distribuição da Amostra de acordo com o Grupo Etário	49
2.2.	Distribuição da Amostra de acordo com o Esquema de Fracionamento usado no Tratamento	50
2.3.	Cálculo da dose biológica efetiva (BED)	53
2.4.	Cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração (EQD <sub>2</sub> )	54
3.	Objetivo Nº 3 – Caso de Estudo	56
3.1.	Análise Dosimétrica	56
<b>Capítulo IV</b>		
<b>Conclusão</b>		<b>61</b>
<b>Bibliografia</b>		<b>63</b>

# Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Acelerador linear .....	9
<b>Figura 2.</b> Decaimento radioativo do $^{60}\text{Co}$ .....	11
<b>Figura 3.</b> Posicionamento para o tratamento do cancro da mama .....	12
<b>Figura 4.</b> Definição dos volumes-alvo de acordo com o ICRU-50 e ICRU-62 .....	15
<b>Figura 5.</b> Curvas de dose-resposta .....	18
<b>Figura 6.</b> Curva de sobrevivência celular .....	19
<b>Figura 7.</b> Número total de doentes que realizaram tratamento de radioterapia no ano de 2018 .....	42
<b>Figura 8.</b> Distribuição dos doentes por primeira vez que realizam tratamento de radioterapia (1º tratamento) ou por segunda ou mais vezes que realizam o tratamento (vários tratamentos) ...	43
<b>Figura 9.</b> Distribuição do número total de doentes de ambos os sexos, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor .....	45
<b>Figura 10.</b> Distribuição do número total de doentes do sexo feminino, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor .....	45
<b>Figura 11.</b> Distribuição do número total de doentes do sexo masculino, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor .....	46
<b>Figura 12.</b> Distribuição da amostra total de doentes do sexo feminino e masculino de acordo com o grupo etário .....	49
<b>Figura 13.</b> Distribuição da amostra de acordo com o tipo de esquema de fracionamento usado no tratamento de radioterapia do cancro da mama .....	51
<b>Figura 14.</b> Valores de $\text{EQD}_2$ em função da razão $\alpha/\beta$ para o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações e para o esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações .....	55
<b>Figura 15.</b> Plano dosimétrico de um tratamento de radioterapia à mama esquerda .....	59



# Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Técnicas de radioterapia externa com feixes de fótons .....	17
<b>Tabela 2.</b> Estudos que avaliam o impacto das técnicas modernas de radioterapia para o tratamento do cancro da mama e a morbilidade e mortalidade cardíaca.....	31
<b>Tabela 3.</b> Estudos que avaliam o impacto das técnicas modernas de radioterapia para o tratamento do cancro da mama e a toxicidade pulmonar .....	33
<b>Tabela 4.</b> Critérios de tolerância usados na avaliação dos histogramas dose-volume dos órgãos de risco considerados no planeamento do tratamento de radioterapia ao cancro da mama.....	38
<b>Tabela 5.</b> Distribuição dos doentes que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia de acordo com a localização do tumor .....	44
<b>Tabela 6.</b> Distribuição dos doentes por sexo e grupo etário .....	49
<b>Tabela 7.</b> Caracterização da amostra de acordo com a idade dos doentes na data de início do tratamento .....	50
<b>Tabela 8.</b> Distribuição dos doentes por tipo de esquema de fracionamento usado no tratamento de radioterapia.....	52
<b>Tabela 9.</b> Valores de BED (expresso em Gy) calculados em função da razão $\alpha/\beta$ para os dois esquemas de fracionamento mais utilizados nos tratamentos de radioterapia do cancro da mama.....	53
<b>Tabela 10.</b> Valores de EQD <sub>2</sub> em função da razão $\alpha/\beta$ para os dois esquemas de fracionamento mais utilizados nos tratamentos de radioterapia do cancro da mama.....	54
<b>Tabela 11.</b> Resultados da avaliação dosimétrica realizada aos planos de tratamento dos doentes, onde o plano de tratamento original tem uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações e o plano convertido tem uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações .....	57
<b>Tabela 12.</b> Resultados da avaliação dosimétrica realizada aos planos de tratamento dos doentes, onde o plano de tratamento original tem uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações e o plano convertido tem uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações.....	58





## Acrónimos

**3D-CRT:** Radioterapia Conformacional a Três-Dimensões (do inglês *“Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy”*)

**ALARA:** Tão baixo quanto razoavelmente possível (do inglês *As Low As Reasonably Achievable*)

**APA:** Agência Portuguesa do Ambiente

**BED:** Dose Biológica Efetiva (do inglês *“Biologically Effective Dose”*)

**Bq:** Becquerel

**CT:** Tomografia Computorizada (do inglês *“Computed Tomography”*)

**CTN-IST:** Campus Tecnológico e Nuclear - Instituto Superior Técnico

**CTV:** Volume-alvo Clínico (do inglês *“Clinical Target Volume”*)

**DVH:** Histograma Dose-Volume (do inglês *“Dose-Volume Histogram”*)

**EQD<sub>2</sub>:** Dose Equivalente a 2 Gy por fração

**GTV:** Volume Tumoral Macroscópico (do inglês *“Gross Tumor Volume”*)

**Gy:** Gray

**ICRP:** Comissão Internacional de Proteção Radiológica (do inglês *“International Commission on Radiological Protection”*)

**ICRU:** Comissão Internacional de Medidas e Unidades de Radiação (do inglês *“International Commission on Radiation Units & Measurements”*)

**ITV:** Volume-alvo Interno (do inglês *“Internal Target Volume”*)

**KERMA:** Energia Cinética Transferida por Unidade de Massa (do inglês *“Kinetic Energy Released per Unit of Mass”*)

**kV:** Kilo-volt

**LET:** Transferência Linear de Energia (do inglês *“Linear Energy Transfer”*)

**LINAC:** Acelerador Linear (do inglês *“Linear Accelerator”*)

**MeV:** Mega-eletrão-volt

**MLC:** Colimador Multilâminas (do inglês *"Multi-Leaf Collimator"*)

**MV:** Mega-volt

**PTV:** Volume-alvo de Planejamento (do inglês *"Planning Target Volume"*)

**QUANTEC:** (do inglês *"Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic"*)

**RTOG:** (do inglês *"Radiation Therapy Oncology Group"*)

**Sv:** Sievert

# Capítulo I

## Introdução

### 1. Proteção Radiológica, Dosimetria e Grandezas Associadas

A descoberta dos raios-X, em 8 de novembro de 1895, pelo físico alemão Wilhelm Röntgen, revolucionou diversas áreas do conhecimento, principalmente a Medicina. É difícil de imaginar a Medicina do século XXI sem a utilização de raios-X em diagnóstico ou terapia. Na verdade, apesar de se conhecerem os efeitos biológicos nocivos deste tipo de radiação ionizante, os seus benefícios no diagnóstico e tratamento de doenças são cada vez maiores, desde que cumpridos os princípios da proteção radiológica.

O principal objetivo da proteção radiológica é minimizar os riscos causados pela utilização de radiação ionizante, mantendo os benefícios que esta traz à sociedade.

Várias organizações, tanto internacionais como nacionais, têm-se preocupado, desde há muitos anos, com os processos de interação das radiações ionizantes no corpo humano e com as consequentes lesões por elas criados.

Em Portugal, o uso de qualquer tipo de radiação ionizante é regulado pelas normas e diretrizes de proteção radiológica estabelecidas pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA). A legislação Portuguesa que contempla esta informação encontra-se principalmente descrita no Decreto-Lei nº 108/2018, de 3 de dezembro de 2018 [1]. Este diploma procede à transposição da Diretiva 2013/59/EURATOM [2], que fixa as normas de segurança de base relativas à proteção contra os perigos resultantes da exposição a radiações ionizantes. O Decreto-Lei nº 108/2018 estabelece então o regime jurídico que regula as atividades que envolvem a utilização de radiações ionizantes, em todos os sectores da medicina, da indústria, da investigação e do ensino.

A nível internacional, as duas organizações que têm maior destaque no campo da proteção radiológica são: 1) a Comissão Internacional de Medidas e Unidades de Radiação (ICRU de "*International Commission on Radiation Units and Measurements*"), fundada em 1925 no Reino Unido, que se baseia no Sistema Internacional de Unidades (sistema S.I.) e é responsável por emitir recomendações internacionais sobre os sistemas de unidades e medidas radiométricas, terminologia, procedimentos de medição, assim como dados de referência para a utilização segura e eficiente das radiações ionizantes; e 2) a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP de "*International Commission on Radiological Protection*"), fundada em 1928

no Reino Unido, que é responsável por promover o desenvolvimento da proteção radiológica através da emissão de recomendações.

## **1.1. Radiação Ionizante e Processo de Ionização**

Radiação é o termo utilizado em física para definir a propagação de energia através do espaço ou da matéria. De acordo com a sua capacidade para ionizar a matéria, ou seja, ocorrer a ejeção de um ou mais elétrons a partir de átomos ou de moléculas neutras, a radiação pode ser classificada em duas categorias principais, a radiação não ionizante e a radiação ionizante [3].

A radiação não ionizante é caracterizada por não possuir energia suficiente para ionizar a matéria por onde se desloca. Exemplos deste tipo de radiação são: as ondas rádio, as micro-ondas, os infravermelhos e a luz visível.

A radiação ionizante possui energia suficiente para ejetar os elétrons dos átomos por onde se desloca, passando o átomo ionizado a ser uma espécie química eletricamente carregada denominada de ião. A energia necessária para ejetar um elétron de um átomo é designada de energia de ionização ou potencial de ionização dos átomos. Esta energia pode variar entre poucos elétrons-volt (eV) para elementos alcalinos e os 24,5 eV para o hélio (gás nobre) [3].

Relativamente ao processo de ionização resultante da interação da radiação ionizante com o meio, este pode ocorrer de duas formas, que são: a ionização direta e a ionização indireta.

Na ionização direta a energia é transferida para o meio através de interações de Coulomb diretas, entre as partículas carregadas diretamente ionizantes e os elétrons que se encontram nas orbitais dos átomos do meio. Exemplos de radiação diretamente ionizante são as seguintes partículas carregadas: elétrons, prótons, partículas alfa e íons pesados.

Na ionização indireta a deposição de energia no meio ocorre segundo duas etapas. Na primeira etapa, as partículas neutras transferem energia às partículas carregadas secundárias que existem no meio, através de várias interações. Na segunda etapa, as partículas carregadas vão transferir a energia para o meio através de interações de Coulomb com os elétrons das orbitais dos átomos do meio, dando origem ao processo de ionização. Exemplos de radiação indiretamente ionizante são as seguintes partículas neutras: fótons, que são responsáveis por libertarem elétrons ou pósitrons, e os neutrões, que libertam prótons ou íons pesados.

## 1.2. Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes

A radiobiologia é a ciência que estuda os efeitos biológicos das radiações ionizantes. Esta é responsável por analisar quer as interações da radiação ao nível celular, quer os efeitos resultantes dessas interações [4].

Quando alguma forma de radiação é absorvida por um meio material biológico, existe a possibilidade de esta interagir diretamente com o alvo crítico da célula, o ADN, modificando a sua estrutura, o que desencadeia uma cadeia de eventos que levarão à ocorrência de alterações biológicas. Alguns desses efeitos são: a morte celular, alterações ao nível dos cromossomas, mutações, retardo mitótico, etc. O processo de ação direta da radiação é dominante para radiações de alta transferência linear de energia (LET de "*Linear Energy Transfer*"), como é o caso dos neutrões, dos prótons e das partículas alfa. Estas partículas com alto LET, perdem energia muito rapidamente, produzindo assim muitas ionizações numa pequena distância [3].

Por outro lado, a radiação poderá interagir com outros átomos ou moléculas da célula, principalmente com a água que existe no meio intracelular, produzindo radicais livres através do processo de radiólise. Os radicais livres são espécies químicas altamente reativas e que têm a capacidade de se difundirem através do meio, danificando moléculas orgânicas, como por exemplo o ADN e as proteínas. Este processo, de ação indireta da radiação, é dominante para radiações de baixa transferência linear de energia, como é o caso dos fótons e das partículas beta [3].

A ação indireta da radiação é a responsável pela maioria das lesões produzidas nas moléculas de ADN das células [4].

A resposta biológica dos diferentes tecidos é diferente, pois esta depende principalmente da sua capacidade de recuperação.

Os efeitos biológicos causados pelas radiações ionizantes são classificados em somáticos e hereditários (ou genéticos). Os somáticos são efeitos que se manifestam no indivíduo que é irradiado, enquanto que os hereditários são efeitos transmitidos aos descendentes do indivíduo irradiado.

De acordo com a sua resposta, estes efeitos biológicos podem ser classificados em determinísticos e estocásticos [5].

Os efeitos determinísticos são aqueles para os quais existe um limiar de ocorrência, ou seja, para valores de dose abaixo desse limiar a probabilidade de ocorrerem é nula, enquanto que para valores de dose acima desse limiar a probabilidade de os efeitos ocorrerem é de 100%. O valor de dose associado a este limiar de ocorrência é específico para cada indivíduo que é exposto à radiação.

Os efeitos estocásticos da radiação são estatisticamente mensuráveis, não existindo nenhuma relação entre a dose de radiação e a ocorrência do efeito, não se verificando assim nenhum limiar de dose para ocorrerem. Contudo, o grau de severidade dos efeitos estocásticos aumenta com o aumento da dose de radiação absorvida pelo indivíduo exposto.

### 1.3. Grandezas Dosimétricas

Em proteção radiológica as principais grandezas dosimétricas utilizadas são: a atividade, o kerma, a dose absorvida, a dose equivalente e a dose efetiva. Estas grandezas e as suas unidades dosimétricas encontram-se descritas seguidamente [1].

- **Atividade**

A atividade ( $A$ ) de um radionuclídeo, também designada de taxa de decaimento, corresponde ao número de desintegrações que os seus átomos sofrem por unidade de tempo. Esta diminui exponencialmente ao longo do tempo e pode ser definida pela seguinte equação:

**Equação (1):**

$$A = \lambda N$$

onde  $\lambda$  é a constante de decaimento, que apresenta dimensões de tempo inverso (ex:  $s^{-1}$ ); e  $N$  representa o número de átomos de um radionuclídeo numa amostra em qualquer momento.

A atividade é expressa em Becquerel ( $Bq$ ), onde  $1 Bq = 1$  decaimento/segundo.

- **Kerma**

O Kerma ( $K$ ) é o acrónimo de “*Kinetic Energy Released per unit Mass*”, ou seja, é a energia cinética transferida por unidade de massa.

No contexto da interação das radiações com a matéria, este é definido como a energia média transferida ( $d\bar{E}_{tr}$ , expressa em joule -  $J$ ) pela radiação indiretamente ionizante, às partículas carregadas que se encontram no meio, por unidade de massa ( $dm$ , expressa em quilograma -  $kg$ ). O Kerma é definido pela seguinte equação:

**Equação (2):**

$$K = \frac{d\bar{E}_{tr}}{dm}$$

A unidade do Kerma é o *gray* (Gy), que equivale a uma unidade de energia por unidade de massa, ou seja,  $Gy = J\ kg^{-1}$ .

- **Dose Absorvida**

A dose absorvida ( $D$ ) corresponde à energia média depositada pela radiação ionizante na matéria por unidade de massa, e é definida pela seguinte equação:

**Equação (3):**

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm}$$

onde  $d\bar{E}$  é a energia média transmitida pelas radiações ionizantes à matéria num elemento de volume (em joule), enquanto  $dm$  representa a massa de matéria contida nesse elemento de volume (em quilograma).

A dose absorvida representa a energia média num tecido ou órgão, e a sua unidade é o *gray*.

- **Dose Equivalente**

A dose equivalente ( $H_{T,R}$ ) é a dose absorvida no tecido ou órgão T, ponderada em função do tipo e qualidade de radiação R, e é definida pela seguinte equação:

**Equação (4):**

$$H_{T,R} = w_R D_{T,R}$$

onde  $w_R$  é o fator de ponderação para o tipo de radiação R; e  $D_{T,R}$  representa a dose média absorvida no tecido ou órgão T, em resultado da radiação R (em Gy).

A definição desta grandeza surge devido ao facto de alguns tipos de radiação serem biologicamente mais efetivos, isto é, mais perigosos, do que outros.

A dose equivalente é expressa em *sievert* (Sv), que tal como o *gray*, equivale a uma unidade de energia por unidade de massa, ou seja,  $Sv = J kg^{-1}$ .

Para campos de radiação mistos, a dose equivalente num tecido ou órgão é definida pelo seguinte somatório:

**Equação (5):**

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

- **Dose Efetiva**

A dose efetiva ( $E$ ) corresponde à soma das doses equivalentes ponderadas em todos os tecidos e órgãos do corpo, resultante de exposição interna ou externa, e é definida pela seguinte equação:

**Equação (6):**

$$E = \sum_T w_T H_T$$

onde  $H_T$  é a dose equivalente no tecido ou órgão T (em Sv); e  $w_T$  é o fator de ponderação tecidual para o tecido ou órgão T.

A definição desta grandeza surge devido ao facto de tecidos e órgãos diferentes apresentarem sensibilidades diferentes à radiação, e a sua unidade é o *sievert*.

## 1.4. Princípios da Proteção Radiológica

Visando controlar os efeitos nocivos da radiação ionizante na saúde humana foram estabelecidos pelo ICRP três princípios basilares de proteção radiológica: justificação, otimização e limitação. Estes princípios encontram-se definidos no Capítulo II do Decreto-Lei nº 108/2018 [1]:

**Princípio da Justificação:** nenhuma prática que envolva a exposição a radiação ionizante deve ser adotada a não ser que o benefício (económico, social ou de outra ordem) resultante,



para os indivíduos expostos ou para a sociedade, seja maior que o detrimento causado à saúde dos mesmos.

**Princípio da Otimização:** cada prática deve assegurar que a exposição dos indivíduos seja tão baixa quanto razoavelmente possível, desde que permitam cumprir os objetivos necessários, tendo em conta fatores económicos e sociais. Este princípio é normalmente designado por princípio ALARA (de "*As Low As Reasonably Achievable*").

**Princípio da Limitação:** em situações de exposição planeadas, a dose recebida por um indivíduo deve ser sempre mantida abaixo dos limites de dose estabelecidos para exposição ocupacional ou para exposição do público. O princípio da limitação de doses não se aplica às exposições médicas, uma vez que a decisão de realizar um exame ou procedimento com radiação deve ser sempre justificada.

## 2. A Radioterapia

A radioterapia é uma especialidade médica que se baseia no uso controlado de radiações ionizantes, como por exemplo, raios-X, raios gama, elétrons e mais recentemente prótons e outros íons pesados, para fins terapêuticos, principalmente no que diz respeito ao combate de neoplasias malignas [6].

Esta modalidade terapêutica é utilizada tanto no tratamento de tumores malignos como benignos, e no tratamento paliativo, onde o objetivo é controlar localmente a doença ou aliviar os seus sintomas. No entanto, deve haver precauções no seu uso devido ao risco de formação de tumores malignos secundários ou outras patologias associadas à exposição a radiação [7].

Em condições ótimas, a radioterapia consiste em fornecer uma dose de radiação prescrita a um volume-alvo, tipicamente um volume tumoral, que seja capaz de danificar o material genético das células tumorais, conduzindo à sua destruição, sem afetar os tecidos saudáveis que lhes são adjacentes.

Em contraste com outras especialidades médicas, que se baseiam principalmente no conhecimento clínico e na experiência dos médicos especialistas, a radioterapia depende de tecnologias modernas e dos esforços de colaboração de vários profissionais, cuja abordagem em equipa influencia o resultado do tratamento.

A radioterapia é uma modalidade terapêutica que é aplicada em mais de 50% de todos os doentes que sofrem de cancro [6].

De acordo com a localização da fonte de radiação, destacam-se dois tipos de radioterapia, a radioterapia externa ou teleterapia, onde a fonte de radiação é externa ao doente, e a radioterapia interna ou braquiterapia, onde a fonte de radiação é colocada no interior do doente, de forma temporária ou permanente, ou é aplicada diretamente na superfície da região do corpo a ser tratada [4].

No momento de decidir qual a técnica de radioterapia a utilizar no tratamento é necessário ter em conta a localização e o tamanho do volume tumoral, qual a condição do doente e a praticabilidade do procedimento.

Tipicamente, 80% dos doentes aos quais foi indicado um tratamento com radiação são tratados com radioterapia externa, enquanto que 10-20% são tratados com braquiterapia [4].

Neste trabalho vamos-nos focar na radioterapia externa.

## 2.1. Radioterapia Externa: Fontes de Radiação

Na radioterapia externa os feixes de radiação mais utilizados são os raios-X, os raios gama ou os eletrões.

No que diz respeito aos **raios-X** estes são produzidos quando eletrões com uma determinada energia cinética são desacelerados, ao colidirem com um alvo metálico. É o valor nominal da energia cinética destas partículas carregadas que irá determinar a energia máxima do feixe de fótons produzidos [8].

De acordo com a sua gama de energias, os raios-X podem ser divididos em três categorias principais, que são: os superficiais (energia entre os 10-100 kV), os de ortovoltagem (energia entre os 100-500 kV), e os de megavoltagem (energia superior a 1 MV) [4].

Os raios-X superficiais e de ortovoltagem são produzidos por tubos de raios-X, e são utilizados no tratamento de lesões superficiais na pele do doente ou em regiões internas pouco profundas. Nestes equipamentos, o feixe de radiação atinge a área a ser irradiada apenas numa única direção.

Relativamente aos raios-X de megavoltagem utilizados em radioterapia, estes são normalmente produzidos em aceleradores lineares (LINAC de “*Linear Accelerator*”) (ver figura 1).



**Figura 1.** Acelerador linear  
(imagem retirada de: [www.julieteixeira.pt](http://www.julieteixeira.pt))

O LINAC é um acelerador de partículas cíclico com capacidade para acelerar elétrons com energias cinéticas entre os 4-25 MeV [4].

No acelerador linear a fonte de radiação localiza-se na cabeça do acelerador, que se encontra montada numa estrutura denominada de *gantry* a qual roda em torno do doente durante o tratamento. Este arranjo possibilita a deposição de dose de radiação ao longo de vários ângulos, levando a uma maior cobertura de todo o volume tumoral, onde o feixe de radiação permite o tratamento de lesões a grandes profundidades.

A forma e a intensidade do feixe produzido pelo LINAC podem ser modeladas ou colimadas por uma variedade de instrumentos que se localizam na cabeça do LINAC, tais como, os colimadores multilâminas (MLC de “*Multi-Leaf Collimator*”), as cunhas, etc [4].

No que diz respeito aos **raios gama**, estes são produzidos através de fontes de cobalto-60 ( $^{60}\text{Co}$ ), que é uma fonte de radiação gama, que tal como os LINACs, contém uma *gantry* giratória, que permite a emissão do feixe de radiação ao longo de vários ângulos em torno do doente.

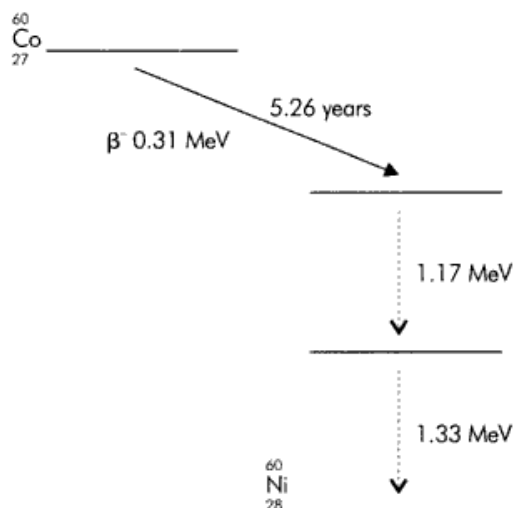
Na figura 2 é possível observar o decaimento radioativo do cobalto-60 para níquel-60 ( $^{60}\text{Ni}$ ), que ocorre através da desintegração  $\beta^-$ . Deste decaimento resulta a emissão de dois fótons gama em cascata, com energias de 1,17 MeV e de 1,33 MeV [3].

A fonte de cobalto-60 é uma fonte selada duplamente encapsulada e localiza-se na *gantry* do equipamento, protegida por um sistema de colimadores primários e secundários que, quando abertos, emitem radiação gama. Na prática o encapsulamento da fonte de cobalto faz com que as partículas beta sejam absorvidas e não alcancem o doente [9].

As fontes de cobalto-60 utilizadas nestes equipamentos devem ser substituídas após um período de tempo de 5,26 anos (período de semidesintegração<sup>1</sup> do  $^{60}\text{Co}$ ), contudo, por questões económicas, as fontes são utilizadas durante mais tempo, prolongando assim o tempo de tratamento [3].

---

<sup>1</sup> O período de semidesintegração de um nuclide corresponde ao tempo necessário para que metade dos núcleos de uma amostra decaiam [3].



**Figura 2.** Decaimento radioativo do  $^{60}\text{Co}$  [9]

Relativamente aos feixes de **elétrões** utilizados em radioterapia, tanto os equipamentos de raios-X superficiais e de ortovoltagem, como os aceleradores lineares de partículas, são capazes de produzir estes feixes. Para tal, na extremidade do equipamento de radioterapia retira-se o alvo metálico, fazendo com que não ocorra a formação de raios-X. Deste modo, os elétrons anteriormente acelerados interagem com uma folha metálica, onde sofrem dispersão, originando assim o feixe de radiação que é utilizado no tratamento [9].

## 2.2. Etapas do Planeamento de um Tratamento de Radioterapia

O planeamento de um tratamento de radioterapia pode ser dividido nas seguintes etapas:

- posicionamento e imobilização do doente;
- aquisição de imagens de planeamento;
- identificação dos volumes-alvo e dos órgãos de risco;
- planeamento dosimétrico;
- tratamento.

### 2.2.1. Posicionamento e Imobilização do Doente

Em radioterapia, o posicionamento e a imobilização dos doentes são de extrema importância, pois pequenas mudanças de posição podem alterar interna e externamente a anatomia do doente, podendo provocar zonas de sub ou sobredosagem. Deste modo, os equipamentos de imobilização externa têm dois papéis fundamentais, que são: imobilizar o doente durante o tratamento e promover a reprodução da mesma posição do doente desde a simulação até ao tratamento, e nas várias sessões de tratamento.

No posicionamento dos doentes são utilizados diversos equipamentos, nomeadamente: os apoios de cabeça, que são moldados para encaixar perfeitamente sob o doente permitindo que este se deite confortavelmente na mesa de tratamento; os planos inclinados em fibra de carbono; os apoios de braços e de pernas; os colchões de vácuo; as máscaras termoplásticas que, quando aquecidas, podem ser moldadas de acordo com os contornos do doente; entre outros.

Por exemplo, doentes com tumores da mama são posicionados em suportes designados de planos inclinados, onde os braços são levantados de forma a excluí-los da área a irradiar (ver figura 3).



**Figura 3.** Posicionamento para o tratamento do cancro da mama  
(imagem retirada de: [www.macromedics.com](http://www.macromedics.com))

### **2.2.2. Aquisição de Imagens**

O planeamento realizado em radioterapia externa geralmente utiliza imagens de tomografia computadorizada (CT de “*Computed Tomography*”) para definir o volume tumoral. A informação tridimensional sobre a anatomia do doente, adquirida através do equipamento de CT, é apresentada sob a forma de cortes transversais, que contêm imagens anatómicas de alta resolução e contraste, baseadas na densidade eletrónica dos tecidos [4].

Marcadores radiopacos, que são colocados de forma não invasiva sobre a superfície do corpo do doente, são visíveis nas imagens CT permitindo assim identificar e delimitar estruturas e marcar pontos de referência importantes para o planeamento, como é o caso do isocentro [10].

Os equipamentos de CT utilizados em radioterapia são compostos por um anel com uma abertura larga, de pelo menos 70 cm [10], de modo a permitir uma maior variedade de posições do doente e permitir a colocação de equipamentos de imobilização. A mesa do equipamento de CT é igual à mesa plana do acelerador linear, de tal modo que a posição do doente utilizada na aquisição das imagens CT seja mantida em todas as sessões de tratamento de radioterapia.

O equipamento de CT encontra-se equipado com um sistema de lasers óticos, assim como a sala onde este se encontra, de maneira a ser possível posicionar corretamente o doente através de marcas que são feitas, tanto na pele como no equipamento de imobilização, na direção dos lasers. Este sistema de lasers encontra-se também na sala de tratamento onde o doente pode ser reposicionado de acordo com a posição do CT, tendo em conta as marcações que foram realizadas. Exteriormente à sala do CT existe uma estação de trabalho gráfico que permite a manipulação e formatação dos cortes adquiridos.

Muitos dos sistemas de planeamento atuais permitem a combinação de informação vinda de diferentes técnicas de imagem, usando um processo denominado de fusão de imagens. Através desta técnica é possível sobrepor os dados das imagens CT com os dados de outras modalidades de imagem tais como, a ressonância magnética ou a tomografia por emissão de positrões, e assim poder visualizar as duas imagens no mesmo plano, usufruindo de toda a informação dada por cada modalidade.

### **2.2.3. Identificação dos Volumes-Alvo e dos Órgãos de Risco**

Outra etapa do planeamento do tratamento de radioterapia consiste na delimitação dos volumes-alvo e dos órgãos de risco, em todos os cortes das imagens CT adquiridas, de maneira a ser possível calcular as restrições de dose associadas a cada estrutura [10].

A Comissão Internacional de Medidas e Unidades de Radiação (ICRU), em 1993, emitiu o relatório número 50 (ICRU-50) relativo à prescrição, registo e comunicação em terapia com

feixe de fótons [11]. As recomendações deste relatório foram destinadas a ser amplamente aplicáveis, de maneira a poder melhorar a clareza, a consciência e a compreensibilidade dos tratamentos de radioterapia. Em 1999, foi emitido um novo relatório (ICRU-62) [12], sendo um complemento do ICRU-50.

Estes relatórios definem e descrevem quatro volumes tumorais relacionados com o planeamento do tratamento em radioterapia, que são: o volume tumoral macroscópico (GTV de "*Gross Tumor Volume*"), o volume-alvo clínico (CTV de "*Clinical Target Volume*"), o volume-alvo interno (ITV de "*Internal Target Volume*") e o volume-alvo de planeamento (PTV de "*Planning Target Volume*") [11, 12].

O GTV representa o volume palpável ou visível do tumor. Este volume é geralmente obtido através de informações adquiridas a partir da combinação de modalidades de imagem, de modalidades de diagnóstico e do exame clínico.

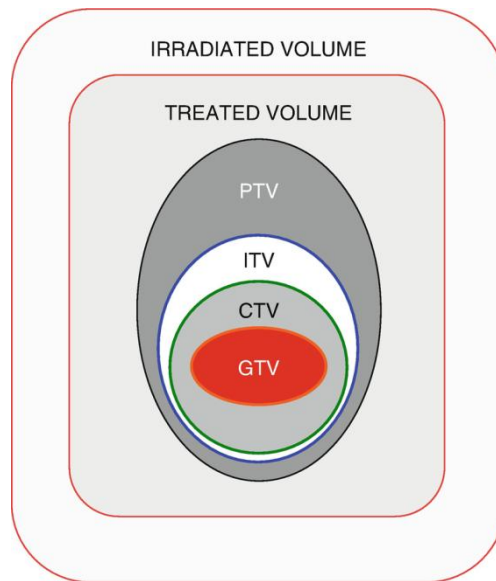
O CTV representa o volume de tecido que contém o GTV e/ou os tumores microscópicos e outras áreas consideradas de risco que necessitam de tratamento, como por exemplo os linfomas. Este volume é baseado em informação clínica e geralmente é mencionado como sendo uma margem fixa ou variável em redor do GTV. No entanto, em alguns casos, o CTV pode representar o mesmo limite do GTV.

O ITV representa o volume de tecido que contém o CTV mais uma margem. Esta margem é projetada para ter em conta variações no tamanho e na posição do CTV, que se devem ao movimento dos órgãos, aos movimentos respiratórios e ao conteúdo retal e da bexiga.

O PTV representa o volume que contém as margens a serem dadas ao CTV para compensar os efeitos devido aos movimentos dos órgãos, os desvios diários que possam ocorrer no posicionamento do doente e as incertezas associadas à tolerância do equipamento, de maneira a garantir que a dose prescrita chega ao CTV. Este volume geralmente é mencionado como sendo uma margem fixa ou variável em redor do CTV. Normalmente um único PTV é usado para abranger um ou vários CTVs. O PTV não inclui uma margem associada às características dosimétricas do feixe de radiação, isto é, à área da penumbra. Para corrigir esta área é necessário incluir uma margem adicional durante o planeamento.

A figura 4 mostra como os diferentes volumes se encontram relacionados entre si.





**Figura 4.** Definição dos volumes-alvo de acordo com o ICRU-50 e ICRU-62 [11, 12]

A definição de órgãos de risco também está especificada no ICRU-50 e ICRU-62. Estes órgãos, também conhecidos como estruturas críticas, são estruturas anatômicas com importantes propriedades funcionais, localizadas na proximidade do volume-alvo. Estes órgãos têm que ser considerados no planejamento do tratamento de radioterapia, uma vez que a sua irradiação pode causar alterações patológicas no tecido normal, com irreversíveis consequências funcionais [6]. Deste modo os órgãos de risco são órgãos cuja sensibilidade à radiação é tal que a dose recebida durante o tratamento de radioterapia pode ser significativa em relação à sua tolerância.

#### 2.2.4. Planejamento Dosimétrico

Após a delimitação, nas imagens CT, de todos os volumes-alvo e dos órgãos de risco, por um médico radioncologista, inicia-se o planejamento dosimétrico que tem como objetivo planejar a melhor forma de se realizar o tratamento de radioterapia.

O planejamento dosimétrico é realizado nas imagens CT, normalmente por um físico, com o auxílio de um sistema de planejamento (software) especializado onde é realizada a simulação do tratamento. A informação da densidade eletrônica retirada dos dados CT é utilizada no cálculo da distribuição de dose nos diferentes volumes.

O objetivo principal deste planejamento é elaborar um plano de tratamento que ofereça uma dose de prescrição uniforme para o volume-alvo, minimizando a dose nos tecidos saudáveis que lhe são adjacentes, assim como manter a dose nos órgãos de risco abaixo da sua tolerância.

A dose de radiação utilizada em radioterapia é medida em Gray e consoante o tipo de técnica que se esteja a utilizar, esta pode ser ou não fracionada durante as várias sessões de tratamento. O fracionamento permite que os tecidos normais tenham tempo para recuperar da radiação, já as células tumorais são menos eficientes na sua recuperação [6].

De maneira a ser possível obter a melhor distribuição de dose nos volumes a irradiar é necessário por um lado, escolher a técnica de radiação que se vai utilizar no tratamento, assim como escolher qual a melhor configuração dos feixes de radiação. A configuração dos feixes está relacionada com o número de campos de tratamento a utilizar; a energia referente a cada campo, o ângulo de incidência de cada feixe, a forma como o feixe vai ser colimado, entre outros aspetos [4].

No sistema de planeamento a distribuição de dose encontra-se representada por curvas de isodose e por meio de histogramas dose-volume (DVH de "*Dose-Volume Histograms*") [6]. As curvas de isodose são linhas que unem pontos de igual dose. Estas curvas permitem que haja uma representação planar da distribuição de dose e mostram facilmente o comportamento de um feixe ou de uma combinação de vários feixes, utilizando ou não diferentes mecanismos de colimação.

De acordo com o ICRU, a dose planeada para o PTV deve ser representativa da dose real do CTV e a heterogeneidade da dose no PTV deve ter um valor mínimo de 95% da dose total e um valor máximo de 107% [11, 12].

### **2.2.5. Tratamento**

Conhecer previamente a localização exata do volume-alvo a ser tratado, assim como dos órgãos de risco que lhes são adjacentes, é indispensável para o sucesso de um tratamento de radioterapia.

No tratamento de radioterapia externa são várias as técnicas que podem ser utilizadas no controlo local ou regional do volume tumoral. Para além das técnicas de radioterapia convencionais, onde o tratamento é tipicamente administrado em 25 a 35 frações com a deposição de pequenas doses de radiação diárias, várias técnicas especializadas são conhecidas e utilizadas atualmente em radioterapia, que trouxeram benefícios a nível da distribuição de dose, minimizando o risco de toxicidade nos tecidos, ou a nível da localização dos volumes-alvo.

Na tabela 1 encontra-se uma breve descrição das principais técnicas de radioterapia externa atualmente praticadas em meio clínico e que utilizam feixes de fótons.

**Tabela 1.** Técnicas de radioterapia externa com feixes de fótons [4]

<b>Técnica</b>	<b>Fonte</b>	<b>Radiação</b>	<b>Descrição</b>
3D-CRT (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)	LINAC	Raios-X	Radioterapia conformacional a três-dimensões é a técnica convencional de tratamento de radioterapia que utiliza vários campos de tratamento estáticos e de distribuição de dose homogênea para conformar a dose de tratamento ao volume tumoral. A conformação dos campos de tratamento é realizada pelo colimador multilâminas em posição estática.
IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)	LINAC	Raios-X	Radioterapia de intensidade modulada. Utiliza a capacidade de movimento do colimador multilâminas para modular a intensidade do feixe de radiação em cada campo de tratamento, permitindo uma boa conformação do volume tumoral.
IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy)	LINAC	Raios-X	Arcoterapia de intensidade modulada. Tipo de tratamento de IMRT, onde o feixe de radiação é aplicado segundo um arco contínuo.
Tomoterapia	LINAC	Raios-X	Tipo de tratamento de IMRT, onde o feixe de radiação é aplicado de forma helicoidal.
SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)	LINAC	Raios-X	Radioterapia estereotáxica extracraniana. A SBRT é executada localizando o tumor com precisão milimétrica. Esta precisão faz com que mais dose possa ser administrada no tumor em menos frações de tratamento (tipicamente, entre 1 e 6 frações).
SRS (Stereotactic Radiosurgery)	LINAC	Raios-X	Radiocirurgia estereotáxica. Envolve a administração de elevadas doses de radiação a uma determinada região do cérebro, numa única fração de tratamento ou em poucas frações. Há uma grande precisão na aplicação do feixe de radiação e no posicionamento do doente.
Gammaknife SRS (Stereotactic Radiosurgery)	Co-60	Raios gama	Tipo de radiocirurgia estereotáxica que utiliza várias fontes de Co-60.
Cyberknife	LINAC	Raios-X	Sistema robótico de radiocirurgia com precisão submilimétrica. Ocorre a monitorização contínua da posição do tumor ao longo do tratamento através de um sistema de imagem, permitindo focalizar altas doses de radiação no tumor. Os tratamentos decorrem em fração única ou até cinco frações.
TBI (Total Body Irradiation)	LINAC ou Co-60	Raios-X ou gama	Irradiação de corpo inteiro.

### 3. Fundamentação Radiobiológica

#### 3.1. Probabilidade do Controlo Tumoral

O objetivo da radioterapia é dar ao tumor dose de radiação suficiente para alcançar o seu controlo local, sem introduzir complicações graves nos tecidos normais que lhe são adjacentes [6]. Estas premissas podem ser descritas quantitativamente através de curvas dose-resposta para o tumor e para o tecido normal (ver figura 5).

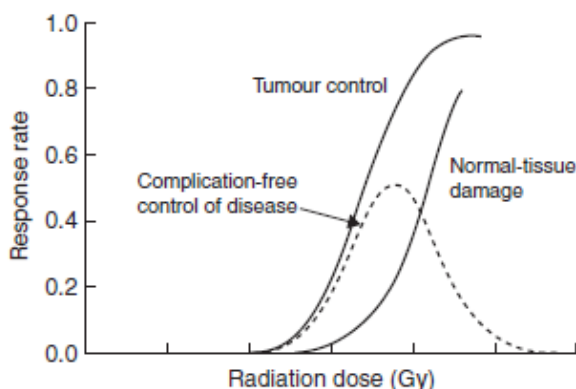


Figura 5. Curvas de dose-resposta [13]

Com o aumento da dose depositada no tumor a probabilidade de ocorrer o controlo tumoral também aumenta. No entanto com aumento da dose, também se verifica o aumento da probabilidade de complicações nos tecidos normais, que frequentemente é o fator limitante nas situações clínicas [6,13,14].

Na região entre as duas curvas, denominada de janela terapêutica, a probabilidade de obter o controlo tumoral sem que ocorram complicações nos tecidos normais atinge um valor máximo, e é com valores de dose compreendidos nesta janela que deve ser planeado o tratamento [6].

#### 3.2. Modelo Linear-Quadrático

As curvas de sobrevivência celular descrevem a relação entre a fração de células sobreviventes, ou seja, a fração de células irradiadas que mantêm a sua integridade reprodutiva, e a dose absorvida.

O modelo linear-quadrático é o modelo mais utilizado para definir a forma das curvas de sobrevivência celular [15]. De acordo com este modelo, a fração de sobrevivência celular das células irradiadas com uma dose de radiação  $D$  é descrita por:

**Equação (7):**

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

onde,

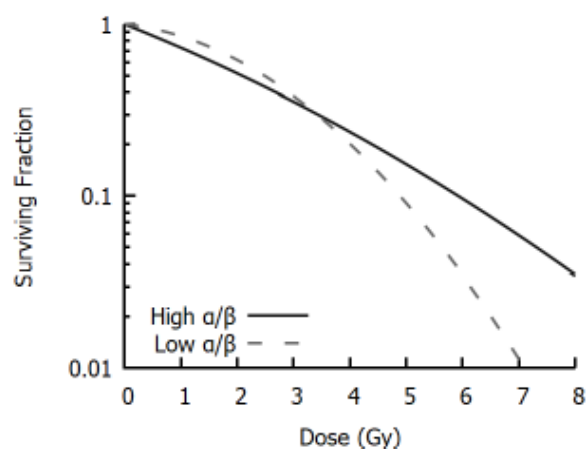
$SF$  representa a fração de células sobreviventes à dose  $D$ ;

$\alpha$  é a constante que mede a quantidade das lesões celulares letais e que descreve o comportamento linear da morte celular (células que não se conseguem reparar após uma única interação da radiação ionizante e conseqüentemente ocorre a morte celular). A sua unidade é o  $Gy^{-1}$ ;

$\beta$  é a constante que mede a quantidade das lesões celulares sub-letais e que descreve o comportamento quadrático da morte celular (células que se conseguem reparar após uma interação da radiação ionizante, sendo necessário ocorrer mais do que uma interação para ocorrer a morte celular). A sua unidade é o  $Gy^{-2}$ .

Numa representação logarítmica, a curva de sobrevivência celular linear-quadrática mostra um decréscimo linear inicial para as doses baixas (região dominada pelo termo linear  $\alpha$ ). De seguida ocorre um aumento da curvatura à medida que o termo quadrático  $\beta$  se torna mais significativo, região designada de “ombro”, sendo que o grau de curvatura é determinado pela razão  $\alpha/\beta$  (unidade: Gy) [6].

A razão  $\alpha/\beta$  corresponde à dose na qual as contribuições lineares e quadráticas são iguais. Quanto menor é a razão  $\alpha/\beta$ , mais pronunciado será o ombro da curva de sobrevivência (ver figura 6) [15]. Este modelo foi validado para doses por fração entre 2 e 8 Gy [6].



**Figura 6.** Curva de sobrevivência celular [15]

O modelo linear-quadrático é o modelo mais utilizado na comparação e avaliação de esquemas de fracionamento utilizados em radioterapia. Neste modelo, a sensibilidade ao fracionamento é controlada pela razão  $\alpha/\beta$ . Tecidos com uma razão  $\alpha/\beta$  alta são pouco sensíveis ao fracionamento da dose, enquanto que tecidos com uma razão  $\alpha/\beta$  baixa são muito sensíveis ao fracionamento da dose.

Uma das principais aplicações clínicas deste modelo consiste em calcular a dose total de um esquema de fracionamento, que apresenta o mesmo efeito biológico num determinado tecido quando utilizando um outro esquema de fracionamento. Este conceito é conhecido como a dose biológica efetiva (BED de “*Biologically Effective Dose*”) e foi introduzido pela primeira vez por Barendsen no início dos anos 80, onde foi originalmente conhecida como a dose de resposta extrapolada e posteriormente renomeada para a terminologia atual (BED) por Fowler [16,17].

A fórmula de BED utilizada nas aplicações clínicas de radioterapia externa fracionada é dada por [16]:

**Equação (8):**

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

onde D é a dose total depositada durante o tratamento de radioterapia (expressa em Gray) e é obtida multiplicando o número total de fração de tratamento ( $n$ ) pela dose depositada por fração ( $d$ ); O termo entre parênteses representa a efetividade relativa, de modo que o BED é representado pelo produto da dose total ( $D$ ) e a efetividade relativa.

Este modelo é válido para qualquer tratamento, desde que as doses sejam administradas num curto espaço de tempo e desde que o intervalo entre as frações seja suficientemente grande (mínimo 6 horas) para permitir a reparação completa das lesões não-letais.

Para que dois esquemas de fracionamento sejam equivalentes o seu valor BED tem de ser igual, ou seja, podemos obter a seguinte equação [16]:

**Equação (9):**

$$BED_1 = BED_2 \leftrightarrow D_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = D_2 \left( 1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right)$$

onde  $D_1$  e  $D_2$  representam as doses totais dos esquemas de fracionamento 1 e 2, respectivamente e podem ser obtidas por:  $D_1 = n_1 \times d_1$  e  $D_2 = n_2 \times d_2$ , onde  $n$  é o número de frações e  $d$  representa a dose por fração dos esquemas de fracionamento 1 e 2 de acordo com o respetivo índice.

Quando usamos o cálculo de BED para estimar a dose biológica de tumores em vez de tecidos normais, é necessário incluir na equação um fator de correção do efeito de repopulação, no caso dos tumores que tenham uma rápida proliferação de células clonogénicas [16]. Por exemplo, esta correção deve ser levada em consideração nos tumores de mama no pós-operatório tratados com radioterapia, pois a ressecção cirúrgica pode deixar para trás células viáveis que, por serem bem vascularizadas, são capazes de crescer rapidamente [18,19,20].

Assim, para permitir o efeito da proliferação tumoral durante o tratamento de radioterapia, a equação padrão do BED é modificada pela inclusão de um fator de repopulação subtrativo que compensa a proliferação tumoral [20]:

**Equação (10):**

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - K(T - T_d)$$

onde  $T$  (expresso em dias) é o tempo total de tratamento;  $T_d$  (expresso em dias) é o tempo a partir do qual se inicia a repopulação acelerada (delay time);  $K$  (expresso em Gy/dia) representa a taxa de dose diária necessária para compensar a repopulação contínua das células tumorais. O fator  $K$  é obtido pelo inverso da multiplicação do tempo potencial de duplicação das células tumorais ( $T_{pot}$ , expresso em dias) pelo coeficiente de radiosensibilidade das lesões não recuperadas ( $\alpha$ , expresso em  $Gy^{-1}$ ), multiplicado pelo logaritmo natural de 2, ou seja:  $K = \frac{\ln 2}{\alpha T_{pot}}$ .

Quando se comparam dois esquemas de fracionamento através do BED é recomendada a comparação através da dose de referência de 2 Gy por fração, uma vez que este valor já foi amplamente usado e explorado pela comunidade científica, levando a uma interpretação mais direta dos resultados.

Assim a dose equivalente a 2 Gy por fração ( $EQD_2$ ) é obtida através da seguinte equação [16].

**Equação (11):**

$$EQD_2 = D_1 \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2}$$

Para qualquer tipo de tecido celular seja ele normal ou tumoral, um aumento do valor de BED indica um aumento do efeito biológico, ou seja, ocorre uma redução da fração de células sobreviventes.

Dois regimes de fracionamento com o mesmo BED são considerados isoefetivos [16].

Os valores da razão  $\alpha/\beta$  dependem do tipo de tecido irradiado, assim como do efeito biológico considerado. Estes valores podem ser medidos em sistemas *in vitro* e *in vivo* e encontram-se tabelados na literatura.

Os valores da razão  $\alpha/\beta$  são mais baixos para tecidos que apresentam uma resposta lenta, como por exemplo os efeitos tardios relativos a fibroses nos tecidos normais. Enquanto que valores da razão  $\alpha/\beta$  mais elevados estão associados a tecidos com proliferação mais rápida, incluindo muitos tumores, mas não todos [21].

No que se refere aos **tecidos normais**, para os efeitos tardios os valores típicos de  $\alpha/\beta$  são próximos de 3 Gy, enquanto que para os efeitos agudos estes apresentam valores próximos de 10 Gy. Como consequência, os tecidos de reação tardia podem ser poupados utilizando o tratamento fracionado em relação à resposta tumoral, enquanto que o efeito do fracionamento para os tecidos de reação precoce é pequeno ou pode até ser negligenciado. Para estes tecidos, o tempo total de tratamento é o efeito mais importante.

No que diz respeito ao **tecido tumoral**, os valores de  $\alpha/\beta$  variam entre 10 a 30 Gy para os tumores de células escamosas (por exemplo. pele e pulmão), enquanto que os tumores da mama apresentam valores mais baixos (3 a 5 Gy) [16, 22]. Outros tipos de tumores de crescimento lento, como os tumores da próstata, apresentam valores de  $\alpha/\beta$  muito pequenos (0,8 a 2,5 Gy) [16]. Atualmente existe alguma preocupação por ainda não existirem valores genéricos estabelecidos para muitos tipos de tumores. Por este motivo é prudente realizar vários cálculos de BED para obter alguma conclusão sobre qual o esquema de fracionamento mais recomendado.

### **3.3. 5R's da Radiobiologia**

Um tumor é controlado localmente quando todas as suas células clonogénicas (ou seja, as células que têm a capacidade de se proliferar e originar uma colónia de células) são inativadas após um tratamento de radioterapia. A probabilidade de alcançar o controlo local do tumor é



dependente da dose de radiação e está diretamente relacionada com o número de células tumorais clonogénicas sobreviventes. Ou seja, o logaritmo das células tumorais clonogénicas sobreviventes diminui linearmente com a dose total de radiação. Se a dose de radiação for alta o suficiente para esterilizar todas as células capazes de causar uma recorrência, então o controlo local do tumor é alcançado [13].

A radioterapia é muito eficaz na morte de células tumorais clonogénicas. A relação quantitativa entre a dose de radiação, a inativação das células e o controlo local do tumor está bem estabelecida sob condições clínicas e experimentais [13].

Os tratamentos de radioterapia são habitualmente realizados de forma fracionada sendo este conceito comum na prática clínica diária.

O fracionamento faz a relação entre a dose de radiação total a administrar e os períodos de tempo em que deve ser dividida essa mesma dose, com o objetivo de obter uma alta efetividade do tratamento, eliminando as células tumorais, e conseguindo uma menor toxicidade dos tecidos sãos [23].

O fracionamento dos tratamentos de radioterapia é fundamentado por um conjunto de fatores designados pelos 5R's da radiobiologia, que são: reparação, redistribuição, repopulação, reoxigenação e radiosensibilidade [13, 23, 24].

### **3.3.1. Reparação**

Refere-se à reparação de lesões não-letais causadas pela exposição das células à radiação ionizante. A quantidade de lesões reparadas depende da capacidade que as células têm em reconhecer a lesão e em ativar as vias de reparação. Normalmente, as células tumorais têm essas vias suprimidas, o que as impede de realizar uma reparação eficiente. Por outro lado, as células do tecido normal apresentam vias de reparação intactas, capazes de reparar a lesão não-letal antes da próxima fração de radioterapia. Assim, o fracionamento da dose de radiação oferece condições para otimização do tratamento de radioterapia, ao possibilitar a reparação dos tecidos normais e a destruição das células tumorais.

### **3.3.2. Redistribuição**

Durante o tratamento de radioterapia, as células irradiadas encontram-se em diferentes fases do ciclo celular. Imediatamente após a irradiação, as células interrompem a progressão no ciclo celular e ativam os vias de reparação ou, caso não seja possível, ocorre a morte celular. A sensibilidade das células à radiação ionizante está relacionada com a fase do ciclo celular em que estas se encontram, onde as células que se encontram nas fases G2 e M (mitose) são as

mais sensíveis à radiação, enquanto que as células na fase S (síntese) são tipicamente radorresistentes (menos sensíveis à radiação). Assim, após a irradiação espera-se induzir morte celular nas células que estejam nas fases mais sensíveis (G2 e M). Com o passar do tempo, as células sobreviventes continuarão o ciclo celular e espera-se que na próxima irradiação as células que estavam nas fases resistentes estejam agora numa das fases mais sensíveis, permitindo a sua morte celular. Deste modo, obtém-se um ganho terapêutico ao fracionarmos a dose de radiação, uma vez que permite a redistribuição das células clonogénicas malignas sobreviventes ao longo das fases do ciclo celular.

### **3.3.3. Repopulação**

A repopulação corresponde a um aumento da divisão celular, nas células normais e tumorais, como resposta de um tecido a uma diminuição do número de células. Existe uma resposta retardada entre a morte celular causada pela radiação e o tempo que leva o tecido a repopular. O tempo de início da repopulação depende do tipo de tecido. Em geral, os tecidos normais que respondem precocemente à radiação começam a repopulação em aproximadamente 4 semanas. Assim, quando aumentamos o tempo total do tratamento em relação ao tempo de início da repopulação, é possível reduzir a toxicidade precoce nesse tecido. Os tecidos normais de resposta tardia, normalmente só iniciam a repopulação após o fim de um ciclo convencional de radioterapia e, portanto, a repopulação não tem um efeito significativo sobre esses tecidos.

No caso das células tumorais, se as células clonogénicas que sobrevivem à radiação continuarem a proliferar antes do final do tratamento, ocorre a repopulação do tumor, o que reduz a eficácia do tratamento. Se um tumor tem a capacidade de repopular, qualquer prolongamento do tempo total de tratamento resulta em um número maior de células tumorais clonogénicas que precisam de ser inativadas e, portanto, requer uma dose de radiação mais alta para alcançar o controlo local do tumor. Deste modo num tratamento de radioterapia é necessário haver um compromisso entre permitir o tempo necessário à repopulação dos tecidos saudáveis e evitar atingir o tempo de repopulação das células tumorais. A repopulação de células tumorais clonogénicas representa uma das principais causas de resistência à irradiação fracionada em certos tipos de tumores.

### **3.3.4. Reoxigenação**

Uma característica tumoral reconhecida como tendo elevada importância prognóstica é a hipóxia tumoral. A hipóxia, vulgarmente detetada nos tumores sólidos, resulta do fornecimento inadequado de oxigénio às células tumorais mais afastadas dos vasos sanguíneos, causada pela desorganização vascular frequentemente presente nas massas tumorais. Nos tumores

sólidos localmente avançados as áreas de redução ou ausência de suprimento de oxigênio, resultando em hipóxia ou anóxia, são mais frequentes nas suas porções centrais.

Como as células hipóxicas são mais resistentes à radiação (nomeadamente devido à interrupção do ciclo celular nas fases mais radorresistentes), a sua presença nos tumores pode ser crítica na determinação da sua resposta ao tratamento. A presença de oxigênio aumenta a sensibilidade das células à radiação, uma vez que a interação da radiação com as moléculas de oxigênio leva à produção de peróxido de hidrogênio e radicais livres quimicamente ativos, que originam alterações na molécula de ADN (por exemplo: quebras duplas na cadeia de ADN), que resultam na expressão final do dano biológico.

O processo de reoxigenação tem sido relatado em sistemas tumorais, embora a velocidade de reoxigenação seja muito variada, podendo ocorrer em algumas horas ou em vários dias. A reoxigenação ocorre durante o tratamento de radioterapia fracionado tornando as células mais radiosensíveis à próxima fração de dose.

Os mecanismos subjacentes à reoxigenação em tumores não são totalmente compreendidos. A reoxigenação que ocorre em intervalos mais longos é provavelmente o resultado da morte celular das células ricas em oxigênio que se encontram junto aos vasos sanguíneos, levando a uma diminuição do tumor e a uma redução nas distâncias intercapilares, permitindo assim que o oxigênio atinja as células hipóxicas. Deste modo, a radioterapia fracionada favorece a reoxigenação tumoral, o que conduz à morte celular das células tumorais e assim melhora a eficácia do tratamento.

### **3.3.5. Radiossensibilidade**

Refere-se às características moleculares intrínsecas das células, que envolve a expressão de genes e proteínas, capacidade de reparação, programação genética, entre outras.

Nem todas as células apresentam a mesma sensibilidade à radiação. Segundo a Lei de Bergonié e Tribondeau, a sensibilidade das células à irradiação está na razão direta da sua atividade proliferativa e na razão inversa do seu grau de diferenciação. Quanto maior o índice de proliferação, maior vai ser a sua sensibilidade, uma vez que a divisão celular requer que o ADN seja corretamente duplicado para que a nova célula possa sobreviver e cumprir as suas funções.

Assim, as células tumorais por se dividirem rapidamente e por não serem especializadas, são mais sensíveis à radiação do que as células dos tecidos normais, e deste modo respondem mais rapidamente à radiação (base da radioterapia).

### 3.4. Fracionamento dos Tratamentos de Radioterapia

Existem alguns princípios radiobiológicos relacionados com o fracionamento que permitem maximizar a erradicação das células tumorais tais como: aumentar o tempo total de tratamento, aumentar o número de frações, realizar o tratamento duas vezes por dia, etc. Neste sentido, têm sido estudados esquemas de fracionamento com o objetivo de aperfeiçoar o rácio terapêutico [23].

No **fracionamento convencional** são utilizadas doses por fração de 1,8 a 2 Gy, sendo realizadas cinco sessões de tratamento por semana (de segunda a sexta). Dependendo da histologia do tumor, do seu tamanho e localização, as doses de radiação totais administradas podem variar entre os 40 Gy e os 70 Gy. O esquema de fracionamento convencional foi desenvolvido em 1988 por Fletcher, e até aos dias de hoje tem sido a base da radioterapia curativa [13].

**Hiperfracionamento** é o termo usado para descrever o esquema de fracionamento que utiliza doses por fração menores do que 1,8 a 2 Gy. Neste fracionamento existe um aumento do número de frações de tratamento (prefixo “híper-”), quando comparado com o fracionamento convencional, sendo normalmente realizadas duas frações por dia. O hiperfracionamento explora a diferença entre o efeito das baixas doses por fração no controlo tumoral versus a gravidade das lesões tardias nos tecidos normais. Esta diferença entre as células tumorais e as células dos tecidos normais de resposta tardia é causado pelo facto das células dos tecidos normais apresentarem uma capacidade de se recuperarem mais rapidamente da radiação não-letal entre as frações. Na prática clínica, o hiperfracionamento é normalmente utilizado para aumentar a dose total do tratamento, em comparação com o fracionamento convencional, visando, assim, melhorar as taxas de controlo do tumor sem aumentar o risco de complicações tardias [13].

No **hipofracionamento** são utilizadas doses por fração superiores a 2 Gy, sendo realizadas cinco sessões de tratamento por semana (de segunda a sexta). Neste fracionamento existe uma diminuição do número total de frações de tratamento (prefixo “hipo-”), quando comparado com o fracionamento convencional. Em termos radiobiológicos o hipofracionamento explora o aumento da razão terapêutica entre as células tumorais e os tecidos normais de resposta tardia, em comparação com o fracionamento convencional. Esta diferença apenas é verificada nos casos em que a razão  $\alpha/\beta$  do tumor é menor ou igual ao valor da razão  $\alpha/\beta$  dos tecidos normais de resposta tardia [13]. Para tumores com um elevado valor da razão  $\alpha/\beta$ , a diminuição da dose total de tratamento, associada ao hipofracionamento, pode conduzir a uma diminuição da probabilidade do controlo tumoral [13].

## 4. O Cancro da Mama e a Radioterapia

### 4.1. Introdução

O cancro da mama ou o carcinoma da mama é uma neoplasia ductal maligna, com capacidade de disseminação/metastização.

O cancro da mama é o segundo cancro mais comum em todo mundo (o primeiro é o cancro de pulmão), sendo este o tumor que apresenta uma maior incidência nas mulheres [25]. No ano de 2018, mais de 2 milhões de mulheres foram diagnosticadas com cancro da mama [25].

No que se refere ao carcinoma da mama masculino, este representa 0,5-1% de todos os cancros da mama [26]. A razão da baixa taxa de incidência nos homens está relacionada com a baixa quantidade de tecido mamário, assim como a diferença hormonal [26].

Em Portugal, o cancro da mama é a primeira causa de morte relacionada com cancro em mulheres, sendo que em 2018 foram diagnosticados 6974 novos casos e 1748 mortes, representando 27,1% de todos os casos de cancro [27].

A incidência do cancro da mama aumenta com a idade e o prognóstico é considerado bom se detetado em estados iniciais.

No passado, todas as mulheres que desenvolviam cancro de mama realizavam mastectomia radical (procedimento cirúrgico onde é retirada a mama inteira) [28].

Atualmente, um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentes é a tumorectomia, onde é apenas retirado o nódulo mamário maligno juntamente com algum tecido mamário saudável, sendo por isso designada de cirurgia conservadora uma vez que a mama é preservada.

Vários estudos mostram que doentes com cancro da mama em estados iniciais, que realizam tratamentos de radioterapia após tumorectomia, apresentam um controlo tumoral local a longo prazo equivalente ao de doentes que realizam mastectomia [29]. O tratamento de radioterapia adjuvante após cirurgia da mama reduz substancialmente a recorrência do cancro de mama assim como a mortalidade absoluta [30].

O esquema de tratamento padrão usado em radioterapia com fótons para tratar toda a mama após cirurgia conservadora da mama é de 50 Gy em 25 frações (dose por fração de 2 Gy), durante os cinco dias úteis da semana (fracionamento convencional) [29]. Normalmente, na área onde ocorre a excisão tumoral durante a cirurgia (zona do *boost*) é dada uma dose adicional de 10-20 Gy, fazendo com que o tempo total do tratamento tenha a duração de 5 a 7 semanas consecutivas [29].

De acordo com o tipo de fracionamento usado em radioterapia, os tecidos normais e tumorais apresentam diferentes respostas. Do ponto de vista radiobiológico, o modelo linear-quadrático

sugere que, quando a razão  $\alpha/\beta$  do tumor é igual ou menor à do tecido normal crítico, uma dose por fração superior a 2 Gy (hipofracionamento) com uma pequena diminuição da dose total do tratamento, pode ser igual ou potencialmente mais eficaz que o fracionamento convencional [18].

Por outras palavras, se a razão  $\alpha/\beta$  do tumor for inferior à razão  $\alpha/\beta$  dos tecidos normais de resposta tardia, o hipofracionamento aumentará o controlo tumoral, proporcionando uma menor toxicidade tardia [31].

O valor da razão  $\alpha/\beta$  para o cancro da mama tem sido estudado ao longo dos tempos, e embora o seu valor verdadeiro ainda seja desconhecido, vários estudos indicam que este se encontra entre os 3 e os 5 Gy [16, 22]. É necessário reconhecer que a razão  $\alpha/\beta$  pode variar de acordo com os diferentes subtipos histológicos do cancro da mama [32]. Atualmente, o valor da razão  $\alpha/\beta$  para o cancro da mama é estimado em torno dos 4 Gy [18]. Este valor é considerado baixo, em contraste, com os valores muito mais elevados presentes noutros tipos de tumor, por exemplo, os carcinomas ginecológicos ou da cabeça e pescoço, que apresentam uma razão  $\alpha/\beta$  de cerca de 10 Gy [16]. A baixa razão  $\alpha/\beta$  para o cancro da mama significa que provavelmente o tecido tumoral é tão sensível à dose entregue por fração quanto o tecido normal que limita a dose, o que indica que o hipofracionamento pode ser realmente vantajoso [18, 22].

São vários os estudos prospetivos randomizados (ONTARIO trial [33, 34], START trial A [35], START trial B [36]) que compararam, em termos de isofetividade, os esquemas de fracionamento convencional com os esquemas hipofracionados no tratamento de estados iniciais do cancro da mama através da irradiação de toda a mama.

Segundo o estudo Canadano de Whelan TJ et al. (ONTARIO trial) [33, 34] um esquema de hipofracionamento com uma dose total de 42,5 Gy em 16 frações (dose por fração de 2,66 Gy) é similar, no controlo tumoral local e nas lesões apresentadas no tecido normal, ao esquema de fracionamento convencional com uma dose total de 50 Gy em 25 frações, em mulheres com carcinoma de mama em estadio inicial, tratado com cirurgia conservadora de mama com margens negativas e linfonodos negativos.

Da mesma forma, o estudo de Haviland JS et al. [37] refere que os esquemas de fracionamento usados no START trial A (41,6 Gy em 13 frações, dose por fração de 3,2 Gy) e no START trial B (40 Gy em 15 frações, dose por fração de 2,67 Gy) são tão eficazes como um esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações, e estão associados a taxas mais baixas de diminuição de volume da mama, telangiectasias e edema da mama.

Assim, de acordo com o atual estado da arte, os estudos ONTARIO, START-A e START-B, apresentam evidências robustas de que o hipofracionamento é uma abordagem segura e eficaz no tratamento de radioterapia do cancro da mama em estadio inicial [37].

## **4.2. Efeitos Biológicos - Órgãos de Risco**

A maioria das mulheres com cancro da mama de estados iniciais é curada da sua doença [27]. Deste modo, é importante dar ênfase aos efeitos precoces e tardios associados ao tratamento de radioterapia do cancro da mama.

Ao irradiarmos a mama ou a parede torácica, os órgãos de risco mais críticos são o pulmão e o coração. Assim, a radioterapia ao afetar os tecidos saudáveis adjacentes à zona tumoral, pode levar ao aparecimento de edemas persistentes, hiperpigmentação, fibrose pulmonar e pneumonite, além de efeitos tardios mais graves, como segundas neoplasias ou doenças cardíacas [30, 38].

A probabilidade de ocorrência dos efeitos colaterais a longo prazo geralmente depende da dose por fração, do intervalo de tempo entre as frações, da dose total de radiação, do volume irradiado, de parâmetros dosimétricos, da cardiotoxicidade das terapias concomitantes (por exemplo da quimioterapia) e de fatores de risco específicos do doente [38].

### **4.2.1. Órgão de Risco: Coração**

A morbidade e mortalidade cardíaca de doentes após tratamento de radioterapia do cancro da mama têm sido estudadas ao longo dos anos em várias meta-análises.

Um estudo sueco publicado em 1990 analisou 55.000 mulheres irradiadas entre 1970 e 1985 [39]. Neste estudo, observou-se uma associação entre radioterapia da mama do lado esquerdo e morbidade cardíaca tardia. Também se verificou que a mortalidade por enfarte do miocárdio foi significativamente maior nas mulheres que realizaram radioterapia à mama do lado esquerdo em comparação com as que irradiaram a mama do lado direito. Este ensaio, tal como outros realizados nesta altura caracterizam-se por ter um tempo de acompanhamento relativamente longo dos doentes irradiados nas décadas de 1970 e 1980, no entanto, os tratamentos foram realizados com técnicas de radioterapia convencionais mais antigas, que atualmente já não são utilizadas [38].

A radioterapia fez avanços impressionantes desde a segunda metade do século XX até ao momento atual, devido a um enorme desenvolvimento tecnológico tanto a nível do equipamento como a nível da capacidade computacional. Os sistemas de planeamento modernos, baseados na tomografia computadorizada, permitem calcular com precisão a dose de radiação recebida pelo volume de coração que se encontra no campo de tratamento. Apesar da dose absorvida no volume-alvo de planeamento ser praticamente a mesma, as técnicas modernas reduziram significativamente a dose absorvida no coração e nos principais vasos coronários [38].

Ensaio clínico mais recente, utilizando técnicas modernas de tratamento, não documentam uma associação entre radioterapia e mortalidade cardíaca.

O estudo alemão PASSOS-Heart publicado em 2017 analisou 11.982 doentes tratados ao cancro da mama entre 1998 e 2008. Este estudo concluiu que as técnicas modernas de radioterapia não aumentam a mortalidade cardíaca, no entanto refere que é importante identificar doenças cardíacas preexistentes e garantir um período de acompanhamento prolongado [40].

A doença cardíaca preexistente é provavelmente muito importante para o desenvolvimento de morbilidade cardíaca induzida pela radioterapia. Um estudo populacional de doentes tratados entre 2000 e 2010, usando técnicas modernas de radioterapia, mostrou maior risco de intervenções coronárias e de mortalidade cardíaca entre os doentes com tumores do lado esquerdo. No entanto, o risco foi limitado a mulheres com doença cardíaca prévia [41].

A meta-análise de Sardara, publicada em 2017, incluiu 289.109 doentes de 13 estudos observacionais irradiadas entre 1954 e 2008. As mulheres que receberam radioterapia no lado esquerdo tiveram um risco aumentado de morte cardiovascular em comparação com as que receberam radioterapia no lado direito. A diferença na mortalidade cardiovascular foi manifestada 15 anos após o tratamento. O maior risco foi observado entre as mulheres diagnosticadas antes de 1982. Não houve diferença na mortalidade cardiovascular entre radioterapia do lado esquerdo ou direito nos casos em que o diagnóstico foi estabelecido após 1992, no entanto, o seguimento foi mais curto (<10 anos) [42].

Na tabela 2 encontra-se um resumo dos principais estudos publicados que avaliam o impacto das técnicas modernas de radioterapia para o tratamento do cancro da mama e a morbilidade e mortalidade cardíaca.



**Tabela 2.** Estudos que avaliam o impacto das técnicas modernas de radioterapia para o tratamento do cancro da mama e a morbilidade e mortalidade cardíaca [38]

<b>Autor/Ano publicação</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Nº Doentes</b>	<b>Período do estudo</b>	<b>Impacto na morbilidade e mortalidade cardíaca</b>
<b>Doyle, 2007</b>	SEER*	48,353	1992-2000	Não tem impacto na ocorrência de enfarte do miocárdio
<b>Darby, 2013</b>	Populacional baseado em casos de controlo	2,168	1958-2001	Alto risco de doença cardíaca isquémica
<b>Taylor, 2017</b>	Meta-análise	40,781	2008-2011	Não tem impacto na mortalidade cardíaca entre doentes não fumadores
<b>Merzenich, 2017</b>	Retrospectivo	1,982	1998-2008	Não tem impacto na mortalidade
<b>Boero, 2016</b>	SEER*	29,102	2000-2009	Alto risco de intervenção coronária percutânea entre doentes com história cardíaca
<b>Sardar, 2017</b>	Meta-análise	289,109	1954-2008	Não aumenta a morbilidade entre doentes tratados depois de 1992
<b>Cheng, 2017</b>	Meta-análise	1,191,371	1949-2008	Aumenta a morbilidade cardiovascular na 1ª década e a mortalidade na 2ª década
<b>Weberpals, 2018</b>	SEER*	347,476	2000-2011	Não tem impacto na mortalidade

\*SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results cancer registry*

Embora as atuais técnicas de radioterapia reduzam os riscos, estas não podem eliminar completamente a cardiotoxicidade.

Face a esta situação o grupo de trabalho QUANTEC (*“Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic”*) desenvolveu novas diretrizes com o objetivo de prever o risco de mortalidade cardíaca devido à radioterapia.

Para um fracionamento de radioterapia convencional, as diretrizes do QUANTEC afirmam que, para irradiação parcial do coração, “se o volume de coração que recebe 25 Gy da dose prescrita for inferior a 10% (ou seja,  $V_{25Gy} < 10\%$ ) a probabilidade de mortalidade cardíaca é inferior a 1%” no acompanhamento a longo prazo após a radioterapia [43].

No entanto, permanece a incerteza sobre qual é a região do coração funcionalmente mais importante para a toxicidade cardíaca induzida pela radioterapia [43].

#### **4.2.2. Órgão de Risco: Pulmão**

As lesões pulmonares induzidas pela radiação ocorrem em cerca de 5–15% dos doentes tratados com radioterapia do cancro da mama [44].

Geralmente, estas lesões apresentam duas fases clínicas diferentes: a pneumonite na fase aguda e a fibrose pulmonar na fase tardia. A pneumonite aguda ocorre geralmente 6 meses após o final do tratamento de radioterapia. Esta pode ser clinicamente silenciosa ou evidente, com sintomas como falta de ar, tosse e ocasionalmente febre. A fibrose pulmonar induzida pela radiação é clinicamente descrita como dispneia crónica progressiva, que está associada à cicatrização do pulmão irradiado e ocorre passado alguns meses, ou vários anos após a conclusão do tratamento com radioterapia [44].

Vários fatores de risco influenciam o aparecimento destes efeitos, tais como, as características do doente, as técnicas de tratamento de radioterapia, os parâmetros dosimétricos e uso de terapias sistémicas concomitantes. A idade dos doentes representa o fator preditivo mais forte para as toxicidades pulmonares resultantes da radioterapia. A presença de danos preexistentes na função pulmonar e os hábitos tabágicos representam outros fatores de risco basais [44].

Na tabela 3 encontra-se um resumo dos principais estudos publicados que relacionam o impacto da radioterapia do cancro da mama e a toxicidade pulmonar.

Para além dos efeitos colaterais descritos na tabela 3, também é necessário ter em conta o risco absoluto de cancro de pulmão secundário devido à radioterapia do cancro da mama.

Vários estudos mostram que as técnicas de radioterapia usadas em 1970 e no início de 1980 conduziram a um aumento da mortalidade a longo prazo, devido ao aumento da incidência de cancro de pulmão secundário resultante da exposição à radiação [45]. Este aumento verificou-se especialmente em doentes que eram fumadores.

O risco de incidência de cancro de pulmão assim como dos outros efeitos, aumenta com a dose pulmonar. Deste modo, é fundamental conhecer as doses de radiação recebidas pelos pulmões como resultado das técnicas modernas de radioterapia usadas no tratamento do cancro da mama.

**Tabela 3.** Estudos que avaliam o impacto das técnicas modernas de radioterapia para o tratamento do cancro da mama e a toxicidade pulmonar [44]

<b>Autor/Ano publicação</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Nº Doentes</b>	<b>Maior toxicidade pulmonar</b>	<b>Incidência (%)</b>	<b>Follow-up (meses)</b>
<b>Kahan, 2007</b>	Prospetivo	119	Pneumonites G1 Fibrose pulmonar G1	37 35.4	3 12
<b>Gagliardi, 2000</b>	Retrospectivo	68	Pneumonites	29	12
<b>Kubo, 2009</b>	Prospetivo	423	Pneumonites G1 Pneumonites G2 Pneumonites G3 Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada	18.2 2.3 0.5 2.9	12
<b>Rancati, 2007</b>	Prospetivo	87	Pneumonites Alterações na densidade do exame de raios-x ao tórax Alterações na densidade da CT	28 35 15	7
<b>Holli, 2002</b>	Prospetivo	207	Tosse G3 Tosse G3 Dor no peito G3 Dor no peito G3 Febre G3	2 1 1 1 2	3 6 3 6 3
<b>Lind, 2001</b>	Prospetivo	475	Pneumonites	2.4	7

\*G - grau

Em relação aos esquemas de fracionamento não convencionais, os principais ensaios clínicos de radioterapia hipofracionada da mama total não relataram diferenças significativas na taxa de lesões pulmonares.

Grandes meta-análises mostraram que, para a maioria das mulheres que realizaram radioterapia ao cancro da mama, de acordo com as diretrizes atuais, os benefícios absolutos da radioterapia superam os riscos [43].

# Capítulo II

## Objetivos do Trabalho e Metodologia

### 1. Motivação

Nos dias de hoje, é essencial individualizar o tratamento de radioterapia, não só de acordo com as características do tumor, mas também de acordo com as características anatómicas do doente, considerando todos os riscos e benefícios.

Apesar das técnicas modernas de radioterapia permitirem fazer uma melhor separação dos órgãos de risco, os riscos de efeitos secundários, apesar de menores, ainda estão presentes. A dose absorvida no coração e no pulmão são indicadores dosimétricos importantes para avaliação destes efeitos a longo prazo. Com base nestes indicadores, os médicos radioncologistas podem tomar várias decisões clínicas que influenciam o tratamento de radioterapia do doente com cancro da mama.

Neste trabalho pretende-se estudar o impacto que os diferentes tipos de esquemas de fracionamento usados no tratamento de radioterapia do cancro da mama, o fracionamento convencional e o hipofracionamento, têm no cumprimento dos respetivos critérios de tolerância dos principais órgãos de risco (coração e pulmão ipsilateral). Para tal, foram analisados dados dosimétricos reais recolhidos nos planos de tratamento de doentes que realizaram radioterapia ao cancro da mama no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga.

### 2. Objetivos

Este trabalho encontra-se dividido em três partes. Numa primeira parte realizou-se uma caracterização do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018. Na segunda parte procedeu-se à caracterização dos doentes que realizaram tratamento de radioterapia ao cancro da mama. Na terceira parte realizou-se uma análise dosimétrica aos planos de tratamento de 20 doentes que realizaram tratamento de radioterapia ao cancro da mama.

Os objetivos específicos deste trabalho encontram-se descritos de seguida.

### **Objetivo Nº1:**

1. Caracterizar o Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018, no que se refere:
  - 1.1. Proteção e Segurança Radiológica;
  - 1.2. Número total de doentes tratados;
  - 1.3. Distribuição da amostra por primeiro tratamento de radioterapia e vários tratamentos;
  - 1.4. Distribuição da amostra de acordo com a localização do tumor.

### **Objetivo Nº2:**

2. Caracterizar os doentes que realizaram tratamento de radioterapia ao cancro da mama no ano 2018, no que se refere:
  - 2.1. Distribuição da amostra de acordo com o grupo etário;
  - 2.2. Distribuição da amostra de acordo com o esquema de fracionamento usado no tratamento;
  - 2.3. Cálculo da dose biológica efetiva (BED) do controlo tumoral e dos tecidos normais da mama para os diferentes esquemas de fracionamento;
  - 2.4. Cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração (EQD<sub>2</sub>) para os diferentes esquemas de fracionamento;

### **Objetivo Nº 3:**

3. Caso de estudo
  - 3.1. Análise dosimétrica de 20 planos de tratamento de doentes que realizaram tratamento de radioterapia à mama do lado esquerdo. Destes 20 planos dosimétricos, 10 foram tratados com um esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações e os outros 10 foram tratados com um esquema hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações. Com esta análise pretende-se estudar o impacto que os diferentes tipos de fracionamento têm no cumprimento dos respetivos critérios de tolerância dos principais órgãos de risco, o coração e o pulmão ipsilateral.

### 3. Material e Métodos

A recolha dos dados estatísticos relativos aos doentes que realizaram tratamento no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano 2018 foi realizada através da rede MOSAIQ (version 2.41, Elekta AB, Stockholm, Sweden) e da base de dados em Excel (Microsoft) do sector de Física Médica.

Utilizando os filtros adequados da MOSAIQ e da base de dados recolheu-se a amostra dos doentes tratados no ano de 2018. Esta amostra foi posteriormente dividida por sexo (masculino e feminino) e por primeiro tratamento de radioterapia ou vários tratamentos de radioterapia.

Em seguida a amostra foi dividida de acordo com a localização do tumor tratado. Nesta divisão foram considerados 16 grupos, de acordo com o Atlas do RTOG (*“Radiation Therapy Oncology Group”*) [46]. Os grupos considerados foram os seguintes:

1. Cerebral
2. Cabeça e Pescoço
3. Esófago
4. Mama
5. Pulmão
6. Mediastino
7. Região Abdominal (fígado, pâncreas, estomago, duodeno, baço, ...)
8. Pélvis Feminina (endométrio, ginecológico)
9. Próstata
10. Bexiga
11. Reto
12. Pele
13. Neuro-eixo
14. Metástases vertebrais
15. Metástases ósseas
16. Metástases ganglionares

Na segunda parte do trabalho procedeu-se à caracterização dos doentes que realizaram tratamento de radioterapia ao cancro da mama no ano 2018.

Nesta caracterização, considerou-se a idade dos doentes na data de início do tratamento de radioterapia, e procedeu-se à distribuição da amostra de acordo com o grupo etário. A idade dos doentes foi obtida através de dados recolhidos na rede MOSAIQ, nomeadamente informação relativa à data de início do tratamento e à data de nascimento do doente.

Nesta distribuição foram considerados 6 grupos etários, que são:

- Grupo 1: 18-34 anos
- Grupo 2: 35-44 anos
- Grupo 3: 45-54 anos
- Grupo 4: 55-64 anos
- Grupo 5: 65-74 anos
- Grupo 6: >75 anos

Em seguida analisaram-se os esquemas de fracionamento usados no tratamento destes doentes. Esta análise foi realizada através da rede MOSAIQ, onde a informação relativa ao esquema de fracionamento foi obtida através da prescrição do tratamento do doente.

Para os dois esquemas de fracionamento que apresentam um maior número de doentes tratados foi calculada a dose biológica efetiva (BED) para o controlo tumoral e para os tecidos normais da mama, de acordo com a equação (10) e a equação (8), respetivamente.

Em seguida procedeu-se ao cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração, de acordo com a equação (11), para os dois esquemas de fracionamento que apresentam um maior número de doentes tratados.

Na terceira parte deste trabalho selecionaram-se aleatoriamente 20 doentes do sexo feminino com carcinoma da mama esquerda, tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018. A seleção de doentes que trataram a mama do lado esquerdo deve-se ao facto de este tratamento contribuir para doses mais elevadas no coração, pois este encontra-se do lado esquerdo do tórax.

Destes 20 doentes, 10 foram tratados com um esquema de fracionamento convencional (dose total de 50 Gy em 25 frações - dose por fração de 2 Gy) e os outros 10 com um esquema de hipofracionamento (dose total de 42,56 Gy em 16 frações - dose por fração de 2,66 Gy). Em ambos os esquemas de tratamento foram ignoradas as doses referentes aos *boosts*, nos casos em que estes estavam incluídos nos planos tratamento.

Todos os doentes realizaram uma tomografia computadorizada de planeamento em decúbito dorsal usando suporte de imobilização.

A delimitação dos volumes-alvo e dos órgãos de risco foi realizada pelos Médicos Radioncologistas do Serviço de Radioterapia, utilizando a ferramenta de contorno Eclipse Contouring (versão 15.5, Varian Medical System). Os volumes-alvo considerados foram o CTV da mama e o PTV. Os órgãos de risco considerados foram o coração e o pulmão ipsilateral.

Os planeamentos dosimétricos foram realizados para o acelerador linear Varian 6EX com colimador multilâminas. Este acelerador é monoenergético, sendo a energia de fótons disponível de 6 MV.

Os planeamentos dosimétricos foram realizados com a técnica 3D-CRT utilizando o sistema de planeamento XiO (version 4.62, Elekta AB, Stockholm, Sweden). Na técnica 3D-CRT foram utilizados campos de tratamento tangenciais opostos, conformados ao PTV com uma margem de 5 mm. A distribuição de dose foi calculada com o algoritmo de cálculo *pencil beam*.

Para proceder à avaliação das distribuições de doses 3D e dos histogramas dose-volume dos órgãos de risco dos 20 planos de tratamento avaliados, foram utilizados os parâmetros apresentados na tabela 4, os quais foram confrontados com os respetivos critérios de tolerância referentes aos principais órgãos de risco, constantes na mesma tabela. É importante referir que estes critérios variam de acordo com o tipo de fracionamento usado no tratamento de radioterapia.

Após a avaliação dosimétrica dos planos de tratamento originais dos doentes, procedeu-se à conversão destes planos para o esquema de fracionamento oposto, ou seja, os planos com uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações foram convertidos para um plano com uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações, enquanto que os planos com uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações foram convertidos para um plano com uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações. Estes novos planos de tratamento são designados de planos convertidos e não foram usados no tratamento dos doentes, apenas servem para realizar a avaliação dosimétrica utilizando os parâmetros e os critérios de tolerância apresentados na tabela 4.

A conversão dos planos de tratamento foi realizada através da ferramenta *Rescale* do Sistema de Planeamento XiO, que faz uma conversão direta das doses das duas prescrições de tratamento utilizando para isso a mesma configuração dos campos de tratamento.

**Tabela 4.** Critérios de tolerância usados na avaliação dos histogramas dose-volume dos órgãos de risco considerados no planeamento do tratamento de radioterapia ao cancro da mama [43,47,48]

ÓRGÃO DE RISCO	CRITÉRIOS DE TOLERÂNCIA	
	Fracionamento Convencional 50 Gy/25 frações	Fracionamento Hipofracionado 42,56 Gy/16 frações
Coração	$V_{25Gy} \leq 10\%$ Dose Média $\leq 5$ Gy	$V_{16Gy} \leq 5\%$ Dose Média $\leq 3,2$ Gy
Pulmão ipsilateral	$V_{20Gy} \leq 20\%$	$V_{12Gy} \leq 17\%$ $V_{16Gy} \leq 15\%$

**Nota:**  $V_{xGy}$  representa o volume do órgão de risco que recebe uma dose de xGy



#### **4. Apresentação do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga**

O Hospital de Braga é um dos hospitais universitários de referência do Serviço Nacional de Saúde Português. Este hospital encontra-se organizado em vários serviços, cada um orientado para uma especialidade médica. De entre os vários serviços existentes, encontra-se o Serviço de Radioterapia, que se encontra em funcionamento desde 2012.

O Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga é gerido pela empresa Júlio Teixeira S.A. [49], que dispõe de uma equipa multidisciplinar de Médicos Radioncologistas, Físicos Médicos, Técnicos de Radioterapia e Enfermeiros. O Diretor do Serviço é o Dr. Paulo Costa que ocupa este cargo desde a sua fundação.

Neste Serviço existem duas salas de radioterapia externa, cada uma delas equipada com um acelerador linear, e uma sala onde se encontra a tomografia computadorizada.

Os modelos e as marcas de cada um destes equipamentos encontram-se seguidamente representados:

- Acelerador linear: modelo *Clinac 6EX*; marca Varian Medical Systems;
- Acelerador linear: modelo *Synergy*; marca Elekta;
- Tomografia computadorizada: modelo *Diamond Select Brilliance*; marca Philips.

# Capítulo III

## Resultados e Discussão

### 1. Objetivo Nº1: Caracterização do Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018

#### 1.1. Proteção e Segurança Radiológica

A proteção radiológica tem como principal objetivo fornecer as condições de segurança para a realização de atividades que envolvam a utilização de radiações ionizantes.

Nos tratamentos de radioterapia estão envolvidas elevadas doses de radiação. Deste modo, trabalhadores expostos à radiação necessitam de ser monitorizados continuamente de maneira a garantir que os limites de dose não sejam excedidos. Esta monitorização é realizada através da utilização de dosímetros pessoais, capazes de determinar a exposição de radiação recebida pelo seu usuário num determinado período de tempo.

No Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga, todos os profissionais utilizam um dosímetro individual termoluminescente, colocado ao nível do peito, que permite uma leitura precisa da dose de radiação recebida. A leitura dos dosímetros é realizada pelo Laboratório de Proteção e Segurança Radiológica do Campus Tecnológico e Nuclear do Instituto Superior Técnico (CTN-IST).

Segundo o Decreto-Lei nº 108/2018 os trabalhadores expostos do Serviço de Radioterapia são classificados como trabalhadores de Categoria A, uma vez que são suscetíveis de receber uma dose efetiva superior a 6mSv por ano, sendo deste modo a monitorização dosimétrica realizada com uma periodicidade mensal.

Neste Serviço também são utilizados dosímetros de área para garantir a monitorização dos locais de trabalho. Estes dosímetros encontram-se colocados em pontos estratégicos do Serviço, nomeadamente no exterior das portas das salas de radioterapia externa, no exterior das portas da sala do equipamento de CT e no vidro da consola de comando do equipamento de CT, uma vez que são estes os locais com maior risco radiológico.

Os locais de trabalho do Serviço de Radioterapia encontram-se classificados em zonas controladas e zonas vigiadas. Segundo o Decreto-Lei nº 108/2018:

- Zona controlada corresponde à área em que, por virtude das condições de trabalho existentes, seja possível que a exposição a que os trabalhadores estão sujeitos durante um ano possa ultrapassar uma dose efetiva de 6mSv por ano, ou três décimas de um dos limites de dose equivalente para o cristalino, pele e extremidades;
- Zona vigiada corresponde à área em que, por virtude das condições de trabalho existentes, seja provável que a exposição a que os trabalhadores estão sujeitos durante um ano possa ultrapassar uma dose efetiva de 1mSv por ano, ou uma dose equivalente de 15mSv por ano para o cristalino, ou de 50mSv por ano, para a pele e as extremidades dos membros.

Assim, as zonas controladas correspondem às salas de tratamento de radioterapia e à sala do equipamento de CT, enquanto que as zonas vigiadas correspondem às zonas das consolas de comando dos aceleradores lineares e do equipamento de CT.

Na instalação radiológica as áreas com risco de exposição ocupacional estão sinalizadas com o trifólio radioativo, que é o símbolo internacional de presença de radiação (Anexo V do Decreto Regulamentar nº9/90). As portas das salas dos aceleradores lineares e da sala do equipamento de CT também apresentam sinalização luminosa, indicativa do estado de ativação do gerador de raios-X e do perigo de exposição à radiação. Existe também instalado um sistema de botoneiras, as quais se encontram localizadas em vários locais estratégicos da instalação radiológica que, quando pressionadas, permitem interromper de imediato o feixe de radiação.

Um outro aspeto a ter em conta, quando abordamos a segurança radiológica do Serviço de Radioterapia, é o dimensionamento das barreiras de proteção da instalação. As barreiras de proteção de uma instalação radiológica devem ser determinadas e avaliadas, de maneira a que estas sejam capazes de limitar, para um nível aceitável, a exposição da radiação aos trabalhadores, pacientes e membros do público em geral. No Serviço de Radioterapia esta avaliação foi realizada por uma entidade externa, o CTN-IST, que nos relatórios apresentados mostram que todas as barreiras da instalação garantem a proteção e segurança radiológica necessária.

O Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga tem um programa de proteção radiológica atualizado onde se encontram definidas as funções e responsabilidades do responsável pela proteção radiológica e dos trabalhadores relevantes para a proteção radiológica. Neste programa também se encontra uma secção dedicada à formação e treino em proteção radiológica dos trabalhadores expostos, assim como se encontra descrito o plano de emergência interno onde são identificados os riscos radiológicos e a forma de atuação em caso de emergência. De entre os vários acidentes e incidentes que podem ocorrer destacam-se os seguintes:

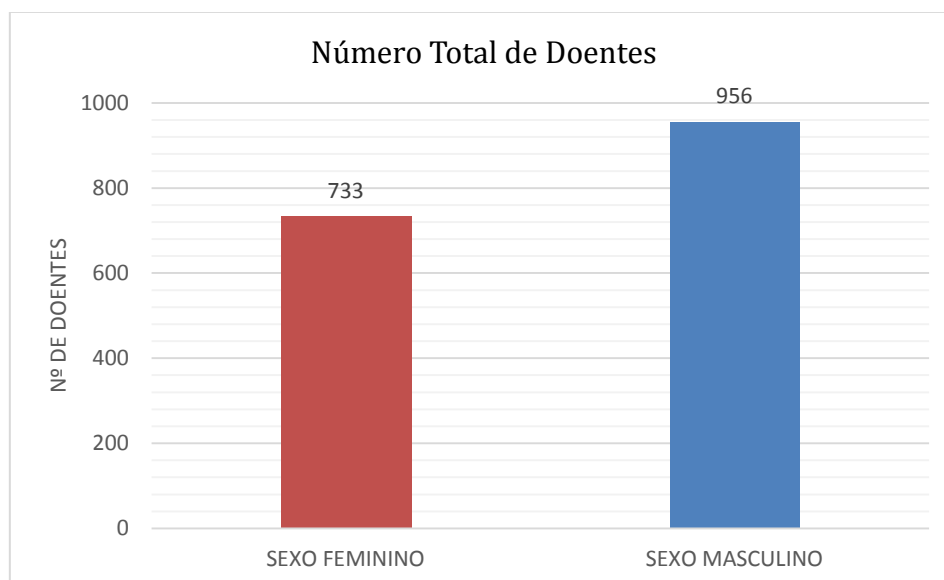
- Incêndio, inundação ou outra catástrofe;

- Perda de controlo dos parâmetros que caracterizam os feixes de radiação gerados no acelerador linear;
- Erros em alguns dos parâmetros críticos na planificação ou na aplicação do tratamento de radioterapia;
- Presença inadvertida de pessoas no interior da sala onde se localizam os equipamentos produtores de radiação.

No que diz respeito à proteção e segurança radiológica dos doentes submetidos aos tratamentos de radioterapia, para o cumprimento das recomendações legais exige-se no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga que todas as exposições radiológicas sejam justificadas pelo médico radioncologista. Uma vez justificada a decisão terapêutica, a estratégia na proteção do paciente consiste em assegurar que se fornece a dose prescrita com a máxima precisão ao volume clínico e às regiões de possível disseminação da doença, evitando a irradiação de tecidos e órgãos sãos (princípio da justificação e otimização da proteção radiológica).

## 1.2. Número Total de Doentes Tratados

O número total de doentes tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga no ano de 2018 encontra-se apresentado no gráfico da figura 7. Esta amostra encontra-se distribuída por sexo.



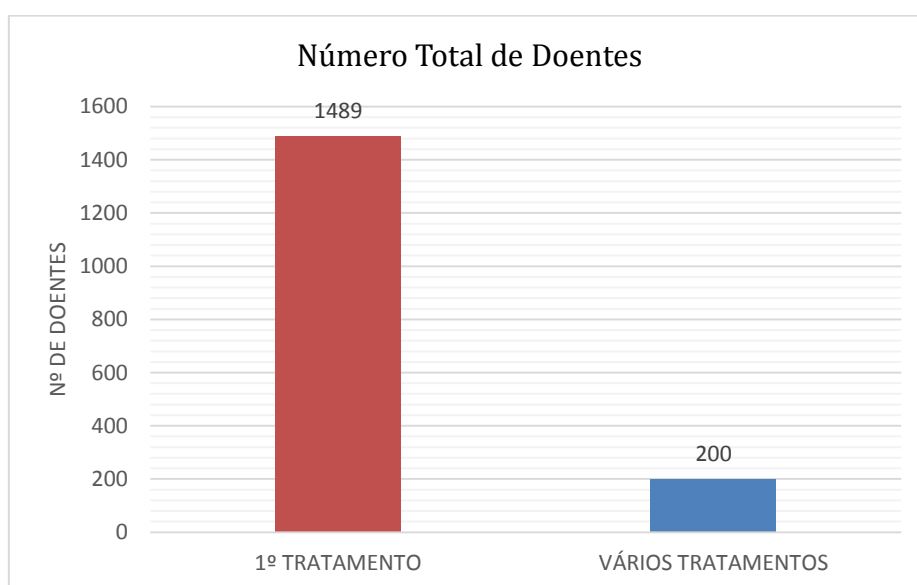
**Figura 7.** Número total de doentes que realizaram tratamento de radioterapia no ano de 2018

De acordo com os resultados apresentados é possível observar que no ano de 2018 iniciaram tratamentos de radioterapia 1689 doentes, sendo 733 do sexo feminino (43,4%) e 956 do sexo masculino (56,6%).

Estes resultados vão de encontro com a publicação da Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Cancro da Organização Mundial de Saúde (GLOBOCAN 2018), que no seu relatório referente a dados epidemiológicos de Portugal mostra que no ano de 2018 houve 58.199 novos casos de cancro sendo 25.724 do sexo feminino (44,2%) e 32.475 do sexo masculino (55,8%) [27].

### 1.3. Distribuição da Amostra por Primeiro Tratamento de Radioterapia e Vários Tratamentos

Na figura 8 encontra-se apresentado o número total de doentes distribuídos por primeira vez que realizam tratamento de radioterapia e por segunda ou mais vezes que realizam o tratamento.



**Figura 8.** Distribuição dos doentes por primeira vez que realizam tratamento de radioterapia (1º tratamento) ou por segunda ou mais vezes que realizam o tratamento (vários tratamentos)

De acordo com estes resultados é possível concluir que 88% dos doentes (que corresponde a 1489) realizaram radioterapia pela primeira vez, enquanto que 12% (que corresponde a 200) realizaram um tratamento de radioterapia pela segunda ou mais vezes.

Em média, por mês, dos doentes que iniciam o tratamento de radioterapia, 14% destes já realizaram um tratamento de radioterapia anterior.

#### 1.4. Distribuição da Amostra de acordo com a Localização do Tumor

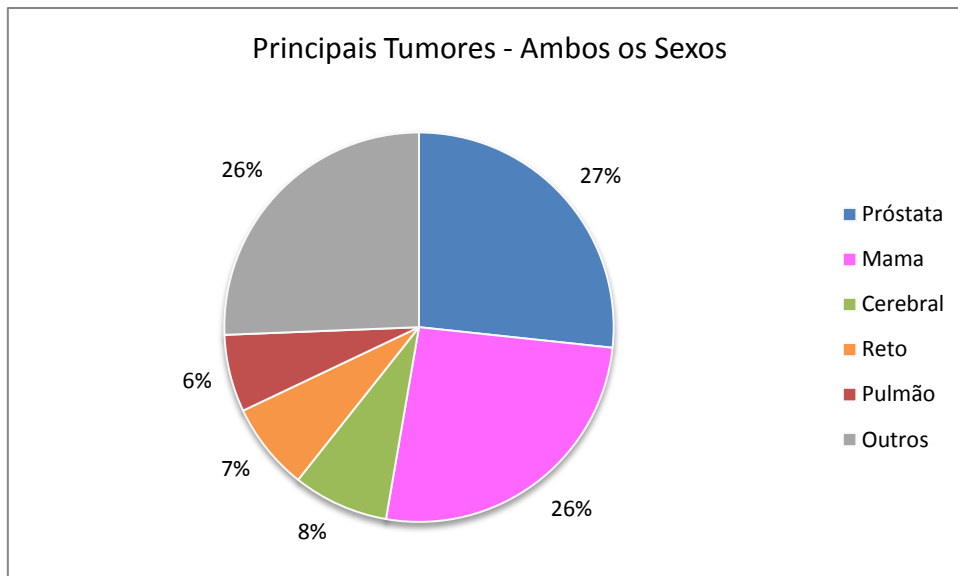
Na tabela 5 encontra-se apresentado o número total de doentes que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, distribuídos por sexo e de acordo com a localização do tumor.

**Tabela 5.** Distribuição dos doentes que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia de acordo com a localização do tumor

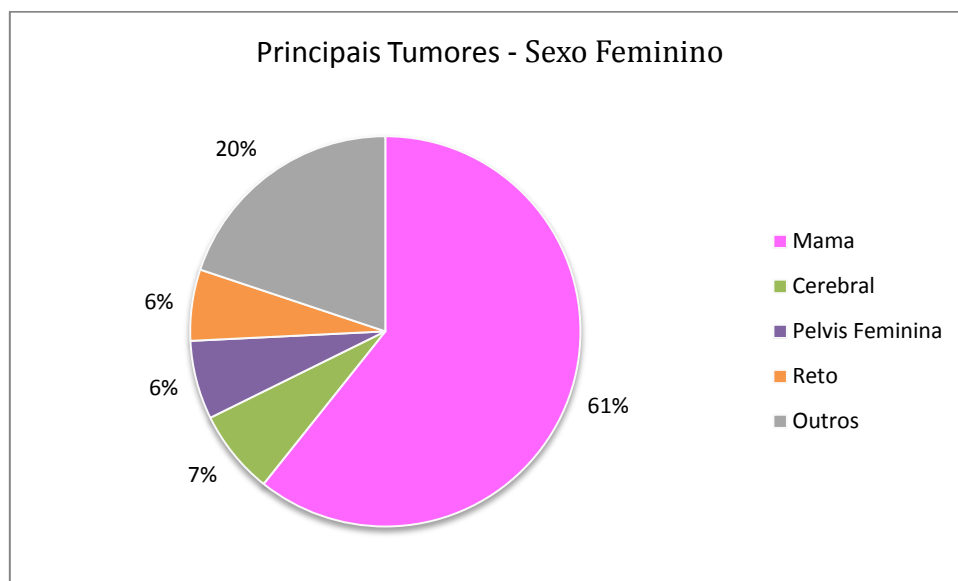
<b>Localização do Tumor</b>	<b>Nº Doentes Sexo Feminino</b>	<b>Nº Doentes Sexo Masculino</b>	<b>Nº doentes TOTAL</b>
<b>Cerebral</b>	45	75	120
<b>Cabeça e Pescoço</b>	19	55	74
<b>Esófago</b>	5	18	23
<b>Mama</b>	391	2	393
<b>Pulmão</b>	11	86	97
<b>Mediastino</b>	5	3	8
<b>Região Abdominal</b>	32	54	86
<b>Pélvis Feminina</b>	42	n.a.	42
<b>Próstata</b>	n.a.	403	403
<b>Bexiga</b>	2	7	9
<b>Reto</b>	38	72	110
<b>Pele</b>	10	4	14
<b>Neuro-eixo</b>	0	2	2
<b>Metástases vertebrais</b>	26	36	62
<b>Metástases ósseas</b>	14	37	51
<b>Metástases ganglionares</b>	4	12	16
<b>TOTAL</b>	644	866	1510

Tendo como referência o Atlas do RTOG foram considerados 16 grupos para classificar os vários tipos de tumores presentes. É importante referir que nesta distribuição 21 dos doentes iniciaram ao mesmo tempo dois tratamentos de radioterapia a dois tipos de tumores diferentes, sendo por isso o número total de doentes (que corresponde a 1510) superior ao valor apresentado no gráfico da figura 8 (que corresponde a 1489).

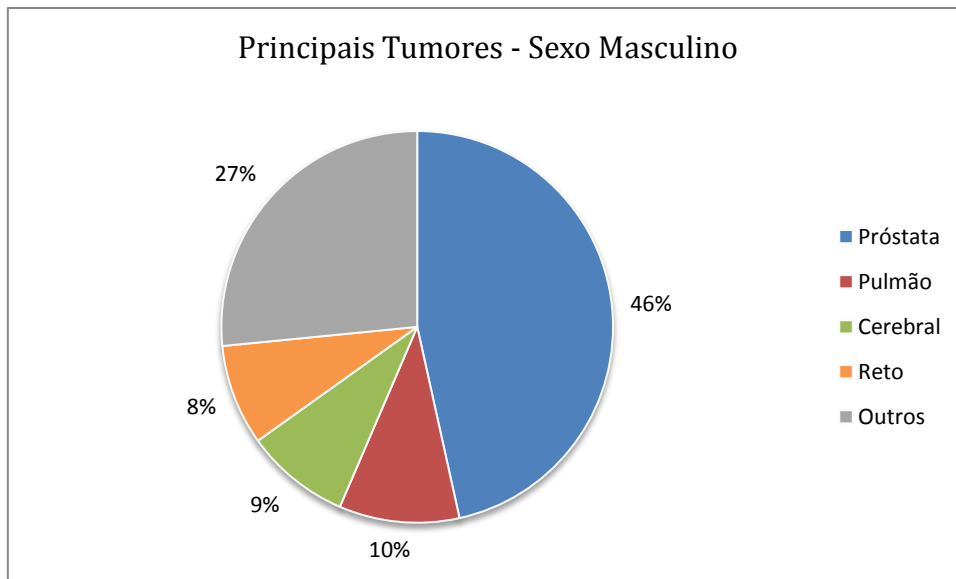
De modo a efetuar uma análise mais detalhada dos resultados apresentados na tabela 5 foram realizados três gráficos (ver figuras 9, 10 e 11), onde são identificados os tumores com maior número de casos de ambos os sexos, do sexo feminino e do sexo masculino, respetivamente.



**Figura 9.** Distribuição do número total de doentes de ambos os sexos, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor



**Figura 10.** Distribuição do número total de doentes do sexo feminino, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor



**Figura 11.** Distribuição do número total de doentes do sexo masculino, que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia, de acordo com a localização do tumor

Analisando o gráfico da figura 9, onde são considerados os doentes de **ambos os sexos**, é possível concluir que os tumores que têm uma maior prevalência na amostra em estudo são os tumores da próstata (27%) e os tumores da mama (26%). De seguida aparecem os tumores cerebrais (8%), os tumores do reto (7%) e os tumores de pulmão (6%).

Segundo os dados da publicação da Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Cancro da Organização Mundial de Saúde (GLOBOCAN 2018), no ano de 2018 os tumores que tiveram uma maior prevalência em Portugal em ambos os sexos e todas as idades foram: os tumores colo-retal (17,6%), os tumores da mama (12%), os tumores da próstata (11,4%) e os tumores de pulmão (9,1%) [27].

De acordo com a mesma entidade, a nível mundial, os tumores que tiveram uma maior prevalência em ambos os sexos e todas as idades foram: os tumores de pulmão (11,6%), os tumores da mama (11,6%), os tumores colo-retal (10,2%) e os tumores da próstata (7,1%) [25].

É importante referir que os dados apresentados no GLOBOCAN 2018 têm em consideração os novos casos de cancro existentes no ano de 2018, independentemente do tipo de tratamento realizado pelos doentes (por exemplo: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, etc). Na nossa amostra apenas estamos a considerar os doentes que realizaram tratamento de radioterapia.

No que diz respeito aos dados referentes ao **sexo feminino**, de acordo com os resultados apresentados no gráfico da figura 10 é possível concluir que os tumores que têm uma maior prevalência na amostra em estudo são os tumores da mama (61%). Com menor percentagem



destacam-se ainda os tumores cerebrais (7%), os tumores da região pélvica (6%) e os tumores do reto (6%).

Segundo o GLOBOAN 2018, em Portugal, os tumores que tiveram maior prevalência em 2018 na população feminina foram: os tumores da mama (27,1%) e os tumores colo-retal (16,2%) [27]. Enquanto que a nível mundial surgem os tumores da mama (24,2%), os tumores colo-retal (9,5%) e os tumores de pulmão (8,4%) [25].

Com base nos valores anteriormente apresentados, pode-se concluir que o cancro da mama é o principal cancro na população feminina quer em Portugal quer no mundo.

Embora sejam conhecidos que fatores hereditários e genéticos, tais como as mutações genéticas herdadas (por exemplo nos genes com sensibilidade para o cancro da mama como BRCA1 e BRCA2) e o histórico pessoal ou familiar de cancro da mama ou de ovário, aumentam a probabilidade de desenvolvimento de cancro da mama, as elevadas taxas de incidência desta neoplasia em países desenvolvidos são atribuídas a uma prevalência mais alta de fatores de risco conhecidos tais como: a menstruação (menarca precoce, menopausa tardia); a reprodução (mulheres que nunca tiveram filhos, idade avançada no primeiro nascimento); a ingestão hormonal exógena (uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal); a nutrição (ingestão de álcool); e a antropometria (obesidade pós-menopausa). Por outro lado, a amamentação e a atividade física são fatores protetores conhecidos [25,50].

Relativamente aos dados referentes ao **sexo masculino**, de acordo com os resultados apresentados no gráfico da figura 11 é possível concluir que os tumores que têm uma maior prevalência na amostra em estudo são os tumores da próstata (46%). Também se destacam os tumores de pulmão (10%), os tumores cerebrais (9%) e os tumores do reto (8%).

Segundo o GLOBOCAN 2018, em Portugal, os tumores que tiveram maior prevalência em 2018 na população masculina foram: os tumores da próstata (20,4%), os tumores colo-retal (18,8%) e os tumores de pulmão (12,3%) [27]. A nível mundial surgem os tumores de pulmão (14,5%), os tumores da próstata (13,5%) e os tumores colo-retal (10,9%) [25].

Enquanto que em Portugal o cancro que apresenta uma maior prevalência é o cancro da próstata, a nível mundial este é ultrapassado pelo cancro de pulmão.

Relativamente ao cancro da próstata as taxas de incidência desta neoplasia variam consideravelmente entre países e verifica-se, segundo o GLOBOCAN 2018, uma tendência para o seu aumento, explicada pela interligação de vários factos tais como: a evolução dos meios de diagnóstico, o envelhecimento da população ou o aumento efetivo do número de novos casos. Nos últimos anos, o rastreio sistemático e o desenvolvimento de campanhas de diagnóstico precoce tiveram um papel fundamental no aumento do número de casos diagnosticados em fases iniciais [51].

No que diz respeito ao cancro de pulmão, o consumo de tabaco é o principal fator de risco associado a esta neoplasia. Segundo o GLOBOCAN 2018, na população masculina, uma diminuição na prevalência do tabagismo, seguida por um pico e declínio nas taxas de cancro de pulmão nas mesmas gerações, foi observada pela primeira vez em vários países onde o tabagismo foi estabelecido pela primeira vez, incluindo o Reino Unido, os Estados Unidos, a Finlândia, a Austrália, Nova Zelândia, Holanda, Singapura e (mais recentemente) a Alemanha, o Uruguai e os demais países nórdicos [25].

Ainda relativamente aos dados apresentados é importante também destacar os tumores colorretais e tumores do reto que, tanto na população feminina como na população masculina, apresentam um elevado número de casos em Portugal e no mundo. Vários estudos têm mostrado que o aumento na incidência destes tumores está relacionada com a influência de padrões alimentares (por exemplo. o consumo de álcool e alimentos processados), a obesidade e fatores relacionados com o estilo de vida (por exemplo o sedentarismo) [52].

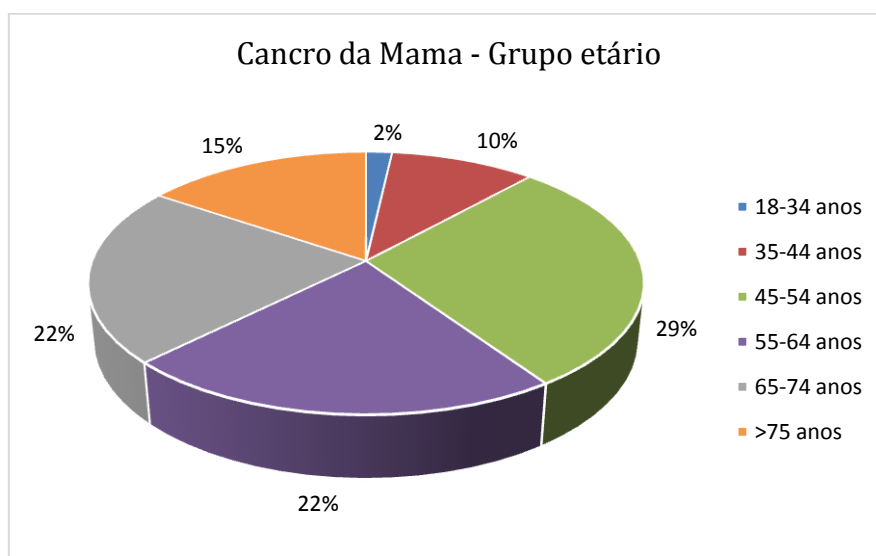
## 2. Objetivo Nº 2 - Caracterização dos Doentes que realizaram Tratamento de Radioterapia ao Cancro da Mama no ano de 2018

### 2.1. Distribuição da Amostra de acordo com o Grupo Etário

Na tabela 6 e no gráfico da figura 12 encontram-se apresentados o número total de doentes que realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia ao cancro da mama no Hospital de Braga, no ano de 2018. Esta amostra encontra-se distribuída de acordo com a idade dos doentes na data de início do tratamento.

**Tabela 6.** Distribuição dos doentes por sexo e grupo etário

Grupo etário	Idade (anos)	Nº Doentes Sexo Feminino	Nº Doentes Sexo Masculino
1	18-34	7	0
2	35-44	39	0
3	45-54	112	1
4	55-64	86	1
5	65-74	86	0
6	>75	61	0
<b>TOTAL</b>		<b>391</b>	<b>2</b>



**Figura 12.** Distribuição da amostra total de doentes do sexo feminino e masculino de acordo com o grupo etário

Na tabela 7 encontra-se descrito a média de idades e o desvio padrão da amostra, assim como a idade mínima e máxima dos doentes na data de início do tratamento de radioterapia.

**Tabela 7.** Caracterização da amostra de acordo com a idade dos doentes na data de início do tratamento

	<b>Média (Desvio Padrão)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Idade (anos)</b>	59,8 (13,5)	28	96

No ano de 2018 realizaram pela primeira vez tratamento de radioterapia ao cancro da mama 393 doentes, sendo 391 do sexo feminino (99,5%) e 2 do sexo masculino (0,5%). Destes, 207 doentes realizam tratamento à mama esquerda (52,7%), 183 trataram a mama direita (46,6%) e 3 realizaram tratamento a ambas as mamas em simultâneo (0,7%).

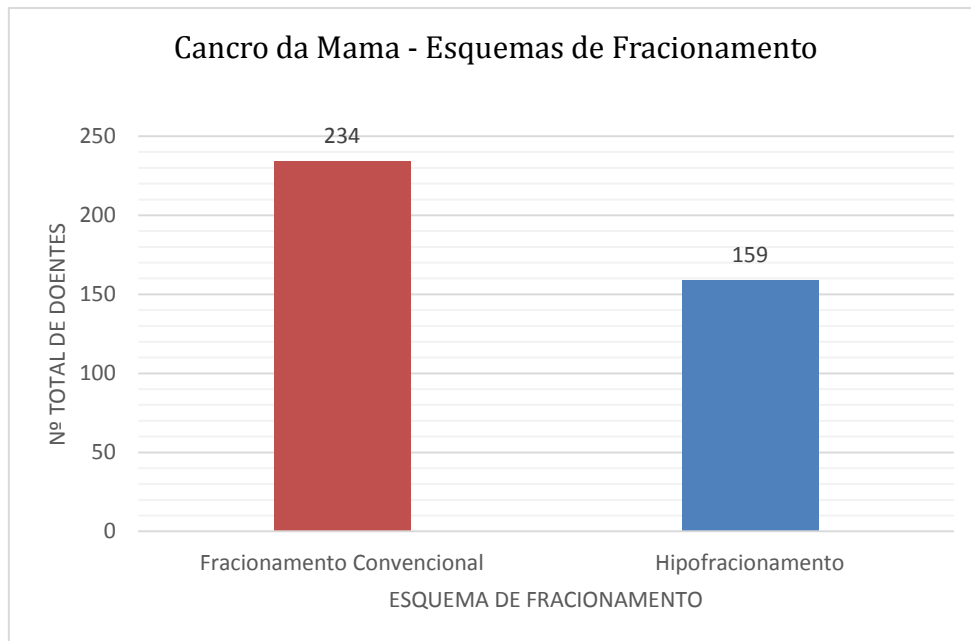
Os doentes pertencentes ao grupo etário 3 com idades compreendidas entre os 45-54 anos são aqueles que têm uma maior representação na amostra (29%). Seguem-se os doentes pertencentes ao grupo etário 4 e 5 com idades compreendidas entre os 55-64 anos e os 65-74 anos, respetivamente, onde cada grupo representa 22% da amostra. O grupo etário 1 com idades compreendidas entre os 18-34 anos é aquele que tem uma menor representação na amostra (2%).

A média de idades dos doentes na data de início do tratamento de radioterapia é de 59 anos, onde o doente mais novo tem 28 anos e o mais velho 96 anos.

Segundo a literatura, a idade é um dos principais fatores de risco que conduzem ao aparecimento do cancro da mama. Em todo o mundo, o pico desta doença é atingido aos 60 anos com uma inclinação acentuada a partir dos 40 anos [53].

## **2.2. Distribuição da Amostra de acordo com o Esquema de Fracionamento usado no Tratamento**

No gráfico da figura 13 encontra-se apresentado o número total de doentes que realizaram tratamento de radioterapia ao cancro da mama, distribuídos de acordo com o tipo de esquema de fracionamento usado no tratamento.



**Figura 13.** Distribuição da amostra de acordo com o tipo de esquema de fracionamento usado no tratamento de radioterapia do cancro da mama

De acordo com os resultados apresentados, os esquemas de fracionamento convencionais foram os mais utilizados no tratamento do cancro da mama, sendo utilizados em 60% dos doentes. Enquanto que, 40% dos doentes foram tratados com um esquema hipofracionado.

Estes resultados mostram que os esquemas de hipofracionamento têm vindo a ganhar o seu lugar na prática clínica diária, sendo que cada vez mais médicos radioncologistas prescrevem este tipo de fracionamento.

Na tabela 8 são detalhados os vários esquemas de fracionamento assim como o número total de doentes que realizaram o respetivo esquema no tratamento de radioterapia. Para descrever os vários esquemas de fracionamento são indicados a dose total do tratamento, a dose diária por fração e o número total de frações de tratamento.

**Tabela 8.** Distribuição dos doentes por tipo de esquema de fracionamento usado no tratamento de radioterapia

Esquema de Fracionamento	Dose Total (Gy)	Dose/fração (Gy)	Nº Total de frações de tratamento	Duração média do tratamento (dias)	Nº Doentes
Convencional	50,4	1,8	28	38	1
Convencional	50	2	25	33	232
Convencional	45	1,8	25	33	1
Hipofracionado	60	3	20	26	1
Hipofracionado	42,56	2,66	16	22	139
Hipofracionado	42	2,8	15	19	1
Hipofracionado	40,5	2,7	15	19	5
Hipofracionado	36	6	6	8	9
Hipofracionado	30	6	5	5	2
Hipofracionado	28,5	5,7	5	5	2
<b>TOTAL</b>					<b>393</b>

De entre os vários esquemas de fracionamento apresentados na tabela 8, aqueles que foram utilizados num maior número de doentes foram: o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações e o esquema hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações.

Comparativamente ao fracionamento convencional, nos esquemas hipofracionados há uma redução substancial da duração média do tratamento, como é possível observar na tabela 8. Enquanto que, o tratamento convencional mais utilizado tem uma duração média de 33 dias, no caso do hipofracionamento mais utilizado a duração média do tratamento é de 22 dias.

Como foi referido anteriormente, o esquema de tratamento padrão usado em radioterapia com fotões para tratar toda a mama após cirurgia conservadora da mama é o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações (dose por fração de 2 Gy) entregue durante os cinco dias úteis da semana, o que é verificado com estes resultados.

No entanto, verifica-se que existe um interesse crescente em realizar os tratamentos de radioterapia após tumorectomia com esquemas hipofracionados, pois estes esquemas mais curtos são mais confortáveis para os doentes pois terminam o tratamento mais rápido, podendo assim ajudar a tratar um maior número de doentes e a reduzir custos.

### 2.3. Cálculo da dose biológica efetiva (BED)

Na tabela 9 encontram-se apresentados os resultados do cálculo de BED para os dois esquemas de fracionamento que apresentam um maior número de doentes tratados.

**Tabela 9.** Valores de BED (expresso em Gy) calculados em função da razão  $\alpha/\beta$  para os dois esquemas de fracionamento mais utilizados nos tratamentos de radioterapia do cancro da mama

Esquema de Fracionamento	BED (Gy) Controlo Tumoral $\alpha/\beta = 4$ Gy	BED (Gy) Fibrose $\alpha/\beta = 2,5$ Gy	BED (Gy) Eritema $\alpha/\beta = 8$ Gy
Convencional 50 Gy/25 frações	54,6	90	62,5
Hipofracionado 42,56 Gy/16 frações	57,3	87,8	56,7

O cálculo de BED para o controlo tumoral foi realizado tendo em conta o fator de correção do efeito de repopulação das células tumorais (ver equação (10)).

Neste cálculo foram consideradas as seguintes constantes:  $T_{pot} = 14$  dias e  $\alpha = 0,08$  Gy<sup>-1</sup> [54]. A partir da literatura, presume-se que o tratamento de radioterapia inicia até 26 dias (tempo efetivo de duplicação das células clonogénicas) imediatamente após a cirurgia da mama e deste modo  $T_d$  é considerado zero [18, 20].

O valor da razão  $\alpha/\beta$  considerado para o controlo tumoral foi de 4 Gy. Assim, analisando os resultados obtidos para os valores de BED do tumor é possível verificar que o valor de BED para o esquema de tratamento hipofracionado é de 57,3 Gy que é um pouco superior ao valor de BED para o esquema de fracionamento convencional, cujo valor é de 54,6 Gy. Segundo este cálculo, o valor de BED para o esquema hipofracionado favorece o aumento do controlo tumoral.

No cálculo de BED para os tecidos normais da mama (fibrose e eritema) não foi aplicada nenhuma correção para a repopulação (ver equação (8)).

Segundo a literatura a fibrose da mama (efeito tardio) está associada a uma razão  $\alpha/\beta$  de 2,5 Gy, enquanto que o eritema (efeito agudo) está associado a uma razão  $\alpha/\beta$  de 8 Gy [20].

De acordo com os resultados obtidos, os valores de BED calculados para os tecidos normais utilizando o esquema de tratamento hipofracionado são inferiores aos valores obtidos no esquema de tratamento convencional. Estes resultados favorecem a utilização deste esquema de tratamento, pois causa menos efeitos secundários aos tecidos saudáveis da mama.

Os resultados apresentados na tabela 9 estão de acordo com os resultados apresentados pelo estudo Canadiao de Whelan TJ et al. (ONTARIO trial) [33, 34], quer no que diz respeito ao controlo tumoral como aos efeitos esperados nos tecidos saudáveis da mama.

Os resultados do estudo Canadiao demonstraram que um esquema de fracionamento mais curto de 42,5 Gy em 16 frações ao longo de 22 dias é tão eficaz como o esquema de tratamento convencional de 50 Gy em 25 frações ao longo de 33 dias, em termos de prevenção da recorrência do cancro da mama (controlo tumoral). As taxas de recorrência local obtidas para os 5 anos foram baixas e semelhantes nos dois grupos de tratamento.

No que diz respeito aos tecidos normais, os resultados do estudo Canadiao demonstraram que a incidência de toxicidade tardia devido à radiação na pele e no tecido subcutâneo foi incomum em ambos os esquemas de tratamento, embora os doentes tratados com o esquema hipofracionado tenham apresentado resultados 5% melhores. Uma vez que os efeitos tóxicos da radioterapia são esperados que ocorram em 5 anos, é improvável que ocorram diferenças adicionais entre os dois grupos no que se refere à toxicidade cutânea e subcutânea do tecido mamário.

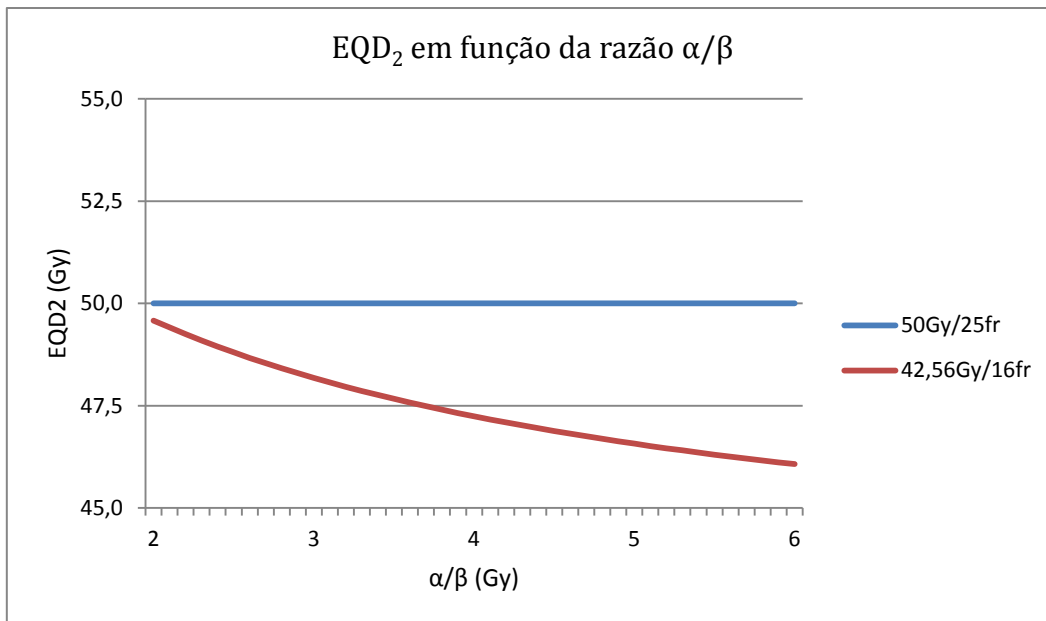
#### 2.4. Cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração (EQD<sub>2</sub>)

Na tabela 10 e no gráfico da figura 14 encontram-se apresentados os resultados do cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração para os dois esquemas de fracionamento que apresentam um maior número de doentes tratados. Este cálculo foi realizado através da equação (11).

**Tabela 10.** Valores de EQD<sub>2</sub> em função da razão  $\alpha/\beta$  para os dois esquemas de fracionamento mais utilizados nos tratamentos de radioterapia do cancro da mama

$\alpha/\beta$ (Gy)	EQD <sub>2</sub> (Gy) 50 Gy/25 frações	EQD <sub>2</sub> (Gy) 42,56 Gy/16 frações
2	50,0	49,6
3	50,0	48,2
4	50,0	47,2
5	50,0	46,6





**Figura 14.** Valores de EQD<sub>2</sub> em função da razão α/β para o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações e para o esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações

O cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração (EQD<sub>2</sub>) permite estimar a equivalência dos dois esquemas de fracionamento usados nos tratamentos de radioterapia.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 10 e no gráfico da figura 14 é possível verificar que quanto menor o valor da razão α/β mais equivalentes são os dois esquemas de fracionamento. Ou seja, para uma razão α/β de 2 Gy o valor de EQD<sub>2</sub> do esquema de tratamento hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações é de 49,6 Gy, sendo este valor o mais próximo do valor de 50 Gy, correspondente ao esquema de fracionamento convencional.

Como foi referido anteriormente, vários estudos indicam que o valor da razão α/β para o cancro da mama se encontra entre os 3-5 Gy, sendo que é necessário reconhecer que a razão α/β pode variar de acordo com os diferentes subtipos biológicos do cancro da mama. Atualmente, o valor desta razão é estimado em torno dos 4 Gy.

Com base nesta informação e de acordo com os resultados apresentados pode-se concluir que o esquema hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações é um bom candidato ao tratamento do cancro da mama, por este tumor apresentar valores da razão α/β baixos em relação a outros tipos de tumores, onde o valor típico é à volta de 10 Gy. Por este motivo, para os valores da razão α/β apresentados a curva do EQD<sub>2</sub> do esquema hipofracionado aproxima-se da curva do esquema de tratamento convencional, o que indica que os dois esquemas de tratamento podem ser considerados clinicamente equivalentes.

### **3. Objetivo Nº 3 – Caso de Estudo**

#### **3.1. Análise Dosimétrica**

Nas tabelas 11 e 12 encontram-se apresentados os resultados obtidos na avaliação dosimétrica dos 20 planos de tratamento referentes a 20 doentes do sexo feminino que realizaram tratamento de radioterapia à mama esquerda.

Os dados apresentados dizem respeito aos parâmetros que constam na tabela 4, de forma a ser possível avaliar se há o cumprimento dos respetivos critérios de tolerância referentes aos principais órgãos de risco, o coração e o pulmão ipsilateral.

Deste modo, os resultados apresentados na tabela 11 são relativos à avaliação dosimétrica de 10 planos de tratamento onde a dose prescrita à mama foi de 50 Gy em 25 frações. Estes planos de tratamento são designados de planos originais, uma vez que foram os planos dosimétricos que os doentes realizaram nos seus tratamentos de radioterapia. Na tabela 11 também se encontram os resultados da avaliação dosimétrica dos planos que foram convertidos do esquema de fracionamento convencional para o esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações. Estes planos são designados de planos convertidos e não foram usados no tratamento dos doentes, apenas servem para realizar a avaliação dosimétrica.

Da mesma forma, os resultados apresentados na tabela 12 são relativos à avaliação dosimétrica de 10 planos de tratamento onde a dose prescrita à mama foi de 42,56 Gy em 16 frações. Neste caso, estes planos de tratamento são designados de planos originais, uma vez que foram os planos dosimétricos que os doentes realizaram nos seus tratamentos de radioterapia. Na tabela 12 também se encontram os resultados da avaliação dosimétrica dos planos que foram convertidos do esquema de hipofracionamento para o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações. Estes últimos planos são designados de planos convertidos e não foram usados no tratamento dos doentes, apenas servem para realizar a avaliação dosimétrica.

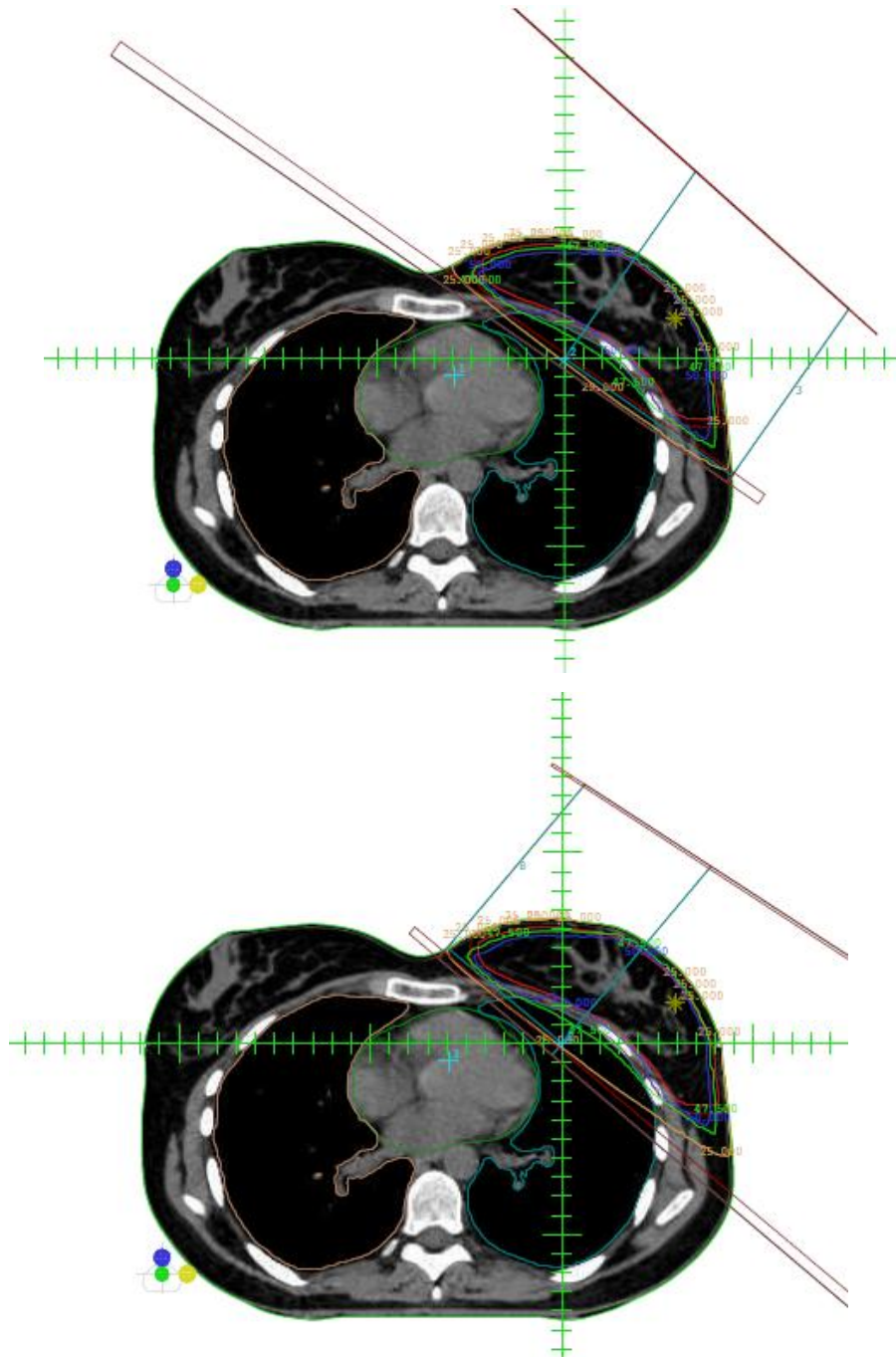
**Tabela 11.** Resultados da avaliação dosimétrica realizada aos planos de tratamento dos doentes, onde o plano de tratamento original tem uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações e o plano convertido tem uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações

Nº Plano	Coração				Pulmão ipsilateral		
	Plano de Tratamento Original 50 Gy/25 frações		Plano Convertido 42,56 Gy/16 frações		Plano de Tratamento Original 50 Gy/25 frações	Plano Convertido 42,56 Gy/16 frações	
	$V_{25Gy} \leq 10\%$	$D_{méd} \leq 5 \text{ Gy}$	$V_{16Gy} \leq 5\%$	$D_{méd} \leq 3,2 \text{ Gy}$	$V_{20Gy} \leq 20\%$	$V_{12Gy} \leq 17\%$	$V_{16Gy} \leq 15\%$
1	7,1	5,0	8,2	4,3	16,8	19,1	17,2
2	2,5	2,4	3,2	2,0	12,3	14,7	12,8
3	5,3	4,2	6,3	3,6	15,0	17,0	15,0
4	0,6	1,7	0,9	1,5	16,8	19,6	17,3
5	4,9	4,1	6,0	3,5	8,6	10,4	8,9
6	7,4	4,9	9,1	4,2	13,2	15,7	13,7
7	3,0	3,3	3,8	2,8	8,2	9,9	8,4
8	3,1	3,1	4,0	2,6	20,0	22,9	20,7
9	5,5	4,3	6,8	3,6	17,4	19,9	17,8
10	5,4	4,2	6,4	3,6	10,0	11,3	10,2

**Tabela 12.** Resultados da avaliação dosimétrica realizada aos planos de tratamento dos doentes, onde o plano de tratamento original tem uma dose prescrita de 42,56 Gy em 16 frações e o plano convertido tem uma dose prescrita de 50 Gy em 25 frações

Nº Plano	Coração				Pulmão ipsilateral		
	Plano de Tratamento Original 42,56 Gy/16 frações		Plano Convertido 50 Gy/25 frações		Plano de Tratamento Original 42,56 Gy/16 frações		Plano Convertido 50 Gy/25 frações
	$V_{16Gy} \leq 5\%$	$D_{méd} \leq 3,2 \text{ Gy}$	$V_{25Gy} \leq 10\%$	$D_{méd} \leq 5 \text{ Gy}$	$V_{12Gy} \leq 17\%$	$V_{16Gy} \leq 15\%$	$V_{20Gy} \leq 20\%$
11	4,1	2,5	3,3	2,9	16,6	14,6	14,2
12	4,9	3,1	4,0	3,6	12,8	11,3	10,9
13	1,8	1,5	1,1	1,8	17,7	15,6	15,1
14	5,0	2,8	3,9	3,3	17,0	15,0	14,8
15	4,9	2,8	3,8	3,3	13,8	11,6	11,0
16	0,9	1,3	0,5	1,6	14,4	12,5	12,1
17	2,8	2,0	2,3	2,3	15,1	13,2	12,8
18	3,8	2,2	3,1	2,6	11,1	9,8	9,5
19	4,9	2,7	4,1	3,2	15,5	13,9	13,6
20	4,4	2,8	3,6	3,3	11,4	10,4	10,2

Na figura 15 encontra-se apresentado um corte axial do plano de tratamento identificando como nº2, o qual foi realizado no sistema de planeamento XiO. Nesta figura é possível observar a orientação dos dois campos principais de tratamento (campos tangenciais opostos), assim como a distribuição de dose no volume-alvo de planeamento (PTV). Também é possível observar a delimitação dos principais órgãos de risco, o coração e o pulmão.



**Figura 15.** Plano dosimétrico de um tratamento de radioterapia à mama esquerda

Como foi referido anteriormente a análise dosimétrica foi realizada aos planos de tratamento associados a mamas simples do lado esquerdo, uma vez que este tratamento contribui para doses mais elevadas no coração relativamente aos tratamentos de mamas do lado direito.

Através da análise dos resultados apresentados na tabela 11 é possível observar que, para todos os planos de tratamento originais compostos por um esquema de fracionamento convencional, todos os parâmetros dosimétricos avaliados cumprem os critérios de tolerância dos respetivos órgãos de risco. O mesmo não é verificado quando se faz a conversão desses planos para um esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações. Neste caso, vários parâmetros dosimétricos ultrapassam os critérios de tolerância. Para o coração 60% da amostra não cumpre os critérios (planos nº 1, 3, 5, 6, 9 e 10), e para o pulmão ipsilateral 40% da amostra não cumpre os critérios (planos nº 1, 4, 8 e 9).

Relativamente aos resultados apresentados na tabela 12 é possível observar que, com exceção do plano nº13, todos os restantes planos de tratamento originais compostos por um esquema de fracionamento hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações, cumprem todos os critérios de tolerância. No caso do plano nº13, o parâmetro dosimétrico relativo ao pulmão ultrapassa os critérios de tolerância, ou seja,  $V_{12Gy}=17,7\%$  (critério de tolerância:  $V_{12Gy} \leq 17\%$ ) e  $V_{16Gy}=15,6\%$  (critério de tolerância:  $V_{16Gy} \leq 15\%$ ). Quando é realizada a conversão dos planos originais apresentados na tabela 12 para um esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações, todos os parâmetros dosimétricos tanto para o coração como para o pulmão ipsilateral cumprem os respetivos critérios.

Através desta análise é possível concluir que os critérios de tolerância, para o coração e para o pulmão ipsilateral, referentes ao esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações são mais restritos que os critérios de tolerância do esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações. O que significa que para o mesmo *setup* e a mesma cobertura de dose no PTV, com o esquema de hipofracionamento temos critérios de tolerância para os órgãos de risco mais difíceis de cumprir.

Para fazer cumprir os critérios de tolerância do coração e do pulmão muitas vezes é necessário comprometer a cobertura do PTV da mama, o que pode pôr em causa a eficácia do tratamento de radioterapia.

Os resultados apresentados podem auxiliar os médicos na tomada de decisão clínica, uma vez que foi mostrado que alterando a prescrição do tratamento de 42,56 Gy em 16 fração para 50 Gy em 25 frações, pode-se conseguir cumprir todos os critérios de tolerância sem comprometer a cobertura do PTV.

## Capítulo IV

### Conclusão

O cancro da mama é o segundo cancro mais comum em todo o mundo, sendo este o tumor que apresenta uma maior incidência nas mulheres.

Neste trabalho foi possível verificar que na amostra em estudo, referente aos doentes que realizaram tratamento de radioterapia no Hospital de Braga no ano de 2018, o cancro da mama foi aquele que apresentou uma maior prevalência nos doentes do sexo feminino, representando 61% de todos os casos. Os doentes com idades compreendidas entre os 45-54 anos foram aqueles que apresentaram uma maior representação na amostra (29%).

De acordo com os resultados apresentados, 60% dos planos de tratamento de radioterapia foram realizados com um esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações, enquanto que os restantes 40% foram realizados com um esquema de hipofracionamento, sendo o mais utilizado de 42,56 Gy em 16 frações.

O baixo valor da razão  $\alpha/\beta$  para o cancro da mama, atualmente estimado em 4 Gy, significa que provavelmente o tecido tumoral é tão sensível à dose entregue por fração quanto o tecido normal que limita a dose, o que indica que o hipofracionamento pode ser vantajoso nos tratamentos de radioterapia do cancro da mama.

Comparando o esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações com o esquema hipofracionado de 42,56 Gy em 16 frações, através do cálculo da dose equivalente a 2 Gy por fração (EQD<sub>2</sub>) e da dose biológica efetiva (BED), foi possível verificar que os dois esquemas são clinicamente equivalentes, sendo que o hipofracionamento pode aumentar o controlo tumoral, proporcionando uma menor toxicidade tardia.

Outra vantagem do uso de esquemas de tratamento hipofracionados está relacionada com o facto de estes tratamentos terem uma menor duração, o que permite tratar um maior número de doentes, melhorar a sua qualidade de vida pois terminam o tratamento mais rápido e ainda reduzir os custos associados.

No que diz respeito ao estudo dosimétrico realizado foram analisados parâmetros dosimétricos usados na prática clínica, que apresentam um papel como preditores clínicos de toxicidade para os órgãos de risco.

Nesta avaliação pretendeu-se estudar o impacto que os diferentes tipos de fracionamento têm no cumprimento dos respetivos critérios de tolerância dos principais órgãos de risco, o coração e o pulmão ipsilateral. Através dos resultados obtidos foi possível concluir que os critérios de

tolerância, para o coração e para o pulmão, referentes ao esquema de hipofracionamento de 42,56 Gy em 16 frações são mais restritos que os critérios de tolerância do esquema de fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações. Ou seja, quando se realizou a conversão dos planos tratados com o esquema convencional para o esquema de hipofracionamento, 60% da amostra não cumpre os critérios de tolerância do coração, enquanto que 40% não cumpre os critérios de tolerância do pulmão. Este resultado significa que utilizando o mesmo *setup* e obtendo a mesma cobertura de dose no PTV, os critérios de tolerância dos órgãos de risco do esquema de tratamento hipofracionado são mais difíceis de cumprir.

A avaliação dosimétrica foi realizada a planos de tratamento de mamas simples do lado esquerdo, uma vez que este tratamento contribui para doses mais elevadas no coração relativamente aos tratamentos de mamas do lado direito. No entanto, quando avaliamos os planos de tratamento de mamas onde também é necessário irradiar a região axilar, a região supraclavicular ou a cadeia mamária interna as doses recebidas nomeadamente pelo pulmão aumentam consideravelmente. Deste modo, nestes planos de tratamento é mais difícil cumprir os critérios de tolerância dos órgãos de risco para o esquema de tratamento hipofracionado.

Os resultados apresentados podem auxiliar os médicos radioncologistas na tomada de decisão clínica referente ao tratamento de radioterapia, uma vez que foi mostrado que alterando a prescrição do tratamento de 42,56 Gy em 16 frações para 50 Gy em 25 frações, pode-se conseguir cumprir todos os critérios de tolerância sem comprometer a cobertura do PTV.

Independentemente do fracionamento utilizado no tratamento de radioterapia, de acordo com o princípio da otimização da proteção radiológica, no que se refere às exposições médicas para fins terapêuticos, as doses para volumes e tecidos não-alvo devem ser tão baixas quanto razoavelmente possível, desde que se mantenha a finalidade radioterapêutica da exposição.

Utilizando técnicas de monitorização dos movimentos respiratórios da parede torácica e técnicas mais inovadoras como a radioterapia com prótons, a exposição à radiação dos órgãos de risco pode ser minimizada através da redução da extensão da região irradiada.



## Bibliografia

- [1] Decreto-Lei n.º 108/2018, de 3 de dezembro de 2018. Diário da República 1.ª Série nº232.
- [2] Diretiva 2013/59/EURATOM do Conselho, de 5 de dezembro de 2013. Jornal Oficial da União Europeia.
- [3] Turner J. Atmos, Radiation and Radiation Protection. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2007.
- [4] Podgorsak EB. Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Technical Editor 2005.
- [5] Direção Geral da Saúde, Guia Técnico nº1: Vigilância da Saúde dos Trabalhadores Expostos a Radiação Ionizante, Lisboa, 2016.
- [6] Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A. New Technologies in Radiation Oncology. Springer 2006.
- [7] Halperin E, Perez C, Brady LW. Principles of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- [8] Wangler TP. Physics Textbook: RF Linear Accelerators. Wiley-VCH 2008.
- [9] Cherry P, Duxbury A. Practical Radiotherapy Physics and Equipment. Wiley Blackell 2020.
- [10] Lecchi M, Fossati P, et al. Current Concepts on Imaging in Radiotherapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2008; 35(4), 821-837.
- [11] ICRU Report 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements 1993.
- [12] ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements 1999.
- [13] Joiner M, Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold 2009.
- [14] Withers HR. Biological Basis of radiation Therapy for Cancer. Science & Practice 1992; 339:156-159.
- [15] McMahon SJ. The Linear Quadratic Model: Usage, Interpretation and Challenges. Phys. Med. Biol. 2019; 64: 1-24.
- [16] Jones B, Dale RG, et al. The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology. Clinical Oncology 2001; 13:71–81.
- [17] Levitt SH, Purdy JA, et al. Technical Basis of Radiation Therapy, Practical Clinical Applications. Springer 2012.
- [18] Kouloulis VE, Zygogianni AG. Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer: too fast or too much? Transl Cancer Res 2016; 5:688-693.

- [19] Guenzi M, Vagge S, et al. A Biologically Competitive 21 days Hypofractionation Schema with Weekly Concomitant Boost in Breast Cancer Radiotherapy Feasibility Acute Sub-acute and Short Term Late Effects. *Radiation Oncology* 2010; 5:111.
- [20] Vassilis K, Ioannis G, et al. A Unique Hypofractionated Radiotherapy Schedule with 51.3Gy in 18 Fractions Three Times per Week for Early Breast Cancer: Outcomes Including Local Control, Acute and Late Skin Toxicity Springer 2016.
- [21] Koulis T, Phan T, et al. Hypofractionated Whole Breast Radiotherapy: Current Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015; 7 363–370.
- [22] Appelt AL, Vogelius IR, et al. Modern Hypofractionation Schedules for Tangential Whole Breast Irradiation Decrease the Fraction Size-corrected Dose to the Heart. *Clinical Oncology* 2013; 25:147-152.
- [23] Marcu L. Altered Fractionation in radiotherapy: From Radiobiological Rationale to Therapeutic Gain. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 606–614.
- [24] International Atomic Energy Agency (IAEA). *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students. Training Course Series 42, 2010.*
- [25] Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394–424.
- [26] Yalaza M, Inan A, et al. Male Breast Cancer. *J Breast Health* 2016; 12: 1-8.
- [27] International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2018: Population Fact Sheets - Portugal 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- [28] Butler-Xu YS, Marietta M, et al. The Effect of Breast Volume on Toxicity using Hypofractionated Regimens for Early Stage Breast Cancer for Patients. *Advances in Radiation Oncology* 2019; 4: 261-267.
- [29] Chen GP, Liu F, et al. A Planning comparison of 7 irradiation Options Allowed in RTOG 1005 for Early-Stage Breast Cancer. *Medical Dosimetry* 2014; 40: 21-25.
- [30] Taylor C, Correa C, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence from Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and from Previous Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 1641:1649.
- [31] Brand DH, Yarnold JR. The Linear-Quadratic Model and Implications for Fractionation. *Clinical Oncology* 2019; 31: 673-677.
- [32] Khan AJ, Dale RG, et al. Ultrashort Courses of Adjuvant Breast Radiotherapy. *American Cancer Society* 2012; 118:1962-70.
- [33] Whelan TJ, MacKenzie R, et al. Randomised Trial of Breast Irradiation Schedules after Lumpectomy for Women with Lymph node-negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143–1150.
- [34] Whelan TJ, Pignol JP, et al. Long-term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–520.

- [35] Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial A of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331–341.
- [36] Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial B of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial. *Lancet Oncol* 2008; 371:1098–1107.
- [37] Haviland JS, Owen JR, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: 10-year follow-up Results of Two Randomised Controlled Trials. *Lancet Oncol*. 2013; 14:1086-1094.
- [38] Soumarová R, Rusinová L. Cardiotoxicity of Breast Cancer Radiotherapy – Overview of Current Results. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2019.
- [39] Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by Laterality of the Primary Tumour among 55,000 Breast Cancer Patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 1990; 61:866–868.
- [40] Merzenich H, Bartkowiak D, et al. 3D Conformal Radiotherapy is not associated with the Long-term Cardiac Mortality in Breast Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 161:143-152.
- [41] Boero IJ, Paravati AJ, et al. Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94:700-708.
- [42] Sardar P, Kundu A, et al. Long-term Cardiovascular Mortality after Radiotherapy for Breast Cancer: A systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017; 40:73-81.
- [43] Beatom L, Bergman A, et al. Cardiac Death after Breast Radiotherapy and the QUANTEC Cardiac Guidelines. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2019; 19:39–45.
- [44] Meattini I, Guenzi M, et al. Overview on Cardiac, Pulmonary and Cutaneous Toxicity in Patients treated with adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Breast Cancer* 2017; 24:52–62.
- [45] Corradini S, Ballhausen H, et al. Left-sided Breast Cancer and Risks of Secondary Lung Cancer and Ischemic Heart Disease. *Strahlenther Onkol* 2018; 194:196–205.
- [46] Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Contouring Atlases. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>
- [47] Zeverino M, Petersson K, et al. A Treatment Planning Comparison of Contemporary Photon-based Radiation Techniques for Breast Cancer. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2018, 7:32–38.
- [48] Arbor A, Freedman GM, Arthur DW. A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost For Early-Stage Breast Cancer. *Radiat Ther Oncol Gr RTOG 1005*. 2013:1-86.
- [49] Júlio Teixeira S.A. <https://julioteixeira.pt/>

- [50] Thun MJ, Linet MS, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press 2018; 861-888.
- [51] Nunes P, Pimentel F, et al. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal – ReNaCaP. *Acta Urologica* 2010; 3: 39–45.
- [52] Arnold M, Sierra MS, et al. Global Patterns and Trends in Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Gut*. 2017; 66:683-691.
- [53] Winters S, Martin C, et al. *Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2017; 151:1-32.
- [54] Sharon Qi X, White J, et al. Is  $\alpha/\beta$  for Breast Cancer Really Low? *Radiotherapy and Oncology* 2011; 100:282–288.