

Ao meu avô

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Prudêncio por aceitar o meu convite como orientador deste estudo, agradeço o voto de confiança e a orientação fornecida no decorrer da realização do trabalho.

Agradeço à Professora Fátima Monsanto, amiga e co-orientadora, a disponibilidade, atenção, incentivo, durante todo o processo de realização deste trabalho e inculcido a vontade em crescer enquanto profissional e pessoa. Por ter acreditado em mim, o meu muito obrigado.

Agradeço ao Dr. Paulo Nogueira, chefe de divisão de estatísticas de saúde da Direção-Geral da Saúde, por ter fornecido os dados oncológicos necessários para a realização deste estudo.

Às colegas Ana Sá e à Carina Coelho pela amizade, trabalho e disponibilidade, por terem sido um exemplo a seguir.

Ao ciclo de estudos conducentes do Mestrado em Radioterapia e correspondente grupo de docentes, que inculcaram a importância de investigação nomeadamente na área de radioterapia em Portugal, e, também da necessidade de formação contínua nos técnicos em radioterapia, bem como reavivar conhecimentos prévios adquiridos na formação do curso de licenciatura em radioterapia e de outras áreas indiretamente relacionadas com a radioterapia.

Ao António, pela paciência, força, apoio e carinho constante, pelo amor incondicional, obrigada por acreditares em mim, por me motivares, criticares e incentivares. Amo-te por tudo o que és.

Ao meu sobrinho, Henrique, pela alegria que me proporcionou nos momentos de estagnação.

Quero também redigir uma palavra de apreço aos meus familiares que, durante este trabalho, me dedicaram apoio e carinho.

Resumo:

Introdução: O número de casos detetados tem vindo a aumentar, obrigando a novas exigências, tornando necessário um investimento tecnológico a médio prazo. A Prototerapia surge como uma terapêutica emergente para o cancro, prometendo trazer algumas vantagens em relação à radioterapia atual. As propriedades físicas do feixe permitem administrar uma maior dose tumoricida salvaguardando os órgãos de risco, o que possibilita a minimização dos efeitos secundários resultantes da radioterapia. **Objetivos:** Este trabalho pretende ser um contributo para a radioterapia, relativamente às novas terapêuticas. Como objetivo deste estudo pretende-se conhecer o número de doentes diagnosticados em Portugal com neoplasias pediátricas, de pulmão, de próstata, de mama, de sistema nervoso central, de cabeça e pescoço, sarcomas e melanomas intraoculares. **Material e Métodos:** Este trabalho apresenta um estudo descritivo exploratório simples quantitativo do tipo transversal. Identificar o número de doentes oncológicos diagnosticados em Portugal desde 2006 a 2010, baseados na Direção Geral da Saúde, nos quais o número de doentes corresponde aos internados nos hospitais públicos em Portugal Continental. As neoplasias escolhidas são melanoma intraocular, neoplasias pediátricas, de próstata, de cabeça e pescoço, de mama, de pulmão e sarcomas. Os dados fornecidos pela Direção Geral da Saúde foram analisados por meio do Microsoft Excel do Microsoft Office 2010 do sistema operativo Microsoft Windows XP. A estimativa dos doentes direcionados para prototerapia em Portugal foi baseado num estudo semelhante ao realizado pela Holanda. **Resultados e Discussão de Resultados:** Os resultados apresentados revelam que em 2010 foram diagnosticados 18013 casos em internamento correspondentes às neoplasias em estudo. Consoante a neoplasia diagnosticada e sobre o número total dos casos registados para 2010, podem ser encaminhados, em média, para prototerapia cerca de 25% dos doentes. A estimativa revela que poderiam ser elegíveis 3789 doentes/ano para prototerapia em Portugal. **Considerações Finais:** Conclui-se que para à instalação de um serviço de prototerapia deve-se considerar tratar cerca de 960 doentes/ano. Segundo os resultados obtidos, o valor revelou que poderão existir doentes suficientes em Portugal para que se justifique a instalação de um serviço de prototerapia. Dada a atual conjuntura económica, um investimento desta magnitude seria impensável, mas dadas as justificações fundamentadas relativamente a esta terapêutica oncológica, torna-se importante investir nesta área.

Palavras-Chave: Prototerapia; Protões; Radioterapia; Cancro; Investimento Oncológico.

Abstract:

Introduction: The number of cases detected has increased, forcing new requirements, making it necessary technology investment over the medium term. The proton therapy emerges as an emerging therapy for cancer, promising to bring some advantages over current radiotherapy. The physical properties of the beam allows administering a tumoricidal dose greater risk preserving organs, enabling the minimization of side effects resulting from radiotherapy. Objectives: This paper aims to be a contribution to the radiation, for new therapies. Aim of this study is to know the number of patients diagnosed in Portugal with pediatric malignancies, lung, prostate, breast, central nervous system, head and neck, intraocular melanomas and sarcomas. Material and Methods: This paper presents a simple descriptive exploratory study of the transversal type. Identify the number of cancer patients diagnosed in Portugal from 2006 to 2010, based on the General Directorate of Health, in which the number of patients admitted in hospitals corresponds to the public in Portugal. The cases are chosen intraocular melanoma, pediatric malignancies, prostate, head and neck, breast, lung, and sarcomas. The data provided by the Directorate General of Health were analyzed using Microsoft Excel Microsoft Office 2010 Microsoft Windows XP operating system. The estimation of patients directed to proton therapy in Portugal was based on a similar study conducted in Holland. Results and Discussion of Results: The results presented show that in 2010 18,013 cases were diagnosed in inpatient corresponding to the oncology cases under study. Depending on the malignancy diagnosed and the total number of cases reported in 2010, can be routed on average proton therapy to about 25% of patients. The estimate shows that could be eligible to 3789 numbers patients / year to proton therapy in Portugal. Final Thoughts: It is concluded that for the installation of a service proton therapy should consider treating about 960 patients / year. According to the results, the value revealed that there may be patient enough in Portugal to justify the installation of a service proton therapy. Given the current economic climate, an investment of this magnitude would be unthinkable, but given the justifications based on this cancer therapy, it is important to invest in this area.

Keywords: Proton therapy, Protons, Radiotherapy, Cancer, Cancer Investment.

Índice Geral

Agradecimentos	ii
Resumos.....	iii
Índice de Tabelas.....	v
Índice de Figuras	v
Lista de Abreviaturas	viii
Introdução	1
Capítulo I – Enquadramento Teórico	4
1.1. O Cancro	4
1.1.1. Incidência e Mortalidade por cancro em Portugal.....	5
1.1.2. Terapêutica atual em Portugal e no Mundo.....	7
1.1.3. A Radioterapia	8
1.2. Investimento em Prototerapia	10
1.3. Recomendações para um Serviço de Radioterapia	16
1.3.1. Recomendações Nacionais.....	16
1.3.1.1. Plano Oncológico Nacional	17
1.3.2. Recomendações Internacionais	17
1.4. Prototerapia	19
1.4.1. Instalações para um Serviço de Prototerapia	24
1.4.2. Países no Mundo que realizam Prototerapia.....	27
1.4.3. Indicação de tratamento e seleção dos doentes para Prototerapia	31
1.4.4. Sobrevida dos doentes tratados com Prototerapia	38
Capítulo II – Materiais e Métodos.....	43
2.1. Tipologia de Estudo	43
2.2. Objetivos do Estudo.....	43
2.3. Formulação de Hipóteses	43
2.4. Definição de população e amostra.....	43

2.5.Método de Colheita e Análise de dados.....	44
2.6.Variáveis.....	44
Capítulo III–Resultados.....	45
3.1.Número de doentes tratados com Prototerapia no Mundo.....	45
3.2.Neoplasias pediátricas.....	46
3.3.Neoplasias do SNC.....	46
3.4.Neoplasias de próstata.....	47
3.5.Neoplasias de mama.....	47
3.6.Sarcomas.....	47
3.7.Melanomas intraoculares.....	48
3.8.Neoplasias de pulmão.....	48
3.9.Neoplasias de cabeça e pescoço.....	48
Capítulo IV– Discussão de Resultados.....	49
4.1.Análise dos doentes tratados com Prototerapia no Mundo.....	49
4.2.Análise dos dados oncológicos desde 2006 a 2010.....	49
4.3.Análise de SWOT.....	60
Capítulo V– Considerações Finais.....	63
5.1.Proposta de Trabalho Futuro.....	66
Referências Bibliográficas.....	67
Bibliografia.....	78

Índice de Tabelas

Tabela 1.1: Recursos Humanos para um serviço de radioterapia	18
Tabela 1.2: Centros de tratamento com prototerapia até 2011	29
Tabela 3.3: Número de doentes tratados mundialmente até 2011	45
Tabela 4.4: Resultados da revisão sistemática de literatura realizado por Lodge et al em 2007... ..	50
Tabela 4.5: Número de elegíveis com indicações <i>standard</i> para prototerapia em Portugal...51	51
Tabela 4.6: Número de elegíveis com indicações prioritárias para prototerapia em Portugal.....	53
Tabela 4.7: Número de elegíveis com indicações modelo-base para prototerapia em Portugal.....	54
Tabela 4.8: Número de elegíveis com indicações com objetivo de redução de cancro secundário para prototerapia em Portugal.....	58
Tabela 4.9: Estimativa total do número de doentes elegíveis para prototerapia em Portugal.....	59
Tabela 4.10: As forças na elaboração do estudo	60
Tabela 4.11: As fraquezas na elaboração do estudo	61
Tabela 4.12: As oportunidades na elaboração do estudo	61
Tabela 4.13: As ameaças na elaboração do estudo	62

Índice de Figuras

Figura 1.1: Número de aceleradores lineares estimados por um milhão de habitantes na União Europeia em 2005.....	9
Figura 1.2: Custo do tratamento em Portugal em 2006	11
Figura 1.3: Número de doentes tratados nos centros de radioterapia com protões e iões de carbono.....	15
Figura 1.4: Picos de Bragg individuais com energias e intensidades mais baixas	21
Figura 1.5: Distribuição de dose em profundidade pelas diferentes partículas na terapêutica	21
Figura 1.6: Comparação de distribuição de dose de acordo com a profundidade – com fotões de 15 MV e pico de bragg dos protões no tumor.....	22

Figura 1.7: Um projeto de um serviço de prototerapia baseado no Paul Scherrer Institute, em que o COMET é o ciclotrão, existe três salas de tratamento, sendo OPTIS, a sala com gantry fixa e as duas restantes, com gantry rotacional	25
Figura 1.8: Funcionamento do ciclotrão com o sistema de feixe linear de transporte de prótons	25
Figura 1.9: Exemplo de uma sala de tratamento	26
Figura 1.10: Sala com sincrotrão	26
Figura 1.11: Centros de Prototerapia existentes na Europa, assinalado a verde estão os centros operacionais e a azul os planeados para a sua instalação	28
Figura 1.12: Centros de Prototerapia existentes no mundo, assinalado a verde estão os centros operacionais e a azul os planeados para futura construção	29
Figura 1.13: Planeamento dosimétrico de uma irradiação crânio-espinhal com prótons (A) e fótons (B).....	32
Figura 1.14: Planeamento do tratamento de um meningioma com prótons	33
Figura 1.15: Comparação do HDV de IMPT (linha sólida) e IMRT (linha tracejado) de um doente com neoplasia ocular.....	34
Figura 1.16: Planeamento dosimétrico com feixes de prótons para um tratamento de um condrosarcoma da base do crânio	34
Figura 1.17: Comparação de um planeamento dosimétrico de um sarcoma paraespinhal pós-operatório, com IMRT (A) e IMPT (B)	35
Figura 1.18: Comparação de um planeamento dosimétrico de um carcinoma nasofaríngeo com IMRT (A) e IMPT (B).....	36
Figura 1.19: Planeamento dosimétrico no plano axial, sagital e coronal de um tratamento de próstata com prótons.....	37
Figura 1.20: Planeamento dosimétrico de um linfoma de Hodgkin com RT convencional, IMRT e prototerapia	38
Figura 3.21: Neoplasias Pediátricas entre os 0-18 anos de 2006 a 2010	46
Figura 3.22: Neoplasias do SNC entre 2006 a 2010.....	46
Figura 3.23: Neoplasias de próstata entre 2006 a 2010	47
Figura 3.24: Neoplasia de mama entre 2006 a 2010	47
Figura 3.25: Sarcomas entre 2006 a 2010.....	47

Figura 3.26: Melanomas intraoculares entre 2006 a 201048

Figura 3.27: Neoplasias de pulmão entre 2006 a 2010.....48

Figura 3.28: Neoplasias de ORL entre 2006 a 2010.....48

Lista de Abreviaturas

- ACS** - Alto Comissariado da Saúde
- ACSS** – Administração Central do Sistema de Saúde
- ACRO** – *American College of Radiation Oncology*
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- AFR** - África
- ALARA** – *As Low As Reasonably Achievable*
- ALE** – Alemanha
- CAN** - Canadá
- CHN** - China
- COMET** – Ciclotrão Supercondutor compacto
- COR** – Coreia
- CQ** – Controlo de Qualidade
- CUF** – Companhia União Fabril
- DCV** – Doenças Cardiovasculares
- DGS** – Direção Geral da Saúde
- EPID** – Electronic portal image device (Acessório de imagem portal electrónica)
- ESTRO** – *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*
- EUA** – Estados Unidos da América
- FRA** - França
- IARC** – *International Agency of Research for Cancer*
- ICD** - International Classification of Diseases
- IGRT** – Radioterapia por Imagem Guiada
- IMPT** – Protões com Intensidade Modulada
- IMRT** – Radioterapia por Intensidade Modulada
- ING** - Inglaterra
- IPO** – Instituto Português de Oncologia
- IRIDIO** – Instituto de Radiologia Dr. Idálio Oliveira
- ITA** - Itália
- GDH** – Grupo Diagnóstico Homogéneos
- Gy** - Gray
- HDV** – Histograma Dose-Volume
- H&N** – *Head & Neck*
- HOSPOR** – Hospitais Portugueses
- JP** – Japão
- LINAC** – Linear accelerator (Acelerador linear)

MAV – Malformações arterio venosas

MV – Megavoltagem

MeV – Megaeletrovoltagem

NAPT – National Association for Proton Therapy

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPTIS – *Ophthalmologic Proton Therapy Installation Switzerland*

ORL – Otorrinolaringologia

PNPCDO - Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas

PNET – Tumor neuroectodérmico primitivo

PSA – Antígeno próstático específico

PTCOG – Particle Therapy Cooperative Group

PTCS – Proton Therapy Center of Switzerland

PTV – Volume de tratamento planeado

RUS - Rússia

RT – Radioterapia

SAMS – Serviços de Assistência Médico Social do Sindicato dos Bancários

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

SOBP – *Spread Out Bragg Peak*

SUE – Suécia

SUI - Suíça

TC – Tomografia Computadorizada

T – Estadio tumoral

Introdução

A doença oncológica tornou-se uma importante causa de mortalidade e morbidade, provocando grande impacto nos doentes, nos seus familiares e na sociedade (Barros & Lunet, 2006; Ministério da Saúde, ACS & CNDO, 2007).

O cancro é um motivo de preocupação por parte dos organismos responsáveis de saúde, no sentido de se encontrarem estratégias para o seu diagnóstico precoce bem como para a otimização das diversas opções terapêuticas atualmente existentes em Portugal (Macedo et al., 2008). Neste sentido, é de referir que tais estratégias são mencionadas no Plano Oncológico Nacional desde 1990. Este plano tem como objetivo a avaliação da situação oncológica e implementação de estratégias que permitem obter uma maior qualidade e equidade nos cuidados oncológicos, tanto na prevenção e deteção da doença, como no seu tratamento (Ministério da Saúde, ACS & CNDO, 2007; World Health Organization [WHO], 2008).

O tema desta dissertação incide sobre a implementação da prototerapia no contexto da radioterapia em Portugal com base numa análise documental sobre o número de doentes diagnosticados entre 2006 a 2010 e de consulta de documentação internacional referente à Holanda.

Sendo o cancro a segunda causa de morte em Portugal, a escolha do tema deste projeto de dissertação surgiu devido à importância que cada vez mais a Radioterapia tem nos tratamentos oncológicos, sendo considerada a terapêutica utilizada em 40% dos doentes. A radioterapia tem evoluído ao nível tecnológico, permitindo novas técnicas de tratamento de modo a que exista uma maior eficiência no tratamento, o que por sua vez pode promover uma maior satisfação nos profissionais (Ministério da Saúde, ACS & CNDO, 2007).

De acordo com o mesmo documento, existe um maior número de unidades de radioterapia mais sofisticadas nos restantes países da União Europeia, como por exemplo, a Finlândia e Holanda. O investimento tecnológico permite controlar a doença oncológica, de forma a torná-la crónica, contribuindo para uma diminuição da sua taxa de mortalidade.

O Health Council of Netherlands (2009), refere que a Prototerapia poderá ser um desenvolvimento promissor no domínio da oncologia e na forma como é administrado o tratamento em radioterapia.

A prototerapia é uma terapêutica oncológica que utiliza protões, previamente acelerados, que ao penetrarem no tecido sofrem uma reduzida dispersão lateral, conseguindo administrar uma dose máxima no volume-alvo. O máximo de dose é depositado consoante a variação de energia aplicada e conforme a profundidade do volume-alvo, conseguindo irradiar na sua totalidade, salvaguardando os tecidos são circundantes,

devido ao rápido decréscimo de dose para além dos limites do volume-alvo (Wieszczyka & Scharf, 2001; Levin et al., 2005; Slater, 2006).

Embora haja consciência das vantagens da prototerapia na área da oncologia, o preço desses mesmos tratamentos, deve ser revelado, sendo mais elevados do que os tratamentos convencionais de radioterapia. De acordo com as propriedades físicas do feixe de prótons, o ponto de entrada do feixe é no tumor, o que resulta numa dose quase nula nos órgãos de risco. A prototerapia minimiza a dose nos tecidos normais, reduzindo significativamente os efeitos secundários agudos e tardios. O resultado pode ser uma técnica de radiação mais precisa, mais eficaz e menos tóxica para os tecidos circundantes (McDonald & Fitzek, 2010; Health Council of Netherlands, 2009; DeLaney & Kooy, 2008; Yoon et al., 2010). O princípio fundamental da radioterapia consiste na proteção máxima dos tecidos são circundantes com um máximo de dose depositada no volume-alvo. Este princípio é conseguido com a prototerapia, devido às suas vantagens significativas (DeLaney & Kooy, 2008; Bortolini et al., 2009)

Dado a inexistência de um serviço com Prototerapia em Portugal, esta dissertação pretende ser uma análise documental de registos clínicos em que se pretende atingir os seguintes objetivos: identificar o número de doentes oncológicos diagnosticados em 2010 em Portugal e calcular o número de doentes que se estima que poderiam ter sido tratados com prototerapia, tendo em conta o registo documental do Health Council of The Netherlands.

Este trabalho é estruturado em cinco capítulos. O primeiro capítulo é referente ao enquadramento teórico onde se expõe a revisão da literatura relevante, de forma a enquadrar o presente estudo e os diferentes conceitos que suportam o tema. Desta forma os assuntos abordados foram sobre o cancro, a sua incidência e mortalidade por cancro em Portugal, o papel da radioterapia e o investimento em prototerapia, considerando as recomendações nacionais e internacionais para um serviço de radioterapia e por último o tema sobre a prototerapia, as instalações do serviço, países no mundo em que se realiza prototerapia, indicação das neoplasias, seleção dos doentes para prototerapia e a sobrevivência dos tumores em estudo após prototerapia, comparando com tratamentos de radioterapia conformacional.

Na fase metodológica deste estudo, encontra-se explícito o desenho de investigação, que se caracteriza pelo tipo de estudo, neste caso é um estudo descritivo exploratório simples do tipo transversal, a população alvo que é constituída pelas neoplasias diagnosticadas em Portugal desde 2006 até 2010 e que, segundo a literatura, são tratadas com prototerapia, bem como o método de colheita, que se caracteriza pela recolha de dados fornecidos pela Direção Geral da Saúde e posteriormente o método de análise de dados

efetuado por meio de técnicas estatísticas descritivas aplicadas ao sistema informático, o software utilizado foi o Microsoft Excel do Microsoft Office 2010 do sistema operativo Microsoft Windows XP.

No terceiro capítulo são apresentados os resultados obtidos com o tratamento estatístico dos dados, relativamente ao número de doentes diagnosticados por cancro em internamento de 2006 até 2010 em Portugal e o número de doentes tratados com Prototerapia no mundo. Relativamente ao quarto capítulo que incide na discussão dos resultados, previamente expostos, sendo fundamentados pela literatura, expondo a interpretação dos dados fornecidos e um subcapítulo relativamente à análise de SWOT contidas neste trabalho.

Por fim, no quinto capítulo encontram-se as considerações finais, que resumem a essência deste trabalho, confirmando a viabilidade de implementação da prototerapia no contexto da radioterapia em Portugal, segundo a estimativa máxima obtida com base nos doentes oncológicos registados em 2010. Através da indicação terapêutica e da neoplasia, estimou-se que em 2010 poderiam ser direcionados para prototerapia 3789 doentes. Neste capítulo são também abordadas as limitações a este estudo, sendo que se destaca a ausência de dados referentes a todos os doentes oncológicos a nível nacional. Por fim, apresentam-se algumas propostas de investigações futuras, que poderiam promover uma evolução tecnológica e clínica na radioterapia em Portugal.

Capítulo I – Enquadramento Teórico

1.1. O cancro

A palavra cancro é uma designação que permite identificar de forma geral, o amplo conjunto de doenças que são os tumores malignos. Estes são muito diversos, com causas de evolução e tratamento diferentes para cada tipo. Na sociedade em que vivemos, estamos continuamente sujeitos a inúmeros fatores de risco, tais como poluição ambiental ou comportamentos de risco, como o consumo em excesso de álcool e de tabaco, a obesidade, o que induz o aumento da mortalidade e morbidade por cancro. O controlo da exposição, a tais fatores e comportamentos, é importante para a prevenção da doença (Pinheiro, 2000; Barros & Lunet, 2006; Virginia, Rolim, Carqueja & Ferreira, 2007; Coelho & Lopes, 2011). O cancro tornou-se uma das doenças típicas dos países industrializados, uma vez que os estilos de vida adotados e aumento da esperança média de vida influenciam em larga escala a saúde dos indivíduos (WHO, 2012).

Está cientificamente comprovado que uma proporção significativa dos casos de cancro pode ser curada, especialmente se forem detetados e intervencionados precocemente. Os tratamentos de eleição são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, os quais podem ser administrados de forma única ou combinados entre si (Nucci, 2003; American College of Radiation Oncology [ACRO], 2009).

De acordo com Silva (2001) e Thompson, McInnes, Willard e Nussbam (2008), o cancro resulta de alterações que ocorrem no ácido desoxirribonucleico [ADN] dos cromossomas de uma célula normal. O material genético que sofre alterações, vai iniciar um processo de multiplicação celular que a própria célula considera como normal, o que leva à formação do cancro e à perda de capacidade de o organismo controlar a diferenciação celular e a proliferação dessas células cancerígenas.

Um tumor é composto por parênquima celular em proliferação, como é o caso do estroma de tecido conjuntivo e de vasos sanguíneos. Existem três tipos principais de tumor, o sarcoma com origem nas células do tecido conjuntivo, como o músculo, osso e cartilagem, o carcinoma do tecido epitelial, como a pele e as mucosas e as neoplasias hematopoiéticas, como é o caso de leucemias e linfomas que envolvem os tecidos sanguíneos. A epidemiologia de cancro pode ser proveniente do ambiente externo ou biológico do indivíduo, podendo estar interligados. As causas provenientes do ambiente externo estão relacionadas com os estilos de vida, sociedade e cultura em que o indivíduo está inserido. As causas biológicas estão relacionadas com predeterminação genética e a capacidade de defesa do organismo a agressões externas. O conjunto desses fatores pode influenciar a manifestação da doença oncológica (Paiva, 2006; Thompson et al., 2008; WHO, 2012).

1.1.1. Incidência e Mortalidade por cancro em Portugal

Há algumas décadas, o cancro era uma doença frequentemente diagnosticada nas faixas etárias mais velhas, porém nos últimos quarenta anos existem ao nível da população mundial, um aumento de incidência nas faixas etárias mais jovens devido a alterações de comportamentos sociais e culturais (Paiva, 2006).

De acordo com Alto Comissariado da Saúde [ACS], Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas [CNDO] e European Society for Medical Oncology [ESMO] (2007), a grande preocupação a nível mundial, em termos de saúde pública, resulta não só do aumento da incidência de cancro, mas também, do seu tratamento em tempo útil e em condições científicas e tecnológicas tão evoluídas quanto possível, inclusivé, na área da radioterapia. O processo de globalização tem determinado rápidas mudanças comportamentais, induzindo a incidência de vários tipos de tumores. Por exemplo, uma dieta do tipo “ocidental” está aparentemente associada a cerca de 40% dos casos de cancro. A relação entre a alimentação e o cancro é complexa e multifacetada (WHO, 2007; ACS, 2009). Uma dieta rica em nutrientes antioxidantes, pobre em gordura e com alto teor de fibra, não garante uma vida saudável, mas a adoção desse tipo de alimentação diminui a probabilidade de aparecimento do cancro e de outras doenças crónicas, mas em casos com história familiar de cancro, a probabilidade de desenvolver cancro é maior, mesmo tendo cuidados na alimentação. Assim como o aumento da esperança média de vida pode levar a um aumento da incidência de cancro. Deste modo, torna-se importante ter em consideração a modificação dos hábitos alimentares e dos estilos de vida de vida, pois podem levar a uma redução da incidência do cancro (Monsanto, 2004).

A incidência de cancro a nível internacional foi em 2008 de cerca de 12,7 milhões de novos casos. Em 2008, foram diagnosticados em Portugal, cerca de 43,3 mil novos casos de cancro (International Agency Research for Cancer [IARC], 2008). Considerando a incidência de cancro registada para Portugal em 2008, verificou-se que esta é superior em indivíduos do sexo masculino, comparativamente a indivíduos do sexo feminino (IARC, 2008). Ferlay, Parkin e Steriarova-Foucher (2010) mencionam que o cancro de mama apresentou uma maior incidência em 2008, seguido do cancro de próstata e do cancro colorectal, para ambos os sexos.

Na Europa, os tumores com maior incidência no sexo feminino são a neoplasia da mama, de colon e reto e do colo do útero, seguidos pela neoplasia de estômago, que registou um aumento significativo nos últimos anos (Ferlay, Parkin & Steriarova-Foucher, 2010). Segundo os mesmos autores, no ano de 2008, a principal causa de morte por cancro no sexo feminino foi a neoplasia de mama, seguida da neoplasia ginecológica. Segundo o Ministério da Saúde, ACS e CNDO (2007), a taxa de mortalidade por cancro nas neoplasias

de mama e neoplasias ginecológicas está em decréscimo. Esse decréscimo pode ser devido ao crescente recurso a programas de prevenção e deteção precoce de cancro com rastreios que incluam citologia ginecológica, ecografia mamária e mamografia.

Em indivíduos do sexo masculino, a neoplasia com maior incidência é a neoplasia de próstata, seguida por ordem decrescente da neoplasia colon e reto, de pulmão e de estômago (Ferlay, Parkin & Steriarova-Foucher, 2010).

Relativamente ao sexo masculino, a principal causa de morte por cancro é a neoplasia do pulmão, seguindo-se a neoplasia de cólon e reto e posteriormente a neoplasia da próstata. Em Portugal, as neoplasias de pulmão e colon e reto continuam com um crescimento progressivo na mortalidade. Ao contrário da taxa de mortalidade por neoplasia da próstata que tem vindo a decrescer, mas continua a ser a localização mais frequente em indivíduos do sexo masculino.

Em Portugal, o cancro é a segunda causa de morte, logo a seguir às doenças cardiovasculares. Contudo na União Europeia, o cancro é considerado a principal causa de morbidade e mortalidade (ACS & CNDO, 2008).

De acordo com Araújo et al. (2009), os dados do Instituto Nacional de Estatística em 2007 revelam que a mortalidade por cancro em Portugal estabilizou-se em 2,1% por mil habitantes, mas este número poderá aumentar nos próximos anos.

Entre os Estados Membros da União Europeia existem desigualdades significativas respeitantes à incidência e mortalidade por cancro e consequentemente a expectativa de sobrevivência ao cancro (ACS, CNDO & ESMO, 2007). Por exemplo, os dez estados membros que aderiram à União Europeia em 2004, nomeadamente Chipre, Eslováquia, Eslovénia, Estónia, Hungria, Letónia, Lituânia, Malta, Polónia, República Checa, revelaram uma maior taxa de mortalidade por cancro relativamente aos restantes estados membros. Estes dados mostraram uma necessidade de melhoria e uniformização do controlo da doença na Europa. A estratégia elaborada inclui a partilha de experiência clínica e a elaboração de manuais de boas práticas por cada Estado Membro, mas, sobretudo o reconhecimento do combate ao cancro como uma prioridade para a saúde pública.

Ferlay, Parkin e Steriarova-Foucher (2010) referem que a mortalidade estimada por cancro em Portugal em 2008 para o sexo masculino era de 220 por 100 mil habitantes e para o sexo feminino era de 109,8 por 100 mil habitantes.

Segundo Macedo et al. (2008), as estatísticas nacionais relativamente a resultados terapêuticos é inexistente ou de fraca fiabilidade, levando a uma frágil capacidade de avaliação e comparação de instituições e estratégias. A avaliação do sistema pode ser comprometida, o que afeta negativamente a projeção de casos novos e a planificação de intervenções futuras nesta área.

1.1.2. Terapêutica atual em Portugal e no Mundo

Após um diagnóstico de doença oncológica é usual realizar-se uma consulta de decisão terapêutica, no qual é decidido em equipa, qual a terapêutica adequada para o tipo histológico do tumor e seu estadiamento. O diagnóstico de uma neoplasia em estadio inicial aumenta as probabilidades do controlo da doença (Nucci, 2003; WHO, 2007; ACRO, 2009).

Esse diagnóstico é diversas vezes determinado através do auxílio de meios complementares de diagnóstico, como por exemplo, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões. No caso de suspeita de neoplasia é efetuada uma biópsia com o intuito de se obter a confirmação sobre a doença e informação ao nível histológico, bem como a intenção e conseqüentemente a estratégia do tratamento a seguir, podendo este ser curativo, paliativo ou preventivo (Nucci, 2003; WHO, 2007).

A terapêutica oncológica atualmente realizada engloba várias modalidades, nas quais se incluem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, a hormonoterapia e a imunoterapia, podendo ser administradas isoladamente ou combinadas entre si (Nucci, 2003; WHO, 2007). Particularizando:

A **cirurgia**, segundo Oliveira (s.d.) é utilizada quando se pretende remover o tecido neoplásico, com margens limitadas aos tecidos adjacentes, apresenta uma toxicidade mínima, contudo é ineficiente no caso de disseminação da doença, como é o caso da existência de metástases;

A **radioterapia**, segundo o relatório do The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2003), trata vários tipos de tumores de forma exclusiva ou complementar com outras técnicas terapêuticas. Apresenta intenções terapêuticas distintas: intenção curativa (erradicar a doença), profilática, remissiva, paliativa (aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida). Por vezes para um mesmo doente a intenção curativa e paliativa podem ser cumulativas. Pode também ter intenção ablativa, como em casos que se pretende suprimir o funcionamento de um órgão;

A **quimioterapia** pode ser aplicada como terapêutica adjuvante ou neoadjuvante, sendo aplicada com fins curativos, paliativos ou concomitantemente (Nucci, 2003);

A **hormonoterapia** é utilizada com uma intenção ablativa recorrendo a medicamentos, por exemplo, suprimir a testosterona para conseguir controlar as neoplasias de próstata (WHO, 2007);

A **imunoterapia** é uma terapêutica biológica que recorre à capacidade natural do sistema imunitário para controlar o cancro. Pode ser administrada com intenção ativa, por meio de vacinas e passiva, por meio de anticorpos, (Oliveira, s.d.).

Em suma, em 49% dos casos oncológicos diagnosticados por ano, a modalidade terapêutica inicialmente escolhida estima-se que seja a cirurgia, seguida da radioterapia, em 40% dos casos, que pode ser administrada como terapêutica única ou combinada com outras modalidades terapêuticas, como a cirurgia, quimioterapia e/ou hormonoterapia. A quimioterapia é uma opção terapêutica em 11% dos casos oncológicos diagnosticados (ACS, CNDO & ESMO, 2007; ACS & CNDO, 2008; WHO, 2008).

1.1.3. A Radioterapia

De acordo com a WHO (2008), a radioterapia é considerada uma das principais modalidades terapêuticas na doença oncológica, sendo administrada a 40% dos doentes pelo menos uma vez durante o percurso do seu tratamento.

A implementação de um serviço de radioterapia requer um estudo de necessidades da população em determinadas regiões, exigindo uma estimativa racional e um cuidado planeamento do investimento de capital (Delaney, Jacob, Featherstone & Barton, 2005).

A radioterapia pode ser a opção terapêutica adequada para alguns tipos de tumor, constituindo a melhor opção de tratamento do ponto de vista clínico e financeiro, visto poder ser uma modalidade terapêutica menos dispendiosa do que a quimioterapia e a cirurgia (Wagstaff, 2005).

A autora propôs a criação de um programa de investimento estratégico seguindo as recomendações europeias da European Society for Therapeutic Radiology and Oncology [ESTRO], nos quais constam a substituição e/ou atualização tecnológica dos equipamentos. Cada país da União Europeia deveria realizar uma pesquisa relativa à incidência de cancro e à respetiva necessidade de equipamento de radioterapia, nomeadamente, aceleradores lineares por milhão de habitantes, bem como outras soluções tecnológicas com maior complexidade, como exemplo, cyberknife, tomoterapia e/ou prototerapia.

De acordo com o Ministério da Saúde, ACS e CNDO (2007), até 2010 todos os equipamentos com mais de dez anos de existência deveriam ser atualizados ou substituídos. Os equipamentos foram sujeitos a substituição em alguns centros hospitalares como o Instituto Português de Oncologia [IPO] e foram inaugurados novos serviços de radioterapia em algumas regiões do país, onde antes não existia um centro de radioterapia. Por outro lado, as unidades de cobalto estão a ser extintas, sendo utilizados maioritariamente aceleradores lineares. Relativamente às técnicas especiais de radioterapia, como o caso de Intensidade Modulada em Radioterapia [IMRT], radioterapia estereotáxica de corpo, braquiterapia, radiocirurgia com GammaKnife são utilizadas em alguns serviços de radioterapia, mesmo não sendo centros de referência.

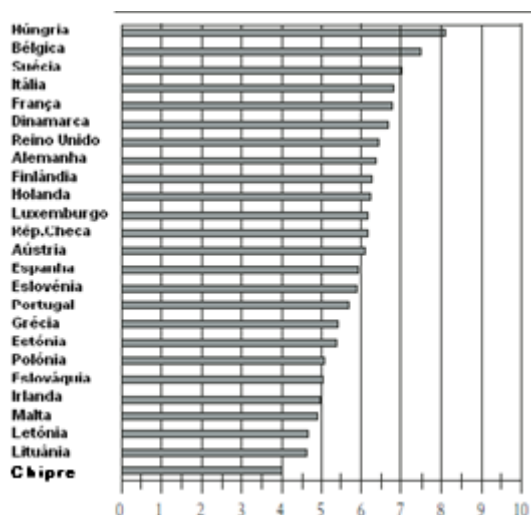


Figura 1.1 – Número de aceleradores lineares estimados por milhão de habitantes na União Europeia em 2005. Traduzido de: Wagstaff, 2005.

A ACS e CNDO (2008) propuseram que Portugal deveria possuir um *ratio* de seis aceleradores lineares por milhão de habitantes. A sua distribuição geográfica deveria ser cerca de 22 aceleradores lineares na Zona Norte do país, 11 aceleradores lineares na Zona Centro, 24 aceleradores lineares na Zona de Lisboa, 3 aceleradores lineares no Alentejo, 2 aceleradores lineares no Algarve e 2 aceleradores lineares na Região Autónoma da Madeira e dos Açores.

O documento da ACS e CNDO (2008) baseia-se nas recomendações europeias da ESTRO, respeitando os seguintes princípios na expansão e gestão dos serviços de radioterapia:

- A radioterapia deve ser instalada num centro hospitalar;
- Todas as unidades de cobalto devem ser substituídas por aceleradores lineares;
- Os Centros de referência devem ter entre três a seis aceleradores lineares;
- Cada centro de radioterapia deve ter pelo menos dois aceleradores lineares;
- A substituição dos equipamentos deve ser faseada e planeada de forma a não comprometer a atividade assistencial;
- As comissões instaladoras de futuros centros deverão obrigatoriamente incluir uma equipa multidisciplinar constituída por médico especialista em radioterapia, um físico especialista em física médica e um técnico de radioterapia;
- As técnicas especiais de radioterapia devem ser apenas executadas nos centros de referência;
- Todas as outras técnicas deverão ser executadas dependendo das valências instaladas e dos ratios de doenças oncológicas tratadas no Hospital.

Em suma, tem-se verificado uma constante evolução tecnológica da radioterapia tendo sempre em vista o tratamento do tumor com a maior precisão possível, enquanto se minimiza a toxicidade para o doente.

1.2. Investimento em Prototerapia

De acordo com a ACS e CNDO (2008), a evolução contínua da ciência e da tecnologia na radioterapia tem permitido uma evolução das técnicas de tratamento. Esta evolução permite uma administração de tratamentos adequados, com uma maior precisão no volume-alvo e reduzida toxicidade nos tecidos normais circundantes ao tumor. Tal situação, implica uma maior exigência na formação dos profissionais envolvidos bem como na criação de programas de desenvolvimento de competências, nomeadamente na formação contínua e adaptação às novas técnicas de tratamento ao nível nacional. Os equipamentos tornaram-se conseqüentemente mais complexos e mais dispendiosos, resultando em investimentos avultados. Contudo a radioterapia continua a ser, em média, um tratamento menos dispendioso relativamente aos tratamentos de quimioterapia com agentes citostáticos.

Temos como exemplo a Suécia, um país da União Europeia, onde a doutrina do “estado social” faz escola. Implicando um enorme investimento na área de saúde pública, onde o rigor nas contas públicas é uma realidade e onde existe uma forte tradição de inovação e desenvolvimento na radioterapia. No início do séc. XXI, a radioterapia consumia 5,6% do orçamento de estado para a saúde nesse país. O custo, em média, por tratamento de radioterapia com intenção curativa era de 5900 euros, (seis semanas de tratamento a cinco frações/semana) e para um tratamento com radioterapia com intenção paliativa era de 1800 euros, correspondendo a duas semanas a cinco frações/semana (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2003). Esses valores mostram que a radioterapia com intenção terapêutica mantém os resultados clínicos, reduzindo os custos globais dos cuidados de saúde na área da oncologia.

Na década de 1990, a União Europeia criou um plano de luta contra o cancro, onde foram definidos diversos programas de investigação, prevenção e assistência, alertando para a necessidade de cada país analisar as suas carências nos diferentes níveis de prestação de cuidados oncológicos, com o objetivo de encontrar as soluções mais adequadas, considerando os protocolos terapêuticos consagrados internacionalmente. Relativamente a Portugal, o programa menciona uma ausência de estratégia e planeamento relativamente aos equipamentos e à formação de recursos humanos. Apresentando em alguns serviços de radioterapia, equipamentos envelhecidos e insuficientes para tratar em tempo útil os doentes oncológicos existentes (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2003).

Araújo, Barroso e Adalberto (2012), recomendam que as terapêuticas oncológicas mais recentes deveriam ser utilizadas em centros de referência, permitindo a coexistência num ambiente de investigação clínica exaustiva, sendo considerado na elaboração dos planos financeiros relativamente à saúde.

Com a realização do Plano Nacional de Saúde 2004-2010, Araújo *et al.* (2009), atribuiu uma relevância ainda maior à área oncológica em Portugal. É importante referir que é necessário realizar um estudo nacional que considere os custos dos tratamentos oncológicos, permitindo uma tomada de decisão informada e fundamentada relativamente aos fundos do orçamento de estado direcionados para a área oncológica. Os mesmos autores basearam-se em dados de 2006 para demonstrar que os custos do tratamento direto do cancro (por exemplo, a cirurgia) na ordem dos 565 milhões de euros, representa cerca de 3,91% dos gastos totais na saúde. Os custos indiretos (exemplo radioterapia) representaram entre 70 e 85% dos custos totais do tratamento, revelando uma tendência de aumento em virtude da constante evolução tecnológica. Comparando com o EUA, país com grande poder económico, os custos com o tratamento oncológico em 2004, era de 4,7%, correspondendo a 69,4 biliões de dólares (1 € = 1,26696 USD), estimando-se que o custo do tratamento do cancro no futuro seria de 78,2 biliões de dólares.

	Custo directo em cancro (milhões €)	Custo directo em cancro <i>per capita</i>	Custo do cancro em % relativa aos custos da saúde	Custo Total da saúde (milhões €)	População (2007)
Portugal	565,03*	53,33	3,91	14 500**	10 595 600

Dados de 2006 relativos a Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH's) de internamento, quimioterapia, radioterapia e medicamentos

* Dados de 2005

** Dados de 2005

Figura 1.2 – Custo do tratamento em Portugal em 2006. Fonte: Araújo *et al.*, 2009

O IPO de Lisboa Francisco Gentil foi alvo de remodelação e substituição de alguns aparelhos existentes e já considerados obsoletos. Após algum tempo de remodelação, o IPO do Porto já inaugurou um novo serviço de radioterapia com um investimento de 27 milhões de euros. Este investimento permitiu estabelecer o maior serviço da Península Ibérica, possibilitando a aquisição do estatuto de Centro Ibérico de Formação em áreas tecnológicas de ponta no tratamento do cancro (IPONews, 2011).

Apesar dos avanços tecnológicos na radioterapia, os custos atuais por tratamento estão tabelados de acordo com as técnicas de radioterapia convencionais e não pelas técnicas atualmente já utilizadas, como é o caso de IMRT e radioterapia estereotáxica. Deste modo, deveriam ser atualizados os valores por tratamento segundo as técnicas administradas para cada doente oncológico (Portaria n.º 839-A/2009, de 31 de Julho; Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários [SAMS], 2010).

De acordo com Araújo, Barroso e Adalberto (2012), seria importante criar uma linha de financiamento próprio para a oncologia à imagem do orçamento para o tratamento com a SIDA, de forma a garantir a equidade do tratamento ao doente oncológico, podendo ser suportado por todas as entidades intervenientes. Entende-se que estas entidades são as empresas farmacêuticas e as empresas responsáveis pela comercialização de equipamentos médicos, que suportariam uma parte do investimento no período de lançamento da tecnologia no mercado. Nesta perspetiva, os mesmos autores referem que no caso de doentes oncológicos paliativos e/ou em estadio terminal, poderia ser administrada a terapêutica existente, em vez das novas técnicas de tratamento. Dessa forma conseguir-se-ia garantir uma prestação de cuidados oncológicos linear e objetiva.

Nos últimos anos têm surgido vários centros de radioterapia fora das zonas tradicionais, Grande Porto e Grande Lisboa, como exemplo disso são os centros em Braga, Vila Real, Santarém, Évora, Faro e Funchal. Embora alguns desses centros sejam privados ou público-privados, os protocolos existentes com o Serviço Nacional de Saúde [SNS], permitem uma maior proximidade entre o doente e a localização geográfica desses centros. No passado, os doentes viam-se muitas vezes confrontados com a necessidade de percorrer trajetos longos e muito demorados ou a viver temporariamente perto dos centros de radioterapia, o que muitas vezes, poderia levar à desistência ou desmotivação dos doentes em relação aos tratamentos oncológicos. O custo dos transportes de doentes oncológicos, que eram anteriormente suportados na totalidade pelo SNS, sofreram alterações, passando o doente e seus familiares a suportar na totalidade a deslocação entre a sua residência e o serviço de radioterapia.

Outro dos recursos que é considerado como fundamental é a existência de profissionais qualificados. Tem ocorrido uma melhoria contínua na formação de profissionais de saúde, ao nível da área técnica, física e médica nas várias Instituições de Ensino Superior, em áreas diretamente relacionadas com a radioterapia. A evolução na formação permitiu adquirir, fortalecer e atualizar conhecimentos bem como motivar os profissionais de saúde a melhorar as suas competências, de forma a contribuir para a otimização na administração do tratamento aos doentes oncológicos.

Para manter um panorama de constante atualização ao nível tecnológico, o investimento tem que ser continuado e progressivo. Este investimento permite uma melhoria desta terapêutica, sobretudo, em termos dos seus efeitos benéficos e/ou adversos, para os doentes que beneficiam deste tratamento. Neste sentido, deve-se analisar uma terapêutica oncológica com o objetivo de curar ou prolongar a vida do doente com o mínimo de efeitos secundários tardios, o que implica reduzir os custos nos cuidados de saúde, após terminar o

tratamento oncológico (Lundkvist, Ekman, Eriksson, Jönsson & Glimelius, 2005; Ministério da Saúde, ACS & CNDO, 2007; HemOnc Today, 2008a; WHO, 2011).

A evolução tecnológica na radioterapia está em constante desenvolvimento e para além do aparecimento da IMRT, surgiram também outras técnicas de tratamento, como por exemplo, a terapia em arco, surgindo também algumas soluções de tratamento ligadas à evolução de equipamentos muito específicos, como a radioterapia estereotáxica de corpo, tomoterapia e a cyberknife. A par desta evolução terapêutica, surgiu um incremento da utilização de imagem associada a todas estas técnicas. Em que o objetivo seria obter uma maior precisão no tratamento administrado, passando a designar-se de radioterapia guiada por imagem [IGRT] (Levin, Kooy, Loeffler & DeLaney, 2005; DeLaney & Kooy, 2008; McDonald & Fitzek, 2010; Paul Scherrer Institute [PSI], 2011).

Contudo em toda esta evolução, as partículas utilizadas para tratamentos continuam a ser fótons e/ou eletrões. Existem há bastante tempo, partículas pesadas carregadas, como prótons e iões de carbono, que permitem uma alteração do paradigma na abordagem de um tratamento de radioterapia, sobretudo, porque apresentam um comportamento físico diferenciado (Slater, 2006; Olsen, Bruland, Frykholm & Norderhaug, 2007).

A radioterapia com prótons permite administrar uma dose elevada, conformacionada e precisa dentro do tumor, salvaguardando os tecidos sãos circundantes. Determinadas características físicas dos feixes de prótons permitem a sua conformação no volume-alvo a irradiar, depositando o máximo de dose nesse mesmo volume (DeLaney & Kooy, 2008; McDonald & Fitzek, 2010). No capítulo sobre prototerapia está discriminado o funcionamento do feixe de prótons.

A Prototerapia é uma modalidade de tratamento emergente. De acordo com as propriedades físicas dos feixes de prótons, a prototerapia permite tratar clinicamente o tumor diminuindo consideravelmente os efeitos secundários resultantes do tratamento e minimizando o risco a longo prazo de induzir um cancro secundário. Em casos muito específicos, como melanoma intraocular, permite efetuar tratamentos que seriam desaconselhadas de realizar com técnicas de fótons (Levin et al., 2005; DeLaney & Kooy, 2008; Seco, 2009; Health Council of Netherlands, 2009; McDonald & Fitzek, 2010).

A desvantagem dos prótons face aos tratamentos de radioterapia com fótons ou eletrões é sobretudo comparativamente ao elevado custo, pelo que devem ser realizadas avaliações económicas com o objetivo de analisar os eventuais benefícios clínicos deste tratamento para os doentes. Torna-se importante demonstrar a utilidade clínica associada às tecnologias mais dispendiosas (Lundkvist et al., 2005; DeLaney & Kooy, 2008; Seco, 2009; McDonald & Fitzek, 2010). Os benefícios com esta terapêutica podem resultar no aumento de ganhos em saúde face aos efeitos resultantes do tratamento realizado com as técnicas

de rotina. Olsen et al. (2007) mencionam que a prototerapia pode ser considerada como um investimento tecnológico que permite tratamentos com uma redução de dose depositada nos tecidos normais, em comparação com outras terapêuticas com radiações. Devem, no entanto, ser realizados mais estudos clínicos randomizados de forma a investigar a toxicidade tardia desses mesmos tecidos após irradiação com prototerapia em relação aos tratamentos convencionais.

Investir em prototerapia é, contudo, dispendioso. O critério de seleção desta técnica deve ser minucioso, envolvendo obrigatoriamente a análise ao considerável investimento inicialmente necessário. Estima-se que para a instalação de um serviço de prototerapia é necessário um investimento entre os 63 e os 70 milhões de euros (Lundkvist et al., 2005; Pascoal, 2008; Health Council of Netherlands, 2009).

O Health Council of the Netherlands (2009) realizou um estudo comparativo sobre os custos de tratamento entre a prototerapia e a IMRT, por ser a técnica com fotões com maior valor/fração. Este estudo concluiu que os valores por fração em prototerapia são de 1025 euros e em IMRT de 425 euros, o que implica que um tratamento de prototerapia com 25 frações custe 25 625 euros em relação a 10 625 euros, que é o custo de um tratamento com 25 frações para IMRT. Os mesmos autores referem que para justificar o investimento e a implementação de um serviço de prototerapia deve-se ter em consideração o tempo de vida útil do equipamento, que consideram ser de 30 anos. Devem também ser consideradas no investimento as despesas com transportes e alojamentos dos doentes, dado que um investimento desta dimensão tem que ser obrigatoriamente planeado a nível nacional.

Uma vez que não existem muitos estudos de viabilidade deste tipo de infraestruturas, considera-se como exemplo o caso específico da Holanda. Segundo o Health Council of The Netherlands (2009), para que um serviço de prototerapia fosse sustentável nesse país, teria que tratar, no mínimo, cerca de 960 doentes/ano, podendo evoluir progressivamente até um máximo de 4000 doentes/ano. Tomando em consideração os números apresentados pela totalidade dos centros de prototerapia a nível mundial seria dificilmente alcançável o número apresentado pelo documento holandês.

Quando se investe em prototerapia deve-se analisar os benefícios clínicos da prototerapia face a outras técnicas atuais (IMRT, Tomoterapia, IGRT), ou seja, se os benefícios são suficientes para justificar os seus elevados custos (Lundkvist et al., 2005).

Existem vários centros de prototerapia distribuídos a nível mundial, nomeadamente nos EUA e no Japão, que realizam terapia e investigação. Na Suíça, existe um único centro de prototerapia, que começou por realizar investigação, e há cerca de pouco mais de três anos realiza tratamentos ao melanoma intraocular e neoplasias pediátricas, desde o início de 2011 trata neoplasias de mama e de próstata (PSI, 2011). Devido ao reduzido número de

centros e de casos clínicos devem-se criar linhas de orientação para análise com base numa literatura existente em estudos realizados (Health Council of the Netherlands, 2009).

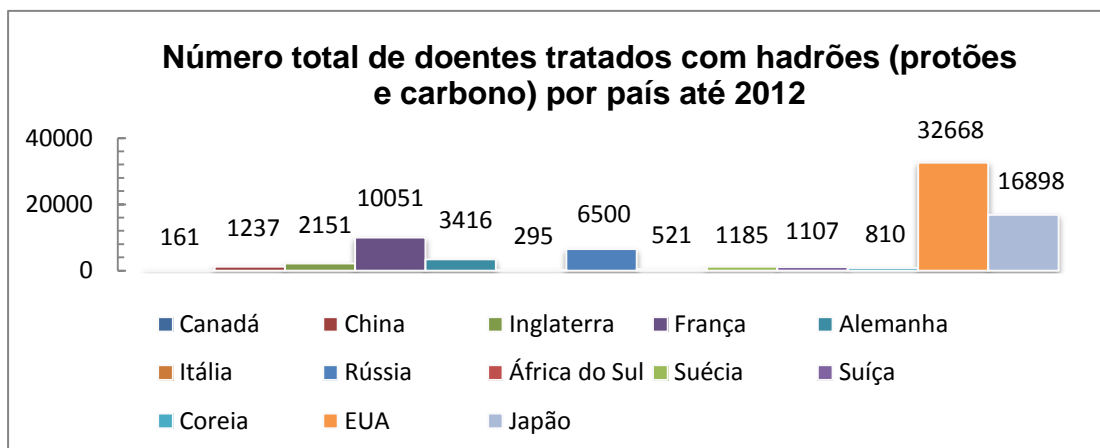


Figura 1.3 – Número de doentes tratados nos centros de radioterapia com protões e iões de carbono. Traduzido de: Particle Therapy Cooperative Group [PTCOG], (2012)

A figura 1.3 ilustra o número de doentes tratados por país desde o início da administração de hadrões em radioterapia. A informação demonstrada no gráfico totaliza os tratamentos realizados com protões e iões de carbono.

Existe sempre a possibilidade de aumentar o número de doentes tratados com protões se forem tratadas outras patologias para além daquelas que reconhecidamente beneficiam com esta técnica, melanoma intra-ocular, condrosarcoma da base do crânio e neoplasias pediátricas, meningioma, neurinoma do acústico e os casos de recidiva junto a órgãos de risco com elevada sensibilidade. Em qualquer outro caso, não existem ainda evidências científicas de que a prototerapia constitua uma mais valia em termos terapêuticos. Contudo estão atualmente a ser realizados diversos estudos clínicos para estudar o efeito da prototerapia no tratamento de outros tipos de tumores como é o caso de tumores de próstata, de mama, de pulmão, tumores de ORL, tumores hepatocelulares e tumores ginecológicos (Health Council of Netherlands, 2009; PSI, 2011).

Segundo a HemOnc Today (2008b), o investimento em prototerapia não tem como finalidade abdicar da terapia com fotões, mas constituir uma modalidade de tratamento alternativa, uma vez que é reconhecidamente uma mais valia na terapia de alguns tipos de tumores, devendo-se no entanto incentivar um ambiente de pesquisa em torno do tratamento de doentes e do desenvolvimento do método.

É possível que o tratamento com protões seja gradual até ser implementado, uma vez que segundo HemOnc Today (2008a) e Glimelius et al. (2005), a terapia com feixes de

protões, sendo inicialmente dispendiosa, conduz a ganhos terapêuticos, que podem implicar, no geral, numa redução de custos nos tratamentos.

DeLaney & Kooy (2008) mencionam que devem ser considerados os melhores resultados clínicos face à terapia com fotões para que se justifique os elevados custos no investimento em prototerapia. O ponto de referência para a implementação da prototerapia deve ser a IMRT, devendo-se utilizar o mesmo tipo de técnica como é o caso de Intensidade Modulada com Protões [IMPT] (Seco, 2009; Zhang et al., 2010 & van de Water et al., 2011).

1.3. Recomendações para um Serviço de Radioterapia

1.3.1.Recomendações Nacionais

A radioterapia tem um importante papel no tratamento do cancro, devendo existir equidade no acesso a todos os doentes, de modo a que seja prestado um serviço de qualidade, considerando o cumprimento dos tempos de espera adequados entre as terapêuticas (Ministério da Saúde, ACS & CNDO, 2007; Reis, 2008).

O Ministério da Saúde, ACS e CNDO (2007) e Reis (2008) mencionam que, segundo as normas europeias devem existir entre cinco a seis aceleradores lineares por milhão de habitantes.

Segundo o Ministério da Saúde, ACS e CNDO (2007), no desenvolvimento estratégico da Radioterapia deve ser considerado um modelo misto, com base na coexistência de dois tipos de serviços:

- Centros de referência, devem ser exemplos ao nível da existência de recursos tecnológicos e de recursos humanos especializados. Devendo desenvolver atividades de formação e de investigação, tendo sempre presente a necessidade de desenvolvimento e de coesão entre equipas multidisciplinares, para garantir o tratamento de todo o tipo de tumores, incluindo neoplasias raras e pediátricas;
- Centros de menor dimensão, devendo estar distribuídos pelo país, coabitando e interligando-se com os centros de referência. Estes deverão receber apoio ao nível de formação e de partilha de protocolos clínicos, possibilitando igualmente a rotatividade de profissionais entre centros para desta forma possibilitar a formação profissional com um objetivo comum, administrar o melhor tratamento possível ao doente.

Reis (2008) e Barros (2010) referem que a existência de uma gestão operacional dos serviços de saúde torna-se cada vez mais uma necessidade incontornável, devido ao aumento do número de doentes oncológicos e das exigências terapêuticas, nomeadamente à resposta em tempo útil à doença. Os recursos disponíveis, tanto a nível tecnológico como a nível humano determinam a capacidade de resposta do sistema.

Segundo a Direção Geral da Saúde [DGS] (2002), relativamente à Rede de Referência Hospitalar, para manter os serviços de radioterapia, sugeriu-se uma formação de centros de média dimensão, para que se consiga complementar os serviços existentes. Os serviços de referência deverão passar por modificações para que consigam oferecer terapêuticas diferenciadas, investigação e formação de profissionais.

De acordo com Reis (2008), os centros de média dimensão devem incluir dois aceleradores lineares, uma tomografia computadorizada [TC], um sistema de planeamento computadorizado com rede informática entre os equipamentos, com uma equipa multidisciplinar, que inclua entre três a cinco radioterapeutas, três a quatro físicos e dez técnicos de radioterapia.

De acordo com o documento Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas [PNPCDO] do Ministério da Saúde, ACS e CNDO (2007), um modelo misto, como referido anteriormente, será o mais adequado, permitindo acompanhar a evolução tecnológica e clínica da Radioterapia e simultaneamente obter vantagem duma prestação de cuidados de proximidade com a comunidade.

1.3.1.1.Plano Oncológico Nacional

O Plano Oncológico Nacional foi criado em 1990 com o objetivo de analisar a situação oncológica e implementar estratégias que permitam obter uma maior qualidade e equidade nos cuidados oncológicos tanto na prevenção e deteção da doença como no seu tratamento. Desde 1990, têm sido criados diversos planos oncológicos que permitem atualizar as estratégias a implementar para reduzir a incidência e mortalidade por cancro.

O Plano Oncológico Nacional 2001-2005, publicado em Diário da República como Resolução do Conselho de Ministros n.º 129/2001, de 17 de Agosto, menciona quais os objetivos prioritários para esse período de vigência para se obter uma maior eficiência do sistema de saúde, para além da prevenção de cancro, uma melhoria no acesso e equidade aos cuidados de saúde e uma articulação entre os vários níveis de prestação de cuidados de saúde.

De acordo com o atual Plano Oncológico Nacional, os hospitais que tratem doentes do foro oncológico e não possuam radioterapia terão de estar articulados por protocolos, com um departamento, serviço ou unidade de Radioterapia instalada no setor público ou privado.

Para que os cuidados prestados em Radioterapia estejam em melhoria contínua, o Plano Oncológico Nacional estipulou alguns objetivos relevantes: 1) Atingir o rácio de um aparelho de irradiação para 200 000 habitantes ou para 350 doentes/ano, 2) proceder à instalação de novos departamentos, serviços ou unidades de radioterapia, públicos ou privados, devendo obedecer a critérios de epidemiologia oncológica e a padrões de

qualidade. Mantendo a multidisciplinaridade da radioterapia oncológica para se garantir a continuidade de cuidados ao doente oncológico.

1.3.2. Recomendações Internacionais

De acordo com o Scottish Intercollegiate Guidelines Network citado por Reis (2008), as recomendações internacionais estimam que a duração de um tratamento de radioterapia conformacional seja em média quinze minutos, com dois a três minutos de irradiação e o tempo restante dedicado ao posicionamento de localização anatómica a irradiar, tomando sempre em consideração a variável humana, pois este influencia o tempo de duração do tratamento.

Os mesmos autores referem que um serviço de radioterapia pode tratar diariamente 40 a 60 doentes por equipamento, considerando a complexidade da técnica utilizada. Os serviços de radioterapia devem funcionar em média por períodos de 7 a 8 horas diárias, podendo atingir em casos excepcionais, 10 a 12 horas, de forma a responder à necessidade de diminuição de eventuais listas de espera. Não deve deixar de ser considerado o número de paragens imprevistas, associadas à computadorização e à administração de tratamento com tecnologias complexas. Quanto mais utilizados forem os equipamentos, mais precocemente é feita a sua substituição (Delaney et al., 2005; Cotter & Parsai, 2008).

As recomendações internacionais consideram que um serviço de radioterapia deve possuir quatro técnicos de radioterapia por acelerador linear, dois técnicos responsáveis pelo posicionamento do doente e do controlo do tratamento, um terceiro para proceder à verificação das rotinas da terapia, inserção de dados e documentação necessária e por último, um técnico para orientar o fluxo diário de tratamentos, estando subentendido a rotatividade entre os mesmos, estipulada de acordo com o serviço. É muito importante que a administração de um tratamento de radioterapia não deva ser realizada por um só técnico por razões óbvias de segurança (Cotter & Parsai, 2008).

A InterSociety Council for Radiation Oncology, citada por Reis (2008), publica normas e valores que considera como requisitos mínimos para o número de profissionais num serviço de radioterapia, apresentando um período de funcionamento de 8 horas diárias.

Tabela 1.1: Recursos Humanos para um serviço de Radioterapia. Traduzido de: InterSociety Council for Radiation Oncology citado por Reis, 2008.

Cargo	Recomendação
Diretor	1/ serviço
Radioterapeutas	1/200-250 doentes/ano (nunca mais de 25-30 doentes em tratamento/médico)
Físicos	1/400 doentes/ano

Técnicos de Radioterapia:	
Técnicos para dosimetria	1/300 doentes/ano
Técnicos para terapêutica	2/unidade (até 25 doentes/dia) 4/unidade (até 50 doentes/dia)
Técnicos para simulador/TC	2/500 doentes simulados/ano
Coordenador	1/ serviço
Enfermeiros	1/300 doentes/ano
Auxiliares de ação médica	1/300-400 doentes/ano
Profissionais de manutenção	1/2 unidades (se equipamentos mantidos internamente)

Sendo estes os requisitos mínimos, não estão contemplados, nem em termos de recursos humanos nem de carga horária, atividades de investigação e de formação.

O documento cita, também, a utilidade de outros grupos profissionais colaborarem no apoio ao doente durante o tratamento num serviço de radioterapia, nomeadamente assistentes sociais, dietistas e fisioterapeutas, não sendo apresentados números, uma vez que a grande maioria dos centros de radioterapia não possui este tipo de profissionais.

Para considerar uma avaliação global de desempenho, tendo como objetivo a garantia de bom funcionamento do serviço de radioterapia, os valores de referência para oito horas diárias aumentaram 50%, de forma a que se consiga extrapolar para um período de funcionamento de doze horas, englobando todos os elementos da equipa multidisciplinar.

Segundo Barros (2010), os requisitos mínimos de recursos humanos num serviço de radioterapia dependem, essencialmente, do número de doentes tratados anualmente, dos programas de ensino e investigação adotados e da complexidade e sofisticação dos tratamentos realizados. Devido à crescente complexidade e sofisticação dos tratamentos oferecidos, como IMRT, tomoterapia, braquiterapia, radiocirurgia estereotáxica, entre outros, procedimentos inerentes para o controlo e garantia de qualidade, bem como aos equipamentos de imagem adaptados para o LINAC (cone-beam TC e/ou electronic portal image device [EPID]), o número de profissionais, das diferentes áreas mencionadas, necessários para o funcionamento de um serviço de radioterapia está continuamente a aumentar.

Um problema semelhante se coloca relativamente ao número de técnicos dosimetristas, podendo o número destes, variar de serviço para serviço em função das suas actividades, como planeamento do tratamento e de testes de CQ (controlo de qualidade).

1.4. Prototerapia

Ainda que a evolução tecnológica dos LINAC, assim como do crescente número de técnicas de tratamento a eles associadas, seja contínua e acelerada, estes continuam, a

administrar fótons ou elétrons. Em determinadas circunstâncias, como em neoplasias radioresistentes, que devem ser irradiados com doses elevadas, os fótons ou elétrons parecem ser uma problemática, devido ao comportamento dos feixes, no qual a dose administrada diminui em profundidade.

A utilização de feixes de hádrons, devido às suas propriedades físicas e ao seu comportamento, surgem como uma mais valia significativa no tratamento de alguns tipos de tumores, como é o caso de tumores pediátricos e de tumores localizados junto de estruturas críticas (Wieszczycka & Scharf, 2001; Levin et al., 2005; DeLaney & Kooy, 2008; McDonald & Fitzek, 2010).

Em relação ao tratamento no LINAC convencional, a mais valia centra-se na acrescida capacidade em diminuir a dose depositada em órgãos de risco ou em tecidos previamente irradiados; diminuir, ou mesmo eliminar, radiação para além dos limites do volume-alvo, em diminuir a dose depositada no doente desde a emissão do feixe até atingir o volume-alvo, em maximizar a razão - dose depositada no volume-alvo versus dose depositada no doente (Schlegel, 2005; Health Council of Netherlands, 2009; Proton Therapy Center of Switzerland [PTCS], 2011; United Healthcare, 2011). Com as vantagens referidas, é de destacar o tratamento com prototerapia, por ser o tema deste trabalho e também porque, de entre os tratamentos com hádrons foram realizados mais estudos clínicos sobre a prototerapia.

O conceito de partículas carregadas surgiu no início do séc. XX, por volta de 1919, ano em que Ernest Rutherford descobriu a existência de prótons. Em 1929, surgiu o termo de prototerapia, mas foi Ernest Lawrence que pensou como o feixe de prótons poderia ser produzido. Robert Wilson, em 1946, considerou os prótons e os iões carregados possíveis de serem utilizados como terapêutica oncológica. A ideia de Wilson surgiu-lhe em virtude da elevada massa relativa (comparando com o elétron) dos prótons. Desta forma e uma vez acelerados, ao penetrarem no tecido irão sofrer uma reduzida dispersão lateral e o seu alcance em profundidade irá obviamente depender da energia de incidência. Por norma, essas energias elevadas, devido à trajetória dos prótons, não deverão ser aplicadas devido à dispersão lateral do feixe, pois, quanto maior a energia aplicada maior a dispersão lateral do feixe, o que faz com que não se consiga quantificar corretamente essa dose depositada (Wieszczycka & Scharf, 2001; Levin et al., 2005; Slater, 2006).

No início da trajetória, os prótons deverão depositar uma reduzida energia. Contudo à medida que esta for diminuindo, irá atingir um valor limiar abaixo do qual as perdas se tornam rápidas e em que os prótons deverão atingir uma situação de repouso, significando que poucos prótons deverão penetrar além dessa profundidade. A zona de maior deposição de dose, por norma bastante estreita, com crescimento muito rápido e sobretudo com um decréscimo abrupto, é denominada por pico de Bragg.

Os primeiros tratamentos só viriam a ser efetuados, recorrendo à utilização de partículas de investigação em física, em 1954 em Berkeley Radiation Laboratory e em 1957 em Uppsala (Wieszczycka & Scharf, 2001; Levin et al., 2005; Slater, 2006; DeLaney & Kooy, 2008; McDonald & Fitzek, 2010).

O primeiro tratamento com prototerapia ocorreu em 1990 em Loma Linda, nos EUA. Desde 2001, foram aparecendo diversos centros de prototerapia noutros pontos do mundo, além dos EUA e da Suécia, nomeadamente Japão, China, Alemanha, Coreia do Sul, Polónia, França, Suíça e Itália (PTCS, 2011).

Na aplicação clínica, utilizam-se protões com diferentes energias para variar as profundidades dos picos de Bragg, cujo objetivo é obter uma zona plana e irradiar toda a extensão do volume-alvo. Essa zona plana denomina-se Spread-Out Bragg Peak [SOBP], descrito na figura 1.4, obtendo-se a variação da profundidade do pico de Bragg através do varrimento de feixe em energia, o que resulta na totalidade do volume-alvo a ser irradiado.

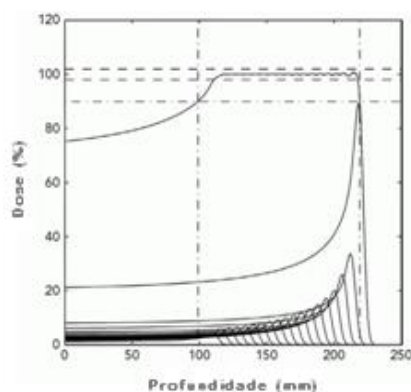


Figura 1.4 - Picos de Bragg individuais de acordo com a dose em profundidade. Traduzido de: Delaney e Kooy, 2008.

Esses picos produzem um SOBP cuja distribuição de dose é caracterizada por uma zona de entrada que acumula dose até à zona em que esta é aproximadamente próxima da região de dose máxima (as linhas horizontais indicam 98 a 100% de intervalo), seguida por um rápido *fall-off* na região distal. As linhas verticais definem a posição da faixa distal e faixa proximal, é definido pelo valor de 90% na faixa distal e 90% da faixa proximal, este intervalo define a modulação da profundidade (Wieszczycka & Scharf, 2001; Levin et al., 2005; Slater, 2006; DeLaney & Kooy, 2008; McDonald & Fitzek, 2010).

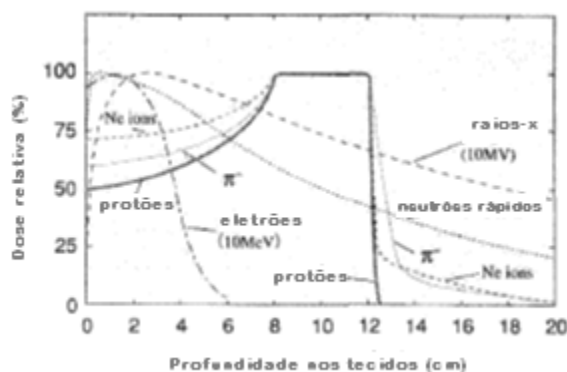


Figura 1.5 - Distribuição de dose em profundidade com as diferentes partículas utilizadas na terapêutica. Traduzido de: Wieszczycka e Scharf, 2001.

Segundo os autores anteriores, comparando o perfil de dose do feixe de prótons com o feixe de fótons, torna-se evidente a região proximal do SOBP, ou seja, no momento em que a dose do feixe de fótons atravessa o volume-alvo ocorre um declive acentuado. A deposição máxima do feixe de prótons ocorre a uma maior profundidade, a partir da qual se verifica um *fall-off* distal acentuado, o que permite administrar doses mais baixas nos tecidos são circundantes.

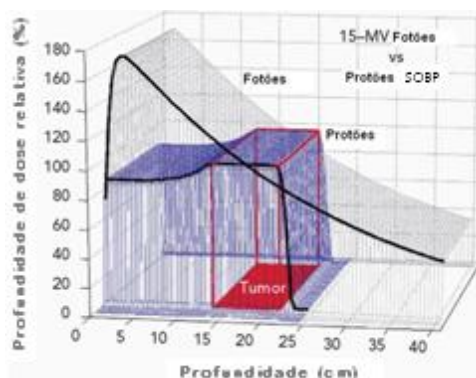


Figura 1.6 - Comparação de distribuição de dose de acordo com a profundidade utilizando fótons de 15 MV e SOBP de prótons no tumor. Traduzido de: Delaney e Kooy, 2008.

Quanto maior a tolerância do doente ao tratamento, maior pode ser a dose administrada no volume-alvo. No entanto, existe uma razão diretamente proporcional entre a probabilidade de controlo tumoral e a probabilidade de complicações nos tecidos normais circundantes, resultando numa maior dose administrada no volume-alvo (maior controlo tumoral) seja acompanhada por um aumento de complicações nos tecidos normais circundantes. Uma menor exposição à radiação nos tecidos normais circundantes está em conformidade com a base de segurança de administração de radiação, respeitando o Princípio *As Low As Reasonably Achievable* [ALARA] (DeLaney & Kooy, 2008; Bortolini et al., 2009).

A aplicação do feixe de prótons no volume-alvo é realizada por meio de dois métodos, o método passivo ou dispersão e o método ativo de *pencil-beam* ou varrimento. O método passivo é constituído por dois tipos de dispersores, um dispersor primário que permite alterar as energias e um dispersor secundário para uniformização da distribuição de dose. Este método apresenta modificadores específicos para cada doente, os quais ficam radioativos (DeLaney & Kooy, 2008; Health Council of the Netherlands, 2009; McDonald & Fitzek, 2010). A utilização destes dispersores provoca uma redução na energia máxima, reduzindo a conformação de dose consoante a profundidade do volume-alvo, o que pode complicar a sua utilização em IMPT. A maior problemática pode ser relativamente à produção de neutrões secundários, resultantes da interação dos prótons e dos modificadores radioativos, o que torna inevitável a exposição dos tecidos sãos circundantes, podendo manifestar-se em segundas malignidades (Hall, 2006; Jarlskog & Paganetti, 2008; Shin et al., 2009; Athal & Paganetti, 2009; Newhauser et al., 2009).

O método ativo permite efetuar um varrimento do volume-alvo, desde a camada mais distal até à camada proximal, através da deflexão magnética do feixe, sendo ajustada a energia à medida que o feixe é produzido (DeLaney & Kooy, 2008; Health Council of the Netherlands, 2009; McDonald & Fitzek, 2010). O método ativo é um sistema mais complexo, utilizado, sobretudo, em IMPT. Contudo, não consegue detetar corretamente a dimensão do volume-alvo em tratamentos influenciados pelo movimento interno dos órgãos.

A enorme preocupação em prototerapia é o desenvolvimento de segundas malignidades em idades jovens. O método ativo consegue reduzir o risco de desenvolver um cancro secundário devido ao varrimento efetuado no volume-alvo, evitando a irradiação de tecidos sãos circundantes (Hall, 2006; Stolarczyk, Cywicka-Jakiel, Horwacik, Olko, Swakon & Waligorski, 2011).

A aplicabilidade dos prótons deve ser semelhante às técnicas atuais. Pelo que a hipótese de ser utilizado IMPT em comparação com a atual IMRT, possibilita a administração de dose conformacional ao volume-alvo. Contudo, a IMPT está sujeita a algumas incertezas, nomeadamente, em relação às unidades de Hounsfield da TC, relativamente a artefactos e alterações anatómicas do doente, como movimento respiratório. Relativamente ao cancro de pulmão, cujo tratamento é influenciado pelos movimentos respiratórios do doente, as incertezas na distribuição de dose poderão ser superiores, caso o movimento dos órgãos e possíveis “deformações” não forem corretamente detetadas na TC, podendo comprometer todo o tratamento (Health Council of the Netherlands, 2009; Zhang et al., 2010; van de Water et al., 2011).

A prototerapia deve ser envolvida num ambiente de investigação clínica e tecnológica. Considerando este requisito como um critério de sucesso relativamente ao desenvolvimento,

à aplicação de técnicas de tratamento com feixe de protões, à segurança na orientação e à administração do tratamento (Health Council of the Netherlands, 2009).

Em suma, de acordo com os autores anteriores, para que se consiga administrar um tratamento otimizado, deve-se considerar a precisão do feixe de protões nos tecidos, para que se possa obter a integração dos valores relativos de dose a partir das imagens de TC. A informação da densidade eletrónica dos tecidos, possibilita conhecer a trajetória do feixe de protões, o que permite calcular a dispersão lateral do feixe e a produção de neutrões secundários.

1.4.1. Instalações para um Serviço de Prototerapia

A implementação da prototerapia deve-se, segundo DeLaney e Kooy (2008), ao fato de ser considerado na elaboração de orçamentos e de cronogramas da instalação, não só os custos com o vasto conjunto de equipamentos sofisticados, mas também com a formação altamente especializada de uma equipa de profissionais de saúde, que incluam médicos, físicos e técnicos de radioterapia.

Wieszczycka e Scharf (2001) mencionam que no momento de conceção de um serviço de prototerapia se deve otimizar a mais valia que a técnica irá proporcionar, nomeadamente, no tratamento do maior número possível de tumores. As instituições devem ser concebidas de modo a otimizar o fluxo de doentes, sempre zelando pela sua segurança, incluindo, a sua segurança biológica, pelo que é fundamental a existência de um sistema de controlo dosimétrico preciso e independente. Por último, deve existir a possibilidade de administrar um campo de tratamento, de qualquer ângulo em torno do isocentro (existência de gantry), o que aumenta substancialmente o número de potenciais casos para tratamento. Segundo os mesmo autores, um serviço deste tipo deve ter um programa de manutenção altamente sofisticado, de forma a permitir detetar precocemente qualquer falha nos equipamentos e possuir sistemas de controlo e de alerta que realizem regularmente auto-diagnósticos de qualquer problema no sistema ou no equipamento.

Um centro de prototerapia deve ter equipado múltiplas salas de tratamento (bunker) por cada acelerador de protões que possuam. Como o feixe de radiação em questão, um feixe de partículas com carga elétrica positiva, facilmente é defletido por aplicação de campos magnéticos e direcionado para as diferentes salas de tratamento. Esta necessidade deve-se a parte substancial do tempo de um tratamento ser passado a preparar o doente na sala de tratamento e só uma pequena parte a irradiar o doente. A existência de múltiplas salas de tratamento permite a preparação de vários doentes em simultâneo, rentabilizando o tempo de utilização de cada acelerador.

Um exemplo de uma solução deste tipo é o projeto proposto pelo Health Council of the Netherlands (2009), nele existe um único ciclotrão, que produz e acelera feixes de prótons, com complexos sistemas de direcção de feixes e três salas de tratamento, uma delas com uma gantry fixa e as restantes duas com gantry's rotacionais.

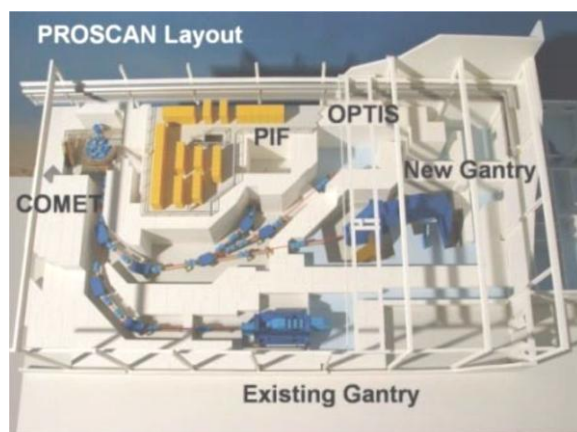


Figura 1.7 – Um projeto de um serviço de prototerapia baseado no Paul Scherrer Institute, o COMET é o ciclotrão, existem três salas de tratamento, sendo OPTIS, a sala com gantry fixa e as duas restantes, com gantry rotacional. Fonte: Health Council of The Netherlands, 2009.

É frequente na grande maioria dos centros de prototerapia coexistirem duas opções de gantry. Uma gantry fixa/horizantal com a qual se trata, sobretudo, neoplasias oculares e uma gantry rotacional que trata maioritariamente outras localizações tumorais, que exijam tratamentos com feixes multidireccionais coplanares ou não (DeLaney & Kooy, 2008; Health Council of the Netherlands, 2009).

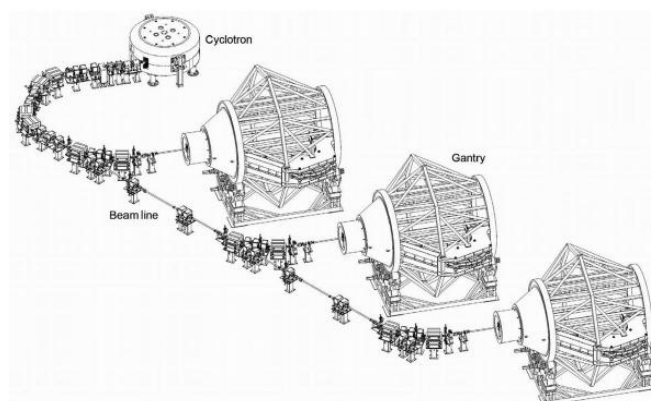


Figura 1.8 – Funcionamento do ciclotrão com o sistema de feixe linear de transporte de prótons. Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

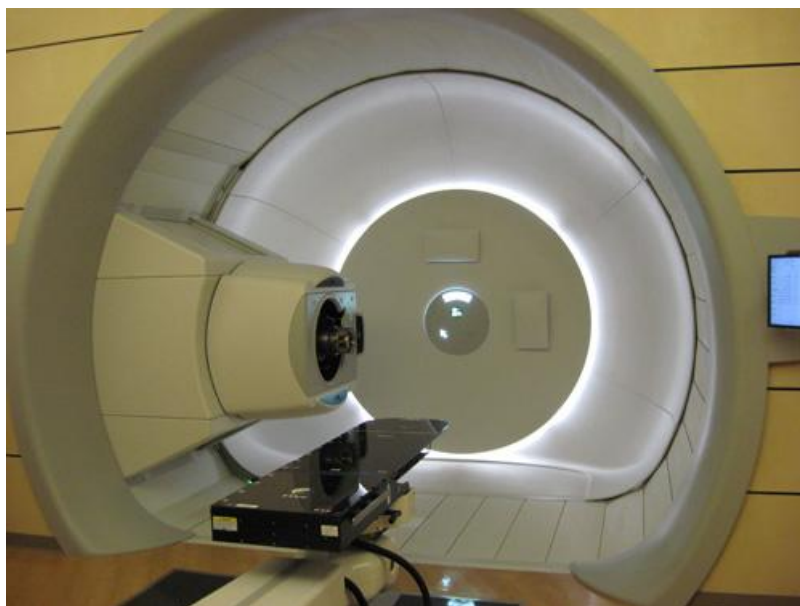


Figura 1.9 – Exemplo de uma sala de tratamento. Fonte: ProCure, 2012

Segundo DeLaney e Kooy (2008), as instalações de serviços para tratamento com partículas carregadas existentes devem obedecer a um de três paradigmas: (a) são parte integrante de um laboratório de investigação, (b) são estruturas perfeitamente independentes, ou (c) são parte integrante de hospitais, sendo por norma estruturas concebidas com a filosofia de partilha de recursos que funcionam em paralelo com as restantes valências dos serviços de radioterapia.



Figura 1.10 – Sala com sincrotrão. Fonte: Delaney e Kooy, 2008

Segundo Seco (2009), o enorme desafio de engenharia será desenvolver um acelerador suficientemente compacto para conseguir adaptar-se aos tipos de sala de tratamento existentes na radioterapia.

De acordo com a literatura consultada, é importante considerar diversos fatores relacionados com o investimento num centro de tratamento com protões, nomeadamente o custo por tratamento, considerando sempre os recursos materiais, humanos e temporários, o montante necessário para montar o equipamento, incluindo a sua manutenção e a contínua formação de profissionais. Pelo que, considera-se difícil proceder a uma correta comparação fiável de custos por tratamento desta terapêutica com as terapêuticas de radioterapia convencionais.

A grande justificação para a implementação desta terapêutica deve-se a um comprovado aumento na sobrevivência e na qualidade de vida de doentes de determinadas patologias tratados com prototerapia nos centros atualmente existentes no mundo.

1.4.2. Países no Mundo que realizam Prototerapia

De acordo com Seco (2009), desde o início de tratamento com protões até ao ano de 2009 tinham sido tratados cerca de 40 mil doentes. Este número corresponde a uma pequena fração do número total dos doentes tratados mundialmente com radioterapia. A dificuldade de implementação de um serviço com prototerapia prende-se essencialmente a questões económico-financeiras, por essa razão há um reduzido número de doentes tratados com prototerapia relativamente à radioterapia convencional.

Voiland (2008) e United Healthcare (2011) sugerem que para países que estejam a pensar instalar a técnica, poderia existir um investimento por parte de uma empresa privada juntamente com os centros de referência de radioterapia para realizarem o planeamento, instalação e execução das estruturas de um serviço de prototerapia, com fins terapêuticos, para que certos tipos de neoplasias pudessem beneficiar do tratamento. Se tal fosse possível, cerca de 25% dos doentes oncológicos iriam beneficiar com a existência do serviço de prototerapia.

O Health Council of the Netherlands (2009) mostra as localizações dos centros de prototerapia existentes e planeados a nível mundial. Em 2009, existiam treze centros operacionais no continente europeu, que já tinham tratado 15 mil doentes. De acordo com o mesmo autor, metade desses centros são adequados para tratar somente neoplasias oculares, devido ao facto dos aceleradores lineares possuírem reduzida capacidade em acelerar feixes de protões (60-72 MeV de energia final máxima). Estes centros estão localizados em Berlim, Clatterbridge, Catania e Nice. O centro de prototerapia de Nice é totalmente dedicado ao tratamento clínico, enquanto os restantes contemplam a vertente de investigação.

Os outros quatro centros estão localizados em Orsay, França, Uppsala (Suécia), Heidelberg (Alemanha) e Villigen (Suíça), este último, conhecido como Paul Scherrer

Institute. Estes centros apresentam aceleradores que permitem acelerar prótons até energias de 180-250 MeV. O centro de Heidelberg, na Alemanha, pode considerar-se como o centro tecnologicamente mais evoluído a nível mundial, além da prototerapia possui ainda a capacidade de efetuar tratamentos com iões pesados, nomeadamente iões de carbono. É uma clínica universitária que além da componente terapêutica tem em simultâneo uma forte componente de investigação.

Na figura 1.11, estão representados os centros de prototerapia bem como os planeados para posterior construção.

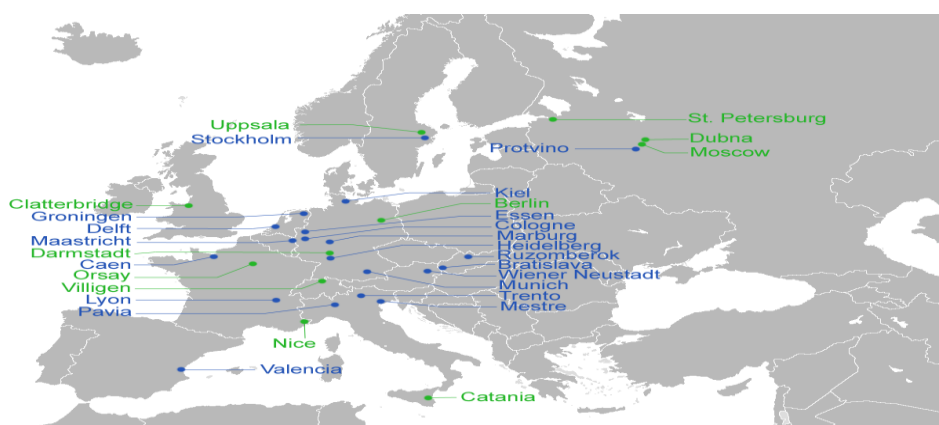


Figura 1.11 - Centros de Prototerapia existentes na Europa, assinalado a verde estão os centros operacionais e a azul os planeados para a sua instalação. Fonte: Health Council of the Netherlands, 2009.

Em 2009, planeou-se instalar centros de prototerapia em Essen e Munique na Alemanha e Trento e Mestre em Itália, enquanto os centros de Pavia, Lyon, Caen, Viena e Kiel iriam também realizar tratamentos com iões de carbono. Segundo a tabela 1.2., os centros planeados ainda não estão a funcionar, exceto o centro de Heidelberg, o centro de Essen que abriu em 2010 e o centro de Munique que abriu em 2009 (PTCOG, 2012).

Se a existência desses centros fosse concretizada, como previsto em 2009, a capacidade em tratar os doentes oncológicos aumentaria para o dobro. Considerando como referência 4000 doentes/ano tratados com prototerapia, passariam a ser tratados cerca de 80.000 doentes mundialmente, considerando o valor existente de 40.000 doentes tratados.

De acordo com os mesmos autores e o PTCS (2011), foram tratados, mundialmente, com partículas carregadas entre 50 a 55 mil doentes oncológicos nos 28 centros de tratamento existentes.

NCC, Kashiwa	JP	235 MeV	1998	C
Dubna	RUS	200 MeV	1999	I
HIBMC, Hyogo	JP	230 MeV	2001	I
PMRC, Tsukuba	JP	250 MeV	2001	C
NPTC, MGH, Boston	EUA	235 MeV	2001	C
Catania	ITA	60 MeV	2002	I
Shizuoka	JP	235 MeV	2003	I
MPRI, Bloomington	EUA	200 MeV	2004	C
Wanjie	CHN	230 MeV	2004	C
MD Anderson Houston	EUA	250 MeV	2006	C
FPTI, Jacksonville	EUA	230 MeV	2006	C
NCC, Ilsan	COR	230 MeV	2007	C
Koryama City	JP	235 MeV	2008	C
ProCure, Oklahoma City	EUA	230 MeV	2009	C
RPTC, Munique	ALE	250 MeV	2009	C
HIT, Heidelberg	ALE	250 MeV	2009	I
UPenn, Filadélfia	EUA	230 MeV	2010	C
WarrenVille	EUA	230 MeV	2010	I
WPE, Essen	ALE	230 MeV	2010	C
CPO, Orsay	FRA	230 MeV	2010	I
HUPBTC, Hampton	EUA	230 MeV	2010	C
Pequim	CHN	230 MeV	2010	C
Cracóvia	POL	60 MeV	2011	C
Ibusuki	JP	250 MeV	2011	C
Pavia	ITA	250 MeV	2011	I
ProCure	EUA	230 MeV	2012*	I

37 Centros/ 14Países

*C: Prioridade na operacionalidade clínica com o objetivo de tratar mais de 3000 doentes por ano.

*I: Prioridade em investigação tendo uma capacidade limitada na terapêutica até 1200 doentes por ano.

* Centro de prototerapia abriu para investigação em Março de 2012

Em suma, verifica-se segundo o PTCS (2011) e o PTCOG (2012), que a distribuição geográfica dos centros de prototerapia a nível mundial está mais concentrada no Sudoeste asiático, nos EUA e nos países mais desenvolvidos da Europa. É importante referir a abertura de vários centros, nos últimos anos particularmente, em 2010 e 2011. Saliente-se o caso particular da abertura de um centro de prototerapia na Polónia. Este é sobretudo útil no tratamento de tumores oculares, uma vez que a energia do feixe de tratamento disponível é bastante baixa, na ordem dos 60 MeV.

1.4.3. Indicação de tratamento e seleção dos doentes para Prototerapia

De uma forma geral a prototerapia, tal como Wieszczycka e Scharf (2001) referem, tem que ser ponderada em função de vários fatores. Sendo o principal fator a eficiência terapêutica, seguida pela existência de diversos cancros com reduzida radiosensibilidade localizados junto de estruturas críticas circundantes, para as quais a sua irradiação pode comprometer o funcionamento dessas estruturas. Por outro lado e tal como já foi abordado, a razão custo-benefício é outro dos fatores a considerar.

Devido à consideração desses fatores, a terapia com protões pode ser considerada de eleição em diversas neoplasias, como referem DeLaney e Kooy (2008): 1) Neoplasias pediátricas; 2) Neoplasias do SNC; 3) Neoplasias oculares; 4) Neoplasias localizadas na base do crânio e coluna cervical; 5) Sarcomas; 6) Neoplasias de cabeça e pescoço. A possível generalização da prototerapia leva a que sejam também apresentados, como potenciais beneficiários do tratamento com protões: 7) Neoplasias de pulmão; 8) Neoplasias de próstata; 9) Neoplasias Gastrointestinais; 10) Neoplasias ginecológicas, especificamente carcinomas; 11) Neoplasias de mama e 12) Linfomas.

A prototerapia é comprovadamente uma mais valia terapêutica para melanomas intraoculares, neoplasia da base do crânio e da coluna cervical, neoplasias pediátricas, neoplasias de mama e neoplasias de próstata. Os casos de neoplasia de pulmão, sarcomas, neoplasias ginecológicas, neoplasias gastrointestinais e linfomas estão sujeitos a investigação clínica, de forma a se verificar a eficácia da prototerapia (Health Council of Netherlands, 2009; McDonald & Fitzek, 2010; United Healthcare, 2011).

Estudos preliminares descritos pelo Health Council of the Netherlands (2009), comparando terapêuticas entre protões e fotões, concluíram que os protões provocam uma menor toxicidade nos tecidos e redução dos efeitos secundários, o que pode contribuir para uma melhor qualidade de vida dos doentes oncológicos.

Registe-se que a prototerapia pode ainda ser a terapêutica de eleição em alguns casos muito particulares e que não envolvam necessariamente a doença oncológica. Por exemplo, segundo Vernimmen, Slaber, Wilson, Fredericks e Melvill (2005), as malformações arterio-venosas [MAV] localizadas em regiões do cérebro de difícil acesso, podem ser tratadas com radiocirurgia estereotáxica com protões, com comprovados resultados clínicos.

Relativamente às neoplasias consideradas de eleição para prototerapia, deve-se considerar o motivo pelo qual cada tipo de neoplasia em particular pode beneficiar com a prototerapia, segundo DeLaney e Kooy (2008) e o Health Council of the Netherlands (2009), descrevendo:

1. Neoplasias pediátricas: são considerados doentes pediátricos todos aqueles com idade inferior a 18 anos. Nestes doentes, em crescimento, a localização tumoral e principalmente o tipo de tecidos circundantes, são fatores de elevada preocupação, uma vez que a sua irradiação pode vir a impedir o normal desenvolvimento da criança ao nível cognitivo, motor e sensitivo. O avanço tecnológico nos equipamentos terapêuticos e nos métodos de aquisição de imagem e de tratamento permitiu um maior grau de certeza relativamente à zona (volume) de deposição de energia e também à localização do volume-alvo. A coincidência espacial e temporal destes dois volumes permitiu reduzir as margens aplicadas ao volume-alvo e assim reduzir, em volume e em dose, a irradiação de tecidos sãos. Tal situação é particularmente relevante em prototerapia, uma vez que potencia as suas características dosimétricas, resultantes da física deste tipo de feixes como explícito no capítulo anterior. A prototerapia promove uma diminuição dos efeitos secundários agudos, através da limitação de dose nos órgãos sãos circundantes.

Na figura 1.13, visualiza-se a comparação de um planeamento dosimétrico para irradiação crânio-espinal em decúbito ventral com feixes de prótons e com feixes de fótons. Comparando as curvas de isodose verifica-se que no planeamento com feixes de fótons a irradiação do volume-alvo implica a deposição de uma dose considerável em tecidos sãos circundantes, podendo afetar o normal desenvolvimento ósseo e das restantes estruturas, enquanto que no planeamento com prótons observa-se uma quase ausência de dose nos órgãos e tecidos anteriores aos corpos vertebrais, conseguindo tratar todo o volume-alvo sem provocar anomalias no crescimento da criança (Björk-Eriksson & Glimelius, 2005a; MacDonald *et al.*, 2011).

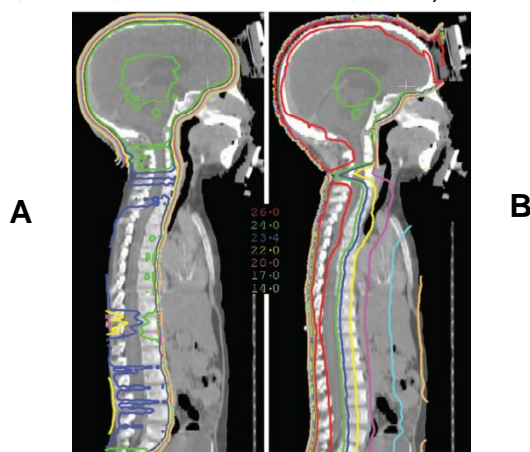


Figura 1.13 – Planeamento dosimétrico de uma irradiação crânio-espinal com prótons (A) e fótons (B). Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

2. Neoplasias do SNC: Um conjunto diverso de doentes com tumores malignos e benignos do SNC beneficiam com a prototerapia, comparativamente à terapia com fótons. A irradiação de tecidos sãos adjacentes pode provocar efeitos a longo prazo

devido à toxicidade neurológica. Tal conduz a um défice cognitivo, diminuindo a qualidade de vida dos doentes. A prototerapia possibilita a administração de uma maior dose de tratamento e em simultâneo diminuir a toxicidade neurológica a longo prazo.

Os tumores malignos com indicação para prototerapia são os gliomas de baixo grau e de elevado grau, ependimomas, tumor ectodérmico primitivo supratentorial [PNET] e tumores das células germinativas. Os tumores benignos que beneficiam com a prototerapia são as MAV, malformações vasculares, neuromas acústicos, adenomas da glândula pituitária e meningiomas. Como se pode visualizar na figura 1.14, o tratamento com protões permite salvaguardar tecidos normais, incluindo lobo temporal, hipófise, cóclea e sistema ótico, comparativamente ao tratamento com fotões.



Figura 1.14 – Planeamento do tratamento de um meningioma com protões. Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

3. Neoplasias oculares: Neste caso a grande vantagem da prototerapia é a possibilidade de proporcionar maior uniformidade na distribuição de dose administrada aos tumores malignos oculares. Isto permite uma considerável redução de dose fora do volume a tratar, promovendo um bom controlo local *versus* complicações. Os tumores com indicação para prototerapia são o melanoma uveal (com dimensões superiores a 2,5 mm), tumores que envolvam a mácula, disco ótico e pequenas extensões extraescleral e hemangioma da coróide. Deste modo, é possível irradiar tumores junto de estruturas críticas, como nervo ótico, mácula e globo ocular, poupando a acuidade visual do doente (Hamrouni et al., 2005, Christóvão & Campos, 2010; Stolarczyk et al., 2010). A figura 1.15 mostra o exemplo de histograma dose-volume [HDV] para um tratamento de neoplasia ocular com feixe de protões de IMPT e com feixe de fotões de IMRT, como se pode verificar no HDV, os órgãos de risco são consideravelmente salvaguardados com IMPT.

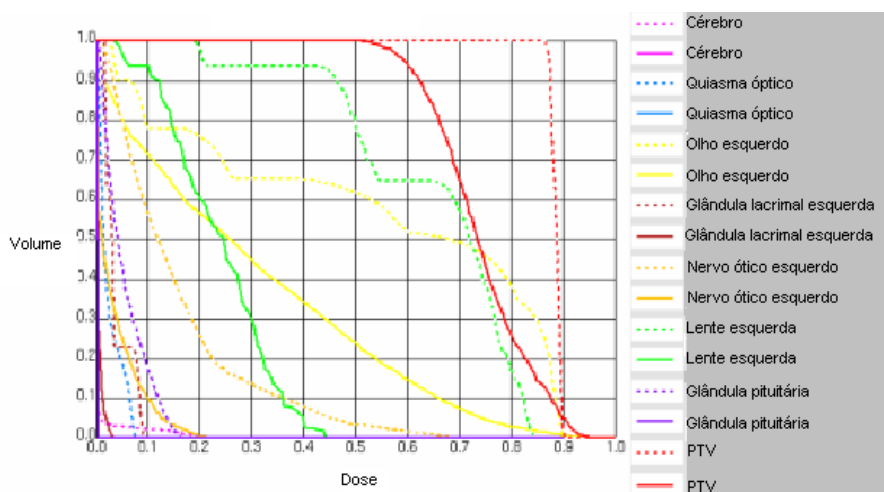


Figura 1.15 – Comparação do HDV de IMPT (linha sólida) e IMRT (linha tracejado) de um doente com neoplasia ocular. Traduzido de: The American Association of Physicists in Medicine [AAPM], 2010.

4. Neoplasias localizadas na base do crânio e coluna cervical: Devido ao formato anatómico da base do crânio, estas neoplasias podem ter um contorno muito irregular. Na maioria dos casos estão próximos de estruturas críticas como é o caso do tronco cerebral, nervos óticos e lobos temporais, no caso de tumores da coluna cervical, nomeadamente os cordomas, que estão invariavelmente próximos da espinal medula. Em muitos casos, estes doentes seguem diretamente para radioterapia. Contudo nos casos em que é possível a resseção tumoral por cirurgia, o prognóstico, pós-cirúrgico continua reservado, devido à presença de tumor residual. Os protocolos terapêuticos, por norma, contemplam a realização de radioterapia pós-cirurgia. Também nestes casos, a prototerapia é indicada, relativamente a qualquer outra técnica com fotões, pois permite administrar uma elevada dose, promovendo um bom controlo local com baixa toxicidade nos órgãos de risco, sendo considerado tratamento de eleição após resseção cirúrgica. Os tumores com forte indicação para prototerapia são os condrosarcomas e cordomas (Amichetti, Cianchetti, Amelio, Enrici & Minniti, 2009). A figura 1.16 exemplifica uma distribuição de dose num tratamento planeado com protões.

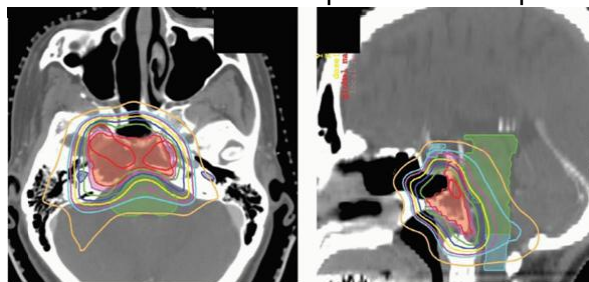


Figura 1.16 – Planeamento dosimétrico com feixes de protões para um tratamento de um condrosarcoma da base do crânio. Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

5. **Sarcomas:** O tratamento de sarcomas requer uma abordagem terapêutica multidisciplinar devido a uma série de fatores, nomeadamente à sua raridade, localização anatômica, tipo histológico, estadio da doença, entre outros. A radioterapia administrada pode ser neoadjuvante, adjuvante ou como terapêutica isolada. Dada a localização anatômica dos sarcomas e muitas vezes, também, da sua hiposensibilidade à radiação, a prototerapia torna-se vantajosa devido à sua capacidade de escalonamento de dose no volume-alvo, continuando a salvaguardar os tecidos são adjacentes.

Os sarcomas indicados para prototerapia são os condrosarcomas, cordomas, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitoma fibroso maligno do osso, tumores de células gigantes e fibrosarcomas. Relativamente aos restantes tipos histológicos, contínua em estudo a eficácia clínica da prototerapia. Segundo Ciernik *et al.* (2011), nestes casos a técnica de prototerapia com IMPT, cujos princípios básicos relativos à modulação são idênticos aos da IMRT, permite obter um enorme benefício para os órgãos de risco circundantes. Na figura 1.17 pode-se visualizar a distribuição de dose com feixes de fótons em IMRT (imagem A) e a distribuição de dose com feixe de prótons em IMPT (imagem B), neste último caso, o coração e pulmão são consideravelmente protegidos.

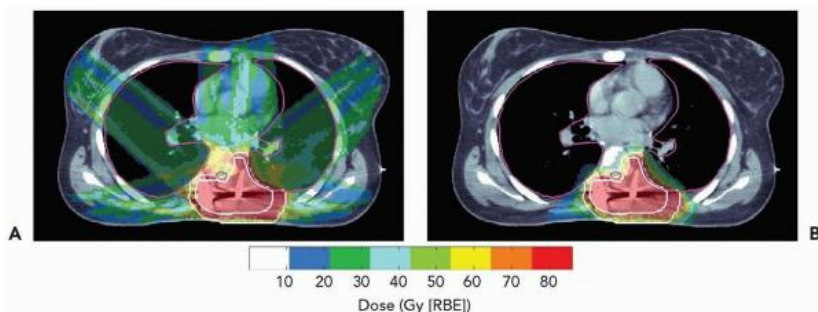


Figura 1.17 – Comparação de um planeamento dosimétrico de um sarcoma paraespinal pós-operatório com IMRT (A) e IMPT (B). Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

6. **Neoplasias de cabeça e pescoço:** O grande interesse da prototerapia no tratamento deste tipo de tumores deve-se, mais uma vez, à sua provável configuração irregular e à possibilidade de invasão de estruturas faciais adjacentes ou de outras, tais como, globos oculares, nervos óticos, quiasma e cérebro. Este tipo de tumores apresentam uma elevada radiorresistência, pelo que é necessário administrar doses elevadas para se obter um controlo local da doença e diminuir o elevado risco de recorrência local, com uma terapia localmente agressiva. As neoplasias que podem beneficiar com a prototerapia, são os carcinomas das células escamosas, carcinoma indiferenciado e adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico, estesioneurolblastoma e melanoma mucosal. Mais uma vez, a

prototerapia destaca-se nestes casos, por permitir uma maior preservação das estruturas em risco, administrando de forma precisa e segura doses elevadas ao volume-alvo, com menor toxicidade (Ask, Björk-Eriksson, Zackrisson, Blomquist & Glimelius, 2005; Athar & Paganetti, 2009). A figura 1.18 mostra um caso em que um planeamento com IMPT consegue salvaguardar a cavidade oral num carcinoma nasofaríngeo.

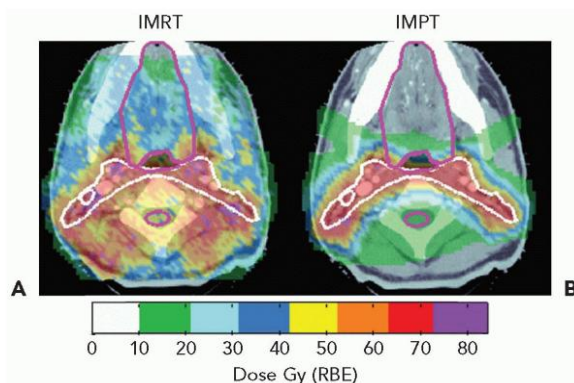


Figura 1.18 – Comparação de um planeamento dosimétrico de um carcinoma nasofaríngeo com IMRT (A) e IMPT (B). Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

7. Neoplasias de pulmão: As neoplasias de pulmão nomeadamente os carcinomas de não pequenas células, devido ao seu mau prognóstico, são considerados problemáticos relativamente à sua terapêutica. A terapêutica com fotões compreende técnicas de hiperfraccionamento, RT conformacional, IMRT e escalonamento de dose, todas elas com intenção de administrar doses elevadas para uma melhor controlo local da doença, mantendo as restrições de dose dos órgãos de risco circundantes, como o coração, pulmão contralateral, esófago e espinhal medula. Com a prototerapia, pode-se administrar doses mais elevadas e com precisão no volume-alvo, aumentando a eficácia do tratamento e melhorando o controlo local da doença. A prototerapia pode, atualmente, ser considerada a melhor opção para tumores com estadio até T2, encontrando-se em estudo o nível de eficácia para tumores localmente avançados (Hui *et al.*, 2008; Iwata *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2011).

8. Neoplasias de próstata: para além da técnica conformacional habitualmente utilizada, existem outras técnicas alternativas como a IMRT e a braquiterapia. A prototerapia possui a vantagem de permitir um escalonamento de dose administrada e aumentar a probabilidade de controlo local da doença, sem aumentar a morbilidade, nomeadamente ao nível intestinal e urinário. Permitindo ainda a redução do volume de tecidos pélvicos irradiados, salvaguardando também a cabeça dos fémures, os ilíacos e a sínfise púbica. Considera-se que o benefício do tratamento com protões será, sobretudo, ao nível da qualidade de vida dos doentes a longo prazo. Como se pode visualizar na

figura 1.19, em prototerapia as doses ficam confinadas à próstata, salvaguardando os órgãos circundantes (Vargas *et al.*, 2008; Schwarz *et al.*, 2011).

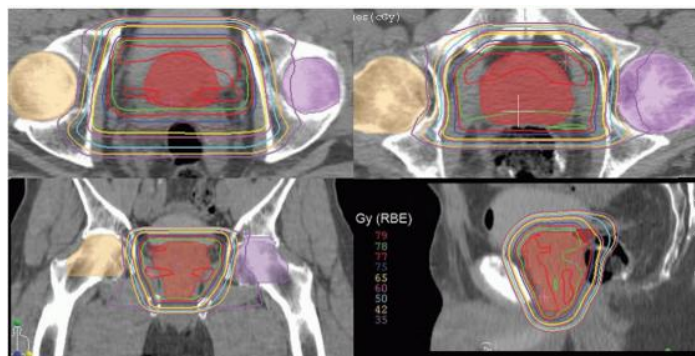


Figura 1.19- Planeamento dosimétrico no plano axial, sagital e coronal de um tratamento de próstata com protões. Fonte: Delaney e Kooy, 2008.

9. Neoplasias Gastrointestinais: A justificação para o uso de prototerapia prende-se com a limitação de dose no fígado, parênquima renal e tecidos intestinais adjacentes aos tumores gastrointestinais. Deste grupo de neoplasias fazem parte o carcinoma hepatocelular, neoplasia pancreática, neoplasia esofágica e neoplasia coloretal. Segundo o United Healthcare (2011), foi realizado um estudo no Japão, no qual foi administrado terapia com fotões combinada com prototerapia em tumores do esófago, concluíram que os resultados a longo prazo foram excelentes, contudo surgiram efeitos adversos ao nível da ulceração do esófago. Com a prototerapia obteve-se o controlo local da doença em alguns doentes com carcinoma hepatocelular, mesmo até em situações de progressão da doença, a prototerapia revelou bons resultados. De acordo com os autores anteriores ainda não é possível assumir apenas a prototerapia como tratamento de eleição, mas existem estudos que referem resultados benéficos, ao nível dos efeitos secundários relativamente à redução de dose nos tecidos normais (Sugaha *et al.*, 2010; Mizumoto *et al.*, 2012).

10. Neoplasias ginecológicas: Nestes casos a prototerapia pode ter um papel relevante sempre que não haja possibilidade em administrar braquiterapia, nos casos de metastização para os gânglios pélvicos e/ou lombo-aórticos. Nestas situações, dada a possibilidade de escalonamento de dose, a prototerapia consegue um melhor controlo local da doença relativamente à radioterapia com fotões.

11. Neoplasias de mama: Segundo Glimelius *et al.* (2005) e Lundkvist *et al.* (2005), na terapêutica de mama, a prototerapia traz vantagens sobretudo ao nível da redução de complicações tardias. As complicações pós-radioterapia, principalmente no caso de cancro na mama esquerda, são nomeadamente cardíacas, pulmonares e elevado risco de recidiva. A redução destas complicações tardias continua em estudo, sendo que os

resultados preliminares são animadores (Björk-Eriksson & Glimelius, 2005b; Ares et al., 2010; Brennan, 2011).

12. **Linfomas:** A terapêutica de linfomas é realizada de forma segura e eficaz com feixe de fótons, conseguindo-se um bom controlo da doença, por essa razão este tipo de tumores não são considerados prioritários no que respeita ao tratamento com prototerapia. Mais uma vez, pensa-se na possível redução de complicações tardias, por exemplo, em casos como o linfoma de Hodgkin, em que há envolvimento do mediastino, com possíveis complicações cardiopulmonares, a prototerapia pode oferecer melhores resultados terapêuticos (Hoppe et al., 2011). A figura 1.20 demonstra um planeamento dosimétrico para um tratamento de linfoma com feixe de protões, IMPT e radioterapia conformacional.

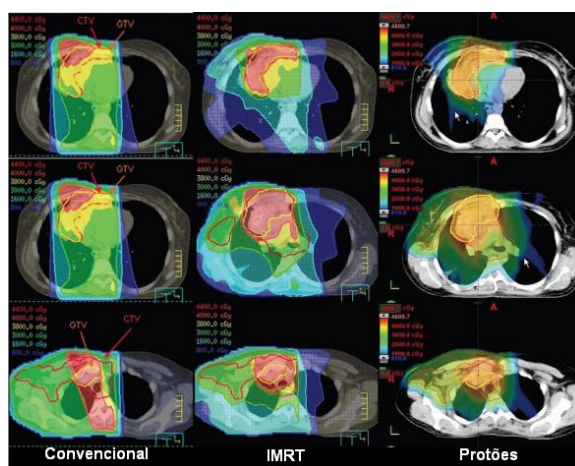


Figura 1.20 – Planeamento dosimétrico de um linfoma de Hodgkin com RT convencional, IMRT e Prototerapia. Fonte: DeLaney e Kooy, 2008.

Em síntese, verifica-se que as neoplasias tratadas com prototerapia em que se obtêm claramente melhores resultados quando comparado com outras técnicas são as neoplasias pediátricas, neoplasias do SNC, neoplasias oculares, sarcomas, neoplasias de cabeça e pescoço e neoplasias de mama. Relativamente às neoplasias de próstata e linfomas, a prototerapia pode trazer alguma vantagem em relação à redução de dose nas estruturas críticas, dado que em termos de controlo local da doença, a radioterapia utilizada com fótons apresenta o mesmo resultado que os protões. As neoplasias que estão em investigação clínica, já com resultados promissores, são as neoplasias de pulmão e gastrointestinais.

1.4.4. Sobrevida dos doentes tratados com Prototerapia

Newhauser et al. (2009), referem que as taxas de sobrevida e da qualidade de vida dos doentes oncológicos podem melhorar com alguns tratamentos com protões. O aumento da taxa de sobrevida deve-se ao facto da redução dos efeitos adversos a longo prazo, nomeadamente de extrema importância para os casos pediátricos em que não é desprezível

o risco de aparecimento de cancro secundário induzido. Sendo esse risco consideravelmente mais reduzido com a prototerapia face a um tratamento com IMRT. Para que se verifique a eficácia de uma nova terapêutica, os dados a avaliar devem ser relativos aos efeitos adversos do tratamento a longo prazo, à sobrevivência e qualidade de vida do doente.

De acordo com DeLaney e Kooy (2008), deve-se avaliar a eficácia da prototerapia, como uma das modalidades terapêuticas, tomando em consideração as restantes terapêuticas aplicadas ao doente, que podem interferir na taxa de sobrevida e assim interferir no resultado.

Segundo Hall (2006), a prototerapia tem levado à redução de cancro induzido por radiação em cerca de 1,5% dos doentes tratados e livre de doença após dez anos de tratamento.

- Isto é, sobretudo, relevante e notório em doentes pediátricos, segundo Levin et al. (2005) e Olsen et al. (2007), a prototerapia reduz a probabilidade de induzir um segundo cancro nos tecidos irradiados, o que permite, em termos gerais, taxas de sobrevida aos cinco e dez anos de cerca de 93% a 68%, respetivamente, em comparação com radioterapia conformacional em que a taxa de sobrevida aos cinco anos é de 77% (Wang et al., 2009). No caso particular, dos tumores malignos cerebrais, após radioterapia conformacional, a taxa de sobrevida para cinco anos é de 84%. No entanto, segundo Kirsch e Tarbell (2004), efetuou-se um estudo clínico no centro de prototerapia em Orsay, França, no qual trataram tumores cerebrais com prototerapia combinada com feixe de fotões obtendo-se um controlo local da doença ao fim de três anos de 92%. Semenova (2009) refere que para crianças diagnosticadas até aos dois anos a taxa de sobrevivência dos dois anos, após o tratamento, é de cerca de 39% (MacDonald et al., 2011);

- Segundo DeLaney e Kooy (2008) e Slater (2006), apenas 1% dos doentes com neoplasias de SNC tratados com prototerapia, apresentam efeitos adversos nos nervos cranianos e 2% a 5% dos doentes apresentam complicações nos tecidos normais. De acordo com DeLaney e Kooy (2008), a taxa de sobrevida para estes doentes aos cinco anos é entre 80% a 90% com prototerapia, sendo bastante superior face ao tratamento com radioterapia conformacional que promove uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 65% (Kahn, Loeffler, Niemierko, Chiocca, Batchelor & Chakravarti, 2011). De acordo com a literatura consultada ainda não existem dados concretos para a taxa de sobrevida aos dez anos após tratamento com protões;

- Segundo Levin et al. (2005), Hamrouni et al. (2005) e Olsen et al. (2007), os doentes com neoplasias oculares tratadas com prototerapia apresentam uma taxa de sobrevida aos cinco anos entre 78% e 95% e aos dez anos entre 63% e 95%. Torna-se importante referir

que após a administração da prototerapia nestes doentes, a acuidade visual melhorou e em alguns casos foram considerados livres de doença (Christóvão & Campos, 2010). Relativamente ao tratamento com radioterapia conformacional, a taxa de sobrevida aos cinco foi de 62% (Hoppe, Phillips & Roach, 2010);

– Para os doentes com neoplasias localizadas na base do crânio e na coluna cervical, segundo Olsen et al. (2007), Wieszczycka e Scharf (2001), DeLaney e Kooy (2008), a prototerapia consegue promover taxas de sobrevida aos cinco e dez anos de 94% a 98% e de 86% a 88%, respetivamente. Este tipo de neoplasias quando tratadas com radioterapia conformacional apresentam uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 50% (Hansen e Roach, 2010). Pelo que a prototerapia torna-se bastante relevante no tratamento deste tipo de neoplasias;

– Segundo DeLaney e Kooy (2008) e Olsen et al. (2007), em doentes diagnosticados com sarcomas que realizaram prototerapia, após resseção cirúrgica com margens positivas, a taxa de sobrevida aos cinco anos foi de 90% e de 86% aos dez anos. Contudo e de acordo com Hansen e Roach (2010), o tratamento de sarcomas com radioterapia conformacional apresentam a mesma percentagem para a taxa de sobrevida aos cinco anos, ou seja, 90%. De acordo com as taxas de sobrevida apresentadas, pode-se conseguir o mesmo resultado terapêutico considerando a prototerapia como terapêutica única ou combinada com outras modalidades terapêuticas (Ciernik et al., 2011);

– De acordo com Levin et al. (2005), Slater (2006) e DeLaney e Kooy (2008), os doentes com neoplasias de cabeça e pescoço devem ser continuamente vigiados, uma vez que devido à forte irrigação linfática em torno da lesão maligna, estes facilmente se disseminam provocando recidivas e/ou metastização local e à distância. Nestes casos, a taxa de sobrevida registada aos cinco anos após prototerapia foi entre 59% e 65% e livre de metastização à distância aos cinco anos entre 38% e 69%. Segundo Hansen e Roach (2010), a taxa de sobrevida aos cinco anos para doentes tratados com radioterapia conformacional é de 40% a 60%, dependendo da extensão da doença. De acordo com os autores anteriores, cinco anos após o tratamento, os doentes são considerados “curados”, desde que apresentem a doença controlada e não apresentem metástases à distância;

– Segundo Wieszczycka e Scharf (2001), Levin et al. (2005), Lundkvist et al. (2005), Slater (2006), Olsen et al. (2007), DeLaney e Kooy (2008), após a terapia com protões administrada aos doentes diagnosticados com adenocarcinomas da próstata, as taxas de sobrevida registadas aos cinco anos é de cerca de 99% e aos dez anos de cerca de 75%. É importante referir que a prototerapia promove o controlo da doença bioquímica. Segundo o marcador antigénio prostático específico [PSA] em cerca de 62% face ao tratamento de

radioterapia com fotões, em que ocorre normalmente falha no controlo da doença bioquímica (Vargas et al., 2008);

– Para os doentes com neoplasias de pulmão tratados com prototerapia, segundo os autores anteriores, a taxa de sobrevida registada aos cinco anos é de 70% para tumores em estadio inicial, obtendo-se controlo local da doença e para tumores com estadiamento mais elevado, a taxa decresce para 16% (Hui et al., 2008; Iwata et al., 2010). O recurso à prototerapia, em conjunto com outras terapêuticas, nomeadamente quimioterapia, para estadiamentos avançados está sujeita a estudo clínico. No estadio inicial, com carcinoma de pulmão de não pequenas células, a radioterapia conformacional promove uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 50% (Hansen & Roach, 2010). Chang et al. (2011) realizou um estudo clínico em doentes com carcinoma de estadio III de não pequenas células tratados com doses elevadas de protões e quimioterapia, obtendo uma taxa de sobrevida de 86% aos doze meses, sendo que o tempo de sobrevida em média é de 29, 4 meses;

– Os doentes com neoplasias gastrointestinais, nomeadamente carcinomas hepatocelulares apresentam após terapia com protões uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 24% e com controlo local da doença de 87% (Olsen et al., 2007). Para o mesmo tipo de neoplasias, a radioterapia conformacional promove uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 6% (Hansen & Roach, 2010). De acordo com DeLaney e Kooy (2008), para os restantes tumores gastrointestinais tratados com prototerapia, como é o caso do carcinoma esofágico, a taxa de sobrevida geral aos cinco anos é de 57%, considerando apenas tumores com estadios superiores a T2, esse valor passa a 29% e segundo Hansen e Roach (2010), a taxa de sobrevida aos três anos é de 20% a 30% após tratamento com radioterapia conformacional. O carcinoma pancreático, após prototerapia, apresenta a taxa de sobrevida mais baixa aos cinco anos de 18% e de 36% aos três anos e segundo Hansen e Roach (2010), após a administração de radioterapia conformacional combinada com quimioterapia, a taxa de sobrevida aos dois anos foi de 46%.

À semelhança do que acontece com as neoplasias de pulmão, considerasse importante realizar estudos clínicos aplicando quimioterapia concomitante com prototerapia. Em doentes com carcinoma colo rectal, com irradiação pós-operatória, a taxa de sobrevida aos três anos foi de 63%, após prototerapia e com radioterapia conformacional, essa taxa de sobrevida aos cinco anos passa para 58% (Hansen & Roach, 2010; Sugaha et al., 2010; Mizumoto et al., 2012);

– De acordo com DeLaney e Kooy (2008), a prototerapia, como terapêutica única, em doentes com neoplasias ginecológicas promove uma taxa de sobrevida aos três anos, para estadios IIB e IIIB, de 89% e 49%, respetivamente. A taxa de sobrevida aos cinco anos para estadios IIB e IIIB foi de 87,5% e 75,8%, respetivamente. Para estes estadiamentos, a

prototerapia reduz igualmente a possibilidade de metastização à distância, sendo de 79% para estadio IIB, nula para estadios IIIB e 66% para estadios IVA. A prototerapia combinada com braquiterapia promove taxas de sobrevida aos cinco anos para estadio I de 100%, 88 % para estadios II e 21% para estadios III.

– Para doentes com neoplasias de mama tratados com prototerapia, sobretudo, na mama esquerda, pelas razões já descritas, foi realizado um estudo clínico no centro de prototerapia em Loma-Linda (Brennan, 2011). Foi administrada prototerapia, após ressecção cirúrgica, em doentes com neoplasia de mama até três cm, sem gânglios linfáticos positivos, a taxa de sobrevida livre de doença registada aos cinco anos foi de 90% e a taxa de sobrevida aos cinco anos foi de 100% (Björk-Eriksson & Glimelius, 2005b; Ares et al., 2010). Para o mesmo tipo de neoplasia, a taxa de sobrevida aos cinco anos, após radioterapia conformacional foi de 82% (Hansen & Roach, 2010);

– De acordo com Hoppe et al. (2011), os doentes diagnosticados com linfomas são frequentemente considerados curados após a terapêutica com fotões apresentando um aumento na sobrevida a longo prazo. Nestes casos o principal problema são as complicações cardíacas. A prototerapia tem um papel importante, uma vez que reduz significativamente o aparecimento de doenças cardíacas nos doentes sobreviventes.

Em suma, relativamente à análise da sobrevida após prototerapia e radioterapia conformacional, para os casos de neoplasias apresentadas anteriormente, é crucial também uma avaliação cuidada ao nível dos efeitos adversos resultantes do tratamento, devido à sua influência na qualidade de vida do doente após o tratamento. Quanto menor forem os efeitos adversos, melhor pode ser a qualidade de vida do doente e maior a sobrevida após o tratamento realizado.

Capítulo II – Materiais e Métodos

2.1. Tipologia de Estudo

O presente estudo pode ser classificado como sendo um estudo quantitativo descritivo exploratório simples do tipo transversal, uma vez que consiste numa colheita de dados cujo objetivo é caracterizar, de forma quantitativa, um determinado objeto de investigação (Reto & Nunes, 1999).

Este estudo pretende identificar o número de doentes oncológicos diagnosticados anualmente em Portugal, cuja neoplasia tenha indicação para prototerapia, de forma a conseguir averiguar a necessidade e viabilidade da implementação de um serviço de prototerapia.

2.2. Objetivos do Estudo

- ✓ Identificar o número de doentes oncológicos diagnosticados em Portugal;
- ✓ Calcular o número de doentes que seria necessário tratar para conseguir que haja viabilidade económica financeira de um projeto deste tipo, que justifique em termos futuros um investimento de sucesso nesta área da oncologia.

2.3. Formulação de Hipóteses

Ao longo da conceção deste tema resultaram um conjunto de ideias que foram condensadas em torno de uma única questão concisa: o sucesso terapêutico da prototerapia, no caso das neoplasias com indicação para esta técnica, é suficientemente superior ao sucesso terapêutico das diferentes técnicas de radioterapia com fotões, para justificar o investimento da sua implementação na rede de tratamentos oncológicos em Portugal?

2.4. Definição de População e Amostra

A população corresponde aos dados obtidos através da DGS, com base no *International Classification of Diseases* [ICD] -9 e ICD-10. Estas codificações correspondem à classificação de diagnóstico e de procedimentos terapêuticos efetuados aos doentes internados nos hospitais públicos em Portugal Continental, entre 2006 a 2010 inclusivé. Note-se que estes dados não contemplam os doentes em regime ambulatorio.

A amostra a estudar será com base nos valores registados para 2010 e no cálculo da estimativa do número de doentes com base no documento Health Council of the Netherlands de 2009.

2.5. Método de Colheita e Análise de Dados

Os dados recolhidos são quantitativos e obtidos num único momento, respeitantes aos anos entre 2006 até 2010, sendo este o registo mais atual da DGS.

Este estudo pretende ser uma análise documental baseada numa revisão de literatura nacional e internacional, analisando e comparando os dados provenientes da DGS, que correspondem a internamentos registados em função das neoplasias a estudar, nos hospitais públicos nacionais, entre 2006 até 2010.

O número de doentes tratados com prototerapia nos centros existentes no mundo tem por base o registo dos tratamentos efetuados globalmente até ao final do ano de 2011. Estes números são disponibilizados pelo PTCOG em <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>. Este grupo é uma organização e foi criado com o intuito de partilha de dados clínicos, radiobiológicos e de engenharia física respeitantes aos tratamentos com protões nos centros de prototerapia no mundo. Tem por objetivo proporcionar uma melhoria nos tratamentos com prototerapia. A base de dados é permanentemente atualizada, uma vez que cada centro a nível mundial tem destacado um elemento de ligação com a organização. Neste caso, a recolha de dados foi feita com base nos dados submetidos à organização até ao início de março de 2012.

A análise de dados foi efetuada por meio de técnicas estatísticas descritivas através de códigos informáticos de tratamento e análise de dados, neste caso foi utilizado o do Microsoft Excel do Microsoft Office 2010 do sistema operativo Microsoft Windows XP.

2.6. Variáveis

As variáveis são o número de doentes oncológicos direcionados para prototerapia, de acordo com as neoplasias já mencionadas, bem como os objetivos, sendo estes, identificar o número de doentes diagnosticados em prototerapia e no número de doentes que seria necessário para a viabilidade económica da implementação e exploração desta técnica.

Capítulo III – Resultados

3.1. Número de doentes tratados com Prototerapia no Mundo

Na tabela 3.3 estão apresentados o número de doentes oncológicos tratados com prototerapia por centro, desde a sua abertura até Abril de 2012.

Tabela 3.3 – Número de doentes tratados mundialmente até Abril de 2012. Traduzido de: PTCOG, 2012.

País	Data de Início	Centros de Prototerapia	Total dos doentes	Observações
Africa do Sul	1993	iThemba	521	
Alemanha	1998	Berlim	1859	Somente Tumores oculares
Alemanha	2009	Munique	895	
Alemanha	2009	HIT, Heidelberg	568	O centro de Darmstadt foi transferido para o HIT em 2009
Alemanha	2010	Essen	X	Sem dados disponíveis
Bélgica	1991	Louvain-la-Neuve	21	Encerrou em 1993
Canadá	1995	Vancouver	161	Somente Tumores oculares
China	2004	Wanjie	1078	
China	2010	Pequim	X	Sem dados disponíveis
Coreia	2007	Ilsan, Seoul	810	
EUA	1994	UCSF – CNL	1391	Somente Tumores oculares
EUA	1990	Loma-Linda	16000	Estimativa
EUA	2004	Bloomington	1431	
EUA	1993	Bloomington 1	34	Encerrou em 1999
EUA	1961	Harvard	9116	Encerrou em 2002
EUA	2001	Boston	5562	
EUA	2006	Houston	3400	Até fevereiro de 2012
EUA	2006	Jacksonville	3461	
EUA	2009	Oklahoma City	623	
EUA	2010	Filadélfia Upenn	433	
EUA	2010	CDH Warrenville	367	
EUA	2010	Hampton	X	Sem dados disponíveis
EUA	2012	New Jersey (ProCure)	15	Até Abril de 2012
EUA	1954	Berkeley	30	Encerrou em 1957
França	1991	Nice	4417	Somente tumores oculares
França	1991	Orsay	5634	80% com tumores oculares
Inglaterra	1989	Clatterbridge	2151	Somente tumores oculares
Itália	2002	Catania	290	Somente tumores oculares
Itália	2011	Pavia	5	Até Dezembro de 2011
Japão	1998	Kashiwa	870	Estimativa
Japão	2001	Hyogo	3198	
Japão	2001	Tsukuba	2166	
Japão	1983	Tsukuba (Gantry 1)	700	Encerrou em 2000
Japão	1979	Chiba	145	Encerrou em 2002
Japão	2002	WERC	62	Encerrou em 2009
Japão	2003	Shizuoka	1175	
Japão	2008	Koriyama-City	1378	
Japão	2011	Ibuzuki	180	Até Dezembro de 2011
Polónia	2011	Cracóvia	11	Somente tumores oculares
Rússia	1969	Moscovo	4300	Estimativa
Rússia	1975	São Petersburgo	1372	
Rússia	1999	Dubna	828	
Rússia	1967	Dubna 1	124	Encerrou em 1996
Suécia	1989	Uppsala	1185	
Suécia	1957	Uppsala 1	73	Encerrou em 1976
Suíça	1996	Villigen PSI	1107	
Suíça	1984	Villigen PSI – OPTIS 1	5458	Encerrou em 2010

Em seguida, são apresentados os gráficos com o número de casos oncológicos em Portugal, entre os anos de 2006 a 2010, de acordo com a DGS.

3.2. Neoplasias pediátricas

No gráfico 3.21 estão apresentadas as neoplasias pediátricas registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

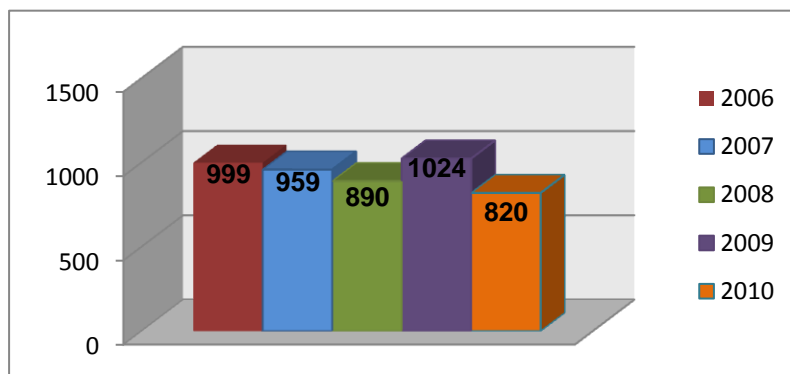


Figura 3.21 – Neoplasias Pediátricas entre os 0-18 anos de 2006 a 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.3. Neoplasias do SNC

No gráfico 3.22 estão apresentadas as neoplasias do SNC registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

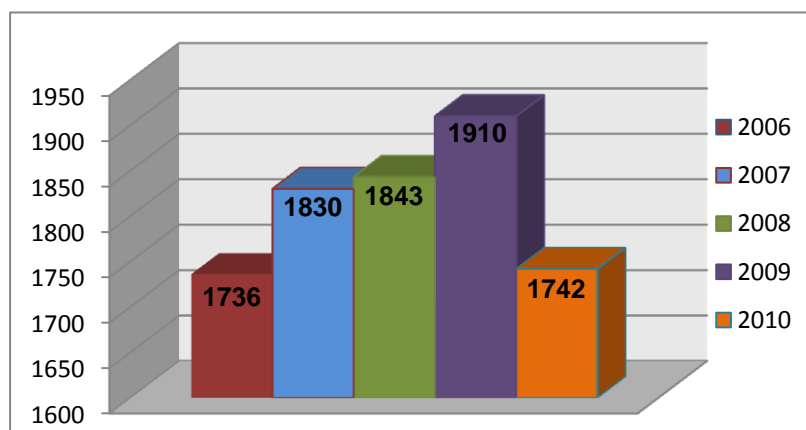


Figura 3.22 – Neoplasias do SNC entre 2006 a 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.4. Neoplasias de Próstata

No gráfico 3.23 estão apresentadas as neoplasias de próstata registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

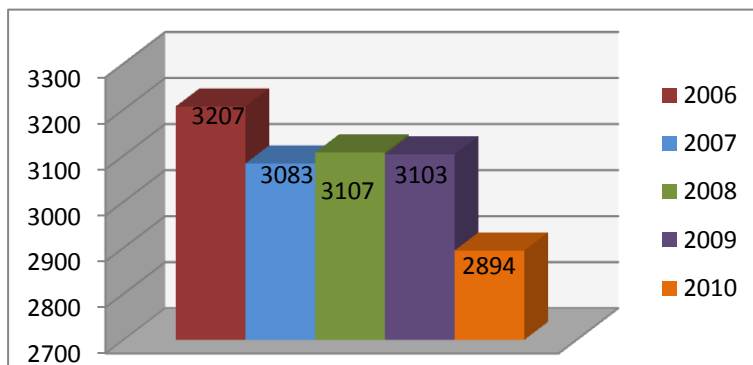


Figura 3.23 – Neoplasias de próstata de 2006 até 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.5. Neoplasias de Mama

No gráfico 3.24 estão apresentadas as neoplasias de mama registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

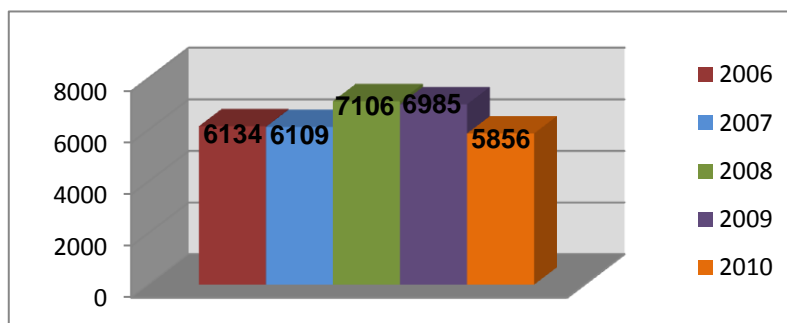


Figura 3.24 – Neoplasias de mama de 2006 a 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.6. Sarcomas

No gráfico 3.25 estão apresentadas os sarcomas registados em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

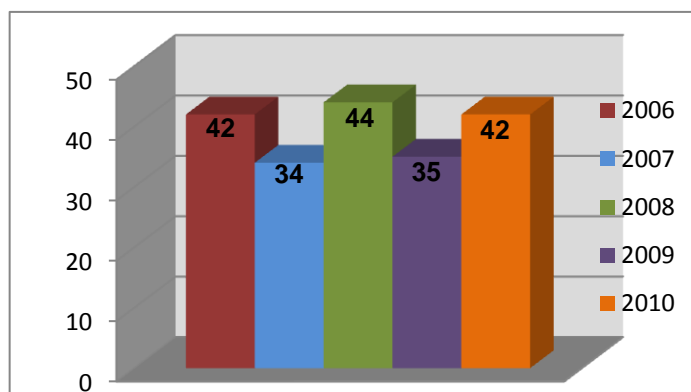


Figura 3.25 – Sarcomas de 2006 a 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.7. Melanomas intraoculares

No gráfico 3.26 estão apresentadas os melanomas intraoculares registados em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010.

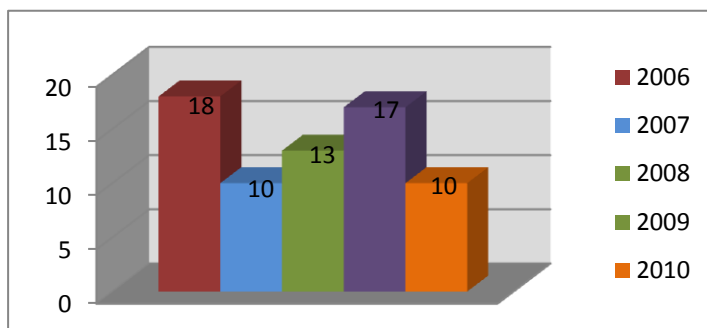


Figura 3.26 – Melanomas intraoculares entre 2006 e 2010, elaborado a partir do ICD-10 da

3.8. Neoplasias de pulmão

No gráfico 3.27 estão apresentadas as neoplasias de pulmão registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010

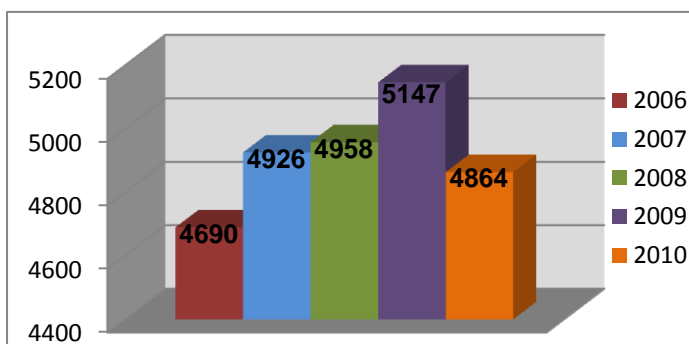


Figura 3.27 – Neoplasias de pulmão entre 2006 e 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

3.9. Neoplasias de cabeça e pescoço

No gráfico 3.28 estão apresentadas as neoplasias de cabeça e pescoço registadas em internamento nos hospitais públicos em Portugal Continental desde 2006 a 2010

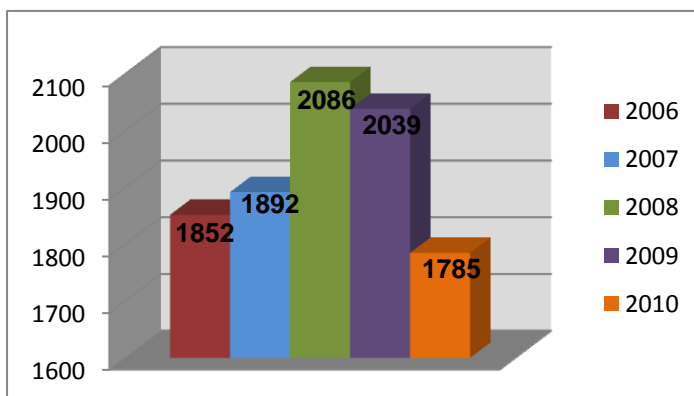


Figura 3.28 – Neoplasias de cabeça e pescoço entre 2006 e 2010, elaborado a partir do ICD-10 da DGS.

Capítulo IV – Discussão dos Resultados

4.1. Análise dos números de doentes tratados com Prototerapia no mundo

A tabela 3.3 mostra o número de tratamentos até 2011 por centro de prototerapia no mundo, bem como os centros de prototerapia já encerrados. Salienta-se a elevada fração de neoplasias oculares tratadas, isto deve-se ao considerável número de aceleradores de baixas energias existentes. Registe-se, por outro lado, a abertura nos últimos anos de um elevado número de novos centros de prototerapia. Em 2009, abriram os centros de Munique e Heidelberg, na Alemanha e de Oklahoma City, nos EUA. Em 2010, abriram três centros nos EUA, em Filadélfia Upenn, CDH Warrenville e Hampton, um centro na Alemanha, Essen, um na China, em Pequim e em 2011, abriu um novo centro no Japão, Ibuzuki, um centro na Polónia, Cracóvia e um centro na Itália, em Pávia. Em Março de 2012 abriu um novo centro nos EUA, em New Jersey.

Desde o início da prototerapia como técnica terapêutica foram tratados, até ao final de 2011, mais de sessenta e sete mil doentes.

4.2. Análise dos dados oncológicos desde 2006 até 2010

Os dados em análise foram fornecidos pela DGS, tendo como referência o ICD-9 e o ICD-10. Segundo a ACSS (2010), o ICD-9 serve para codificar as altas hospitalares, possibilitando o agrupamento de episódios de internamento e de ambulatório segundo os GDH's. Como em Portugal não é possível passar de uma classificação de altas hospitalares do ICD-9 para o ICD-10 (classificação de diagnósticos), o ICD-10 engloba os diagnósticos e os procedimentos realizados aos doentes. Desta forma, os dados oncológicos foram baseados nos internamentos registados nos hospitais públicos em Portugal Continental.

A Holanda efetuou um estudo semelhante em 2009, para conseguir relacionar o número de doentes oncológicos diagnosticados com o número de doentes direcionados para radioterapia, de forma a entender o número de doentes diagnosticados com cancro que poderiam receber prototerapia.

O Health Council of the Netherlands (2009) baseou-se num estudo de revisão sistemática de literatura realizado por Lodge e colegas em 2007, cujo objetivo seria estabelecer até que ponto os seus resultados podiam confirmar ou alterar a decisão terapêutica relativamente à eficácia clínica e custo efetividade da prototerapia. A revisão sistemática de literatura incluiu a análise a 773 artigos sobre a prototerapia, que incluíam estudos realizados a mais de 20 doentes e com um acompanhamento médico num período de 2 anos.

Os resultados desse estudo estão apresentados na tabela 4.4, no quais se pode visualizar as localizações tumorais que revelaram beneficiar com a prototerapia. Deve-se considerar realizar mais estudos clínicos para as localizações tumorais nos quais os resultados revelaram ser inconclusivos quanto à aplicação de prototerapia. Nomeadamente neoplasias de cabeça e pescoço, neoplasias gastrointestinais, carcinoma de pulmão de não pequenas células, sarcomas e neoplasias na região pélvica (ginecológicos, bexiga, etc).

Com base no estudo de Lodge, a Holanda criou um método de cálculo para conseguir efetuar uma estimativa de doentes a serem tratados com prototerapia. Sendo criadas quatro categorias baseadas no número máximo de doentes existentes no estudo holandês. A percentagem de doentes estimados para prototerapia foi calculada com base em estudos comparativos *in-silico* e na opinião de especialistas em prototerapia.

Os estudos comparativos *in-silico* referem-se a subgrupos de neoplasias identificados por planeamento (virtual), no qual a distribuição de dose pode ser conseguida através de uma nova técnica. Esta simulação será comparada com a radioterapia standard (fotões). No qual se considera a utilização da técnica mais recente em fotões, como IMRT ou tomoterapia.

Tabela 4.4 – Resultados da revisão sistemática de literatura realizado por Lodge et al em 2007.

Traduzido de: Health Council of Netherlands, 2009.

Localização tumoral	Número de estudos	Número de doentes	Resultados
Cabeça e pescoço	2	62	Inconclusivos
Próstata	3	1751	Protões revelam resultados semelhantes aos fotões
Globo Ocular	10	7708	Protões revelam ser superiores aos fotões
Gastro-intestinal	5	369	Inconclusivos
Pulmão (não pequenas células)	3	156	Inconclusivos
SNC	10	839	Protões revelam resultados semelhantes aos fotões
Base do crânio	3	302	Protões revelam ser superiores aos fotões
Sarcomas	1	47	Inconclusivos
Pélvica	3	80	Inconclusivos

Seguindo o mesmo estudo que foi realizado para a Holanda com dados oncológicos referentes a 2005, foram incluídas as quatro categorias distribuídas pelo número de doentes

registados para Portugal em 2010, obtendo-se a estimativa máxima desses doentes direcionados para radioterapia e para prototerapia.

As quatro categorias são distribuídas por indicação terapêutica, sendo estas, indicações standard, indicações prioritárias, indicações para modelo-base e indicações com o objetivo de prevenir/ reduzir cancros secundários.

No estudo Holandês, não foram considerados doentes com metástases e doentes que *a priori* não seriam elegíveis para prototerapia, pelo que se considerou aplicar o mesmo critério para este estudo.

As indicações standard são os casos que mais beneficiam clinicamente com a prototerapia e está comprovado que esta terapêutica pode ser considerada de eleição. Esses casos são o melanoma intra-ocular, neoplasias da base do crânio e da medula e neoplasias pediátricas. Na Holanda, estas neoplasias são consideradas raras, tendo sido estimado para prototerapia 252 doentes/ano. Os dados existentes para a estimativa desta categoria são referentes a melanoma intraocular e neoplasias pediátricas.

Tabela 4.5. – Número de elegíveis com indicações *standard* para prototerapia em Portugal. Adaptado de: Health Council of the Netherlands, 2009.

Localização	Número total de doentes diagnosticados em 2010	Percentagem (%) de doentes tratados com radioterapia	Número de doentes tratados com radioterapia	Estimativa de doentes direcionados para prototerapia (%)	Número de doentes estimados para prototerapia
Melanoma intraocular	10	47	5	80	4
Neoplasias pediátricas	820	50	410	80	328
Total	830		415		332

Neoplasias pediátricas

Na figura 3.21 estão representados os doentes oncológicos dos 0 aos 18 anos que fazem parte da base de dados da DGS, tendo como referencia o ICD-9 e o ICD-10. Como se podem visualizar na figura representada por um gráfico de barras na vertical, os doentes pediátricos que foram internados nos hospitais públicos em Portugal nos anos entre 2006 e 2010. No total dos cinco anos, registaram-se 4692 doentes. Segundo o Health Council of the Netherlands (2009), este tipo de tumores é considerado como indicação *standard* para prototerapia, dado que é administrada uma menor dose no corpo da criança o que se torna relevante para minimizar o risco de originar cancro secundário, dado que a prototerapia permite uma maior proteção dos tecidos normais circundantes e estruturas críticas. Os tumores pediátricos elegíveis para radioterapia e potencialmente para prototerapia são tumores ósseos, tumores de cabeça e pescoço, glioma de baixo-grau, meningioma,

meduloblastoma, ependimoma, astrocitoma de baixo grau, neuroblastoma e tumores oculares como retinoblastoma e melanoma uveal. Em 2009, registaram-se 1024 doentes pediátricos e em 2010, existiu um decréscimo no número de doentes, tendo sido 820. Esse decréscimo pode ser devido a uma alteração de referenciação do registo hospitalar e/ou devido à redução do número de casos diagnosticados em 2010. O mesmo documento menciona que na Holanda existem 140 a 150 doentes pediátricos com indicação para prototerapia. Assim sendo, apesar de ter existido um decréscimo do número de casos oncológicos em internamento no ano de 2010, estimou-se 328 doentes/ano direccionados para prototerapia, ou seja, estima-se que 80% desses doentes têm indicação para prototerapia.

Melanomas intraoculares

A figura 3.26 representa o número de doentes diagnosticados com melanomas intraoculares nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. Em 2006 registaram 18 casos, nos anos seguintes ocorreu um decréscimo no registo de internamento deste tipo de tumores, voltando a aumentar significativamente para o mesmo valor em 2009, 17 casos, e decrescendo novamente em 2010 passando a estarem registados 10 casos nesse ano. A média registada para os casos apresentados é de 13,6 doentes, relativamente à flutuação estatística, tal como acontece com o número de doentes diagnosticados com sarcomas, não se pode retirar uma conclusão exata, devido ao reduzido número de casos registado em Portugal.

O melanoma intraocular é indicado para prototerapia como tratamento *standard*, devido aos benefícios clínicos obtidos nesta neoplasia, podendo ser encaminhados 80% desses doentes para prototerapia, ou seja, 4 doentes/ano. Para a Holanda, estimou-se 45 casos de melanomas oculares com indicação *standard* (Health Council of the Netherlands, 2009).

O tratamento do melanoma intraocular depende da dimensão e localização do tumor, podendo ser cirurgia, laser e braquiterapia com Iodo¹²⁵, Ruthenium¹⁰⁶ ou Paladium¹⁰³. A cirurgia é aplicada se existir o tumor metastizado. A braquiterapia é eficaz em tumores com dimensões até 15mm de diâmetro e 5 mm de espessura.

A prototerapia torna-se eficaz quando o tumor tem dimensões superiores a 15mm de diâmetro e 8 mm de espessura, com invasão da íris, disco ótico e nervo ótico.

Torna-se importante referir que o número de casos com melanoma intraocular é significativamente menor do que nos outros países. Em Portugal, existem 10 milhões de habitantes, mas, por exemplo, na Alemanha, existem 70 a 80 milhões de habitantes, logo a incidência nesse tipo de tumores para a Alemanha poderá ser relativamente superior do que em Portugal. O motivo de incidência deste tipo de neoplasia pode ser devido à

predominância de população com pele branca nos países mais frios, em que se pode registar um aumento dos raios UV (ultravioleta), exposição da pele e globo ocular a baixas temperaturas e à exposição solar sem proteção ocular (Health Council of the Netherlands, 2009). Esse tipo de neoplasia em Portugal é relativamente baixa nos hospitais públicos, não significando que esse número possa ser superior, porque os casos apresentados são representativos do número de doentes oncológicos registados em internamento.

As indicações prioritárias para prototerapia incluem os tumores nos quais se pretende obter um maior controlo tumoral local podendo ser distinguidos em duas categorias. A 1ª categoria inclui casos em que a dose protocolada não pode ser administrada sem ser irradiado os órgãos críticos circundantes, o que pode originar um risco inaceitável de efeitos secundários tardios, como por exemplo, paraplegia e cegueira ou provocar a morte devido a pneumonite radiógena de elevado grau. A 2ª categoria inclui indicações em que se deve aplicar estudos randomizados para investigar o benefício dos protões com escalonamento de dose e subsequente aumento do controlo local. As neoplasias com indicação prioritária correspondem às neoplasias do SNC, de cabeça e pescoço, de próstata, de bexiga, carcinoma de pulmão de não pequenas células e sarcomas. Neste contexto, foram utilizados o número de casos diagnosticados com neoplasias de pulmão, do SNC, sarcomas, neoplasias de cabeça e pescoço e neoplasias de próstata em 2010.

Tabela 4.6. – Número de elegíveis com indicações prioritárias para prototerapia em Portugal.

Adaptado de: Health Council of the Netherlands, 2009.

Localização	Número total de doentes diagnosticados em 2010	% de doentes tratados com radioterapia	Número de doentes tratados com radioterapia	Estimativa de doentes direcionados para prototerapia (%)	Número de doentes estimados para prototerapia
Neoplasias de pulmão (2ª Cat.)	4864	61	2957	20	593
Neoplasias do SNC (2ª Cat.)	1742	92	1603	25	401
Sarcomas (1ª Cat.)	42	8	3	25	1
Neoplasias de cabeça e pescoço (1ª Cat.)	1785	20	357	18	65
Neoplasias de próstata (2ª Cat.)	2894	60	1736	10	174
Total	11327		6656		1234

As indicações para modelo-base estão associadas ao aumento da qualidade no tratamento, são considerados os casos em que a prototerapia pretende reduzir os efeitos adversos, mantendo o máximo de dose administrada no volume-alvo. As neoplasias com esta indicação são as neoplasias do SNC, de cabeça e pescoço, de próstata, de bexiga, carcinoma de pulmão de pequenas e não pequenas células, neoplasias de mama esquerda, neoplasias ginecológicas, neoplasias gastrointestinais, linfomas e sarcomas. Neste sentido, considerou-se o número de casos existentes, sendo estes relativamente a neoplasias de pulmão, de cabeça e pescoço, de próstata, neoplasias de mama, do SNC e sarcomas. Relativamente às neoplasias de mama esquerda, os dados registados em 2010 referem-se a neoplasias de mama, no geral, considerando a mama direita e a esquerda.

Tabela 4.7. – Número de elegíveis com indicações modelo-base para prototerapia em Portugal.

Adaptado de: Health Council of the Netherlands, 2009.

Localização	Número total de doentes diagnosticados em 2010	% de doentes tratados com radioterapia	Número de doentes tratados com radioterapia	Estimativa de doentes direccionados para prototerapia (%)	Número de doentes estimados para prototerapia
Neoplasia pulmão	4864	76	3697	15	554
Neoplasias SNC	1742	50	871	25	218
Sarcomas	42	100	42	29	12
Neoplasias de cabeça e pescoço	1785	87	1553	47	730
Neoplasias próstata	2894	60	1736	10	174
Neoplasias de mama	5856	83	4861	5	243
Total	17183		12760		1931

Segundo o Health Council of the Netherlands (2009), existem neoplasias que surgem nas duas categorias: indicações prioritárias (controlo local) e modelo-base (redução de efeitos secundários), ou seja, as percentagens para o cálculo pretendem estimar o número máximo de doentes por indicação terapêutica e não se pretende utilizar o mesmo número de doentes. Como exemplo, temos os doentes com neoplasia de próstata, em que 10% dos doentes foram estimados para indicação prioritária e 10% foram estimados para indicação modelo-base, o que significa que 20% dos doentes podiam ser encaminhados para prototerapia.

Neoplasias de pulmão

A figura 3.27 mostra o número de doentes diagnosticados com neoplasia de pulmão nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. Desde o ano de 2006 até ao ano de 2009 tem ocorrido um aumento significativo de casos registados de tumores de pulmão, em 2009 foram internados 5147 doentes, mas em 2010 registou-se um ligeiro decréscimo (4864 doentes), que tal como foi referido para as neoplasias anteriores.

As neoplasias de pulmão quando diagnosticados já apresentam um estadio avançado, não sendo candidatos para cirurgia. A radioterapia e quimioterapia desempenham um importante papel no tratamento destes tumores, nomeadamente em tumores de pulmão de não pequenas células.

A prototerapia poderá aumentar o controlo loco-regional através do escalonamento de dose, aumentando o ratio terapêutico, ou seja, aumenta a probabilidade de cura.

O Health Council of the Netherlands (2009) menciona que o carcinoma de pulmão de não pequenas células são indicados como potenciais casos elegíveis para prototerapia e carcinoma de pulmão de pequenas e de não pequenas células com indicação para modelo-base, em casos que se pretenda aumentar a qualidade do tratamento ou reduzir os efeitos secundários, como em estadios avançados. A percentagem de doentes apresentada nas indicações prioritárias e nas indicações para modelo-base não corresponde ao mesmo número de doentes, mas sim à percentagem de doentes que deve ser encaminhada de acordo com a indicação terapêutica. Os dados obtidos referem-se às neoplasias de pulmão, não sendo discriminado a sua histologia. Pelo que se considerou para a estimativa, 20% dos doentes para indicação prioritária e 15% dos doentes com indicação modelo-base, significando que, no máximo poderiam ser encaminhados para prototerapia 1147 doentes. Na Holanda, esse valor pode representar 895 doentes com cancro de pulmão de não pequenas células e 223 doentes com cancro de pulmão de pequenas células indicados para prototerapia.

Neoplasias do SNC

A figura 3.22 representa o número de doentes diagnosticados com tumores do SNC nos anos de 2006 a 2010. Desde 2006 até 2009 foi registado um aumento no número de doentes com tumores do SNC internados nos hospitais públicos. Em 2010 foram registados 1742 doentes. Tal como acontece com as neoplasias pediátricas, existiu um ligeiro decréscimo, mas de acordo com a média dos cinco anos (Média= 1812,2 doentes), esse valor regista uma tendência próxima da média. As neoplasias do SNC podem ser encaminhados para indicação prioritária ou com indicação para modelo-base, significando que 25% dos doentes têm indicação prioritária e 25% têm indicação para modelo-base, ou seja, estima-se que 619 doentes poderiam beneficiar com prototerapia. Para a Holanda,

estimou-se 360 casos de neoplasias do SNC com indicação prioritária e com indicação para modelo-base (Health Council of the Netherlands, 2009).

Neoplasias de próstata

A figura 3.23 mostra o número de doentes diagnosticados com neoplasias de próstata nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. No ano de 2006 registaram-se 3207 casos, de 2007 a 2009 o número de casos diagnosticados manteve-se semelhante, mas em 2010 existiu uma redução ligeira, registando-se 2894 casos. Relativamente à média dos casos registados durante o período de 2006 a 2010 (média= 3078,8 doentes), pode-se verificar a mesma tendência que os tumores do SNC. Esse decréscimo pode ser resultante de uma possível alteração no registo de referência. A terapêutica administrada com frequência nestes casos é a braquiterapia, que pode ser de alta taxa de dose (implantes temporários) ou de baixa taxa de dose (sementes), não sendo necessário internamento em qualquer dos casos (Salembier et al., 2007; ESTRO, 2012), pelo que os números apresentados podem estar dissimulados, uma vez que o método de referência engloba os valores registados em internamento.

A prototerapia poderá reduzir o volume de tecido pélvico irradiado, mas considera-se crucial a investigação de casos clínicos para justificar o tratamento de tumores de próstata com prototerapia. A braquiterapia pode ser uma melhor alternativa à radioterapia externa, seja com fotões ou com protões. A prototerapia poderá ser a alternativa adequada, quando a braquiterapia não pode ser aplicada. O tratamento é administrado através de escalonamento de dose, sem aumentar a dose nos órgãos de risco circundantes, como a bexiga, reto e tecidos ósseos. O Health Council of the Netherlands (2009) menciona que as neoplasias de próstata são indicados como potenciais casos elegíveis para prototerapia e com indicação modelo-base. Estimou-se que com indicação prioritária, podem ser encaminhados 10% dos doentes e para indicação modelo-base, 10% dos doentes com neoplasia de próstata para prototerapia. Sendo estimados para Portugal 348 doentes que poderiam receber prototerapia. Na Holanda, esse valor pode representar 526 doentes/ano com neoplasia de próstata que poderiam ser encaminhados para prototerapia.

Sarcomas

A figura 3.25 mostra o número de doentes diagnosticados com sarcomas nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. Os casos registados nestes anos têm sido entre 34 e 44, ocorrendo um decréscimo em 2007 e 2009, em 2010 registaram-se 42 casos. Devido ao reduzido número de casos de sarcomas registados nos hospitais públicos, é pouco claro obter-se conclusões concisas, pois a flutuação estatística pode mascarar os resultados. O Health Council of the Netherlands (2009), considera os sarcomas com indicação prioritária e

indicação modelo-base. Estimou-se que 25% dos doentes com indicação prioritária poderiam ser encaminhados para prototerapia e 29% dos doentes com indicação modelo-base, correspondendo a 13 doentes que poderiam beneficiar com prototerapia. Para a Holanda, estimou-se que 219 doentes com sarcomas poderiam ser encaminhados para prototerapia com indicação prioritária e indicação modelo-base.

Neoplasias de cabeça e pescoço

A figura 3.28 representa o número de doentes diagnosticados com neoplasias de ORL nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. Em 2008 e 2009 foram os anos em que se registaram mais casos de internamento, e em 2010 ocorreu um decréscimo passando de 2039 casos em 2009 para 1785 casos. Esse decréscimo pode ser devido a uma alteração de referenciação do registo hospitalar.

A sobrevida dos doentes com neoplasias de cabeça e pescoço é influenciada pela taxa de controlo loco-regional, que requer elevada dose no tumor. Os tumores de cabeça e pescoço são caracterizados pelo elevado risco de metastização nas regiões ganglionares, o que requer uma elevada dose na região cervical. Este tratamento provoca efeitos secundários como, xerostomia, disfagia, disfonia e perda de audição. Alguns efeitos secundários são irreversíveis, o que provoca um enorme impacto na qualidade de vida do doente.

O Health Council of the Netherlands (2009) menciona que as neoplasias de ORL apresentam indicação prioritária e indicação modelo-base, casos em que se pretende reduzir os efeitos adversos com a prototerapia, podendo ser encaminhados 25% a 70% das neoplasias de ORL para prototerapia, consoante a sua localização anatómica e tipo histológico. Os dados fornecidos pela DGS corresponde à generalidade das neoplasias de cabeça e pescoço, deste modo foi realizada uma média de percentagem estimada para o cálculo de doentes para prototerapia. Para indicação prioritária estimou-se 18% dos doentes e para indicação modelo-base estimou-se 47% dos doentes, correspondendo a 795 doentes que poderiam beneficiar com prototerapia. Na Holanda, esse valor pode representar 111 doentes com neoplasia do seio perinasal, 90 doentes com carcinoma nasofaríngeo, 176 doentes com carcinoma da cavidade oral, 291 doentes com cancro parafaríngeo e 376 doentes com cancro da laringe, totalizando 1044 doentes/ano.

Neoplasias de mama

A figura 3.24 representa o número de doentes diagnosticadas com neoplasias de mama nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010. No ano de 2008 e 2009 registou-se um aumento relativamente aos anos anteriores, sendo 7156 e 6985, e em 2010 existiu uma redução significativa, registando-se 5856 casos. A média registada durante os anos de 2006

a 2010 é de 6438 doentes, relativamente a 2010, o número de doentes registado nos hospitais públicos é significativamente inferior à média registada. Tal situação, pode ser devido à redução do número de casos diagnosticados nos hospitais públicos e/ou uma possível alteração no registo de referenciação dos casos.

A neoplasia de mama que mais beneficia com a prototerapia é o carcinoma de mama esquerda devido ao elevado risco de morbilidade cardíaca. Na ausência de dados discriminados relativamente à lateralidade da neoplasia de mama registada nos anos apresentados, considerou-se a generalidade da neoplasia de mama.

O Health Council of the Netherlands (2009) menciona que a neoplasia de mama apresenta indicação modelo-base e indicação com objetivo de redução de cancro secundário. Para indicação modelo-base, estimou-se que 5% dos doentes poderiam ser encaminhados para prototerapia. Para indicação com objetivo de redução de cancro secundário, estimou-se 6% dos doentes que poderiam ser encaminhados para prototerapia. No total, estimou-se que 535 doentes poderiam ser encaminhados para prototerapia. Na Holanda, esse valor pode representar 1111 doentes com cancro de mama elegíveis para prototerapia.

As indicações com o objetivo de redução de cancro secundário consideram que apesar dos efeitos benéficos do controlo tumoral, a irradiação pode tornar-se uma problemática a longo prazo, devido ao risco de indução de tumores secundários. De acordo com esta categoria, os estudos revelam que os tumores que se enquadram são as neoplasias de mama, de pulmão, neoplasias gástricas e sarcomas. Contudo, existem neoplasias mais radiosensíveis e susceptíveis de desenvolver tumores secundários, pelo que se consideraram as neoplasias de mama, neoplasias hematológicas e testiculares com esta indicação. Considerou-se os dados relativos à neoplasia de mama, visto não obter registo das neoplasias hematológicas e testiculares.

Tabela 4.8. – Número de elegíveis com indicações com objetivo de redução de cancro secundário para prototerapia em Portugal. Adaptado de: Health Council of the Netherlands, 2009.

Localização	Número total de doentes diagnosticados em 2010	Percentagem de doentes tratados com radioterapia	Número de doentes tratados com radioterapia	Estimativa de doentes direccionados para prototerapia (%)	Número de doentes estimados para prototerapia
Neoplasia mama	5856	83	4860.	6	292
Total	5856		4860		292

A WHO (2008) refere que a radioterapia é administrada em 40% dos doentes oncológicos. Contudo, utilizou-se o documento holandês para calcular a representatividade do número de doentes tratados com radioterapia em Portugal, com base nos dados apresentados neste estudo, de forma a conseguir estimar os doentes encaminhados para prototerapia.

Voiland (2008), Health Council of the Netherlands (2009) e United Healthcare (2011) mencionam que entre 5 a 80% dos doentes oncológicos poderiam beneficiar, de acordo com a neoplasia, com a prototerapia.

Tabela 4.9. – Estimativa total do número de doentes elegíveis para prototerapia em Portugal.

Adaptado de: Health Council of the Netherlands, 2009.

Indicação	Número de doentes contabilizados por indicação para 2010	Número de doentes estimados por indicação para radioterapia	Número de doentes estimados por indicação para prototerapia
Indicação <i>standard</i>	830	415	332
Indicação prioritária	11327	6656	1234
Indicação modelo-base	17183	12760	1931
Redução de tumores secundários	5856	4860	292
Total			3789

Com base na estimativa calculada para totalizar o número de doentes elegíveis para prototerapia em Portugal, segundo os dados registados em 2010, conseguiu-se apurar os seguintes valores:

- Para indicações *standard* com um total de 332 doentes estimados por ano;
- Para indicações prioritárias com um total de 1234 doentes estimados por ano;
- Para indicação com modelo-base com um total de 1931 doentes estimados por ano;
- Para redução de risco de tumores secundários com um total de 292 doentes estimados por ano.

O resultado da estimativa para Portugal, baseada no registo da DGS de 2010, revela um total de 3789 doentes por ano.

De acordo com o Health Council of the Netherlands (2009), são necessários quatro a sete anos para planear e implementar um centro de prototerapia totalmente operacional. Considerando hipoteticamente, a implementação de um centro de prototerapia em Portugal, devem ser extrapolados os valores estimados de 2010 para o período entre 2014 a 2017 e assumindo um aumento anual de 3% no número de casos oncológicos diagnosticados/ano.

Em suma, o estudo da Holanda foi extremamente importante, porque permitiu existir um modelo-base de implementação da prototerapia. Conseguiu-se, assim, estimar o número de doentes elegíveis para prototerapia, baseados na relação dos casos oncológicos diagnosticados por ano com os doentes direccionados para radioterapia, de forma a conseguir perspetivar o número de doentes que beneficiariam com a prototerapia, sendo 3789 doentes/ano em Portugal. É importante referir que a estimativa obtida refere-se ao número máximo calculado e utilizado segundo o documento holandês e que o valor total obtido corresponde a uma aproximação do número de doentes estimados para prototerapia, caso existisse em Portugal.

4.3. Análise de SWOT

De forma a ser possível passar da análise quantitativa do atual estudo para as conclusões posteriormente descritas, recorreu-se à metodologia *Strength, Weakness, Opportunities and Treats* [SWOT - forças, fraquezas, oportunidades e constrangimentos] (Rodrigues, 2002).

A análise de SWOT permite partilhar e comparar ideias, centralizar a atenção sobre a capacidade de resposta a estímulos, internos e externos, de uma organização, conduzindo a decisões estratégicas, de forma a explorar as forças, diminuindo as fraquezas, evitando as ameaças e aproveitando as oportunidades.

A análise de SWOT foi aplicada a este estudo de forma a conseguir identificar os seus pontos fortes ou pontos fracos e identificar as oportunidades. De seguida apresentam-se os resultados obtidos com o método de SWOT.

Tabela 4.10 – As forças na elaboração do estudo

Forças	Justificação
Existência da prototerapia no contexto da radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conhecimento do funcionamento da terapia com protões; ✓ Possibilidade da coexistência com os aceleradores lineares.
A prototerapia no mundo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estatística anual por país dos doentes nos centros de prototerapia existentes; ✓ Planeamento da terapêutica, instalações e funcionamento.
Conhecer o número de doentes tratados anualmente por neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conhecer os tipos de tumores tratados com prototerapia nos centros atuais por país; ✓ Calcular o número de doentes oncológicos diagnosticados/ano e estimar os doentes elegíveis para prototerapia para uma possível implementação do serviço.

Tabela 4.11 – As fraquezas na elaboração do estudo.

<i>Fraquezas</i>	<i>Justificação</i>
Desvalorização da necessidade de investigação na Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O maior entrave na elaboração deste estudo, bem como de outros trabalhos idênticos; ✓ A ausência de uma base de dados oncológica a nível nacional.
Ausência de literatura científica sobre radioterapia a nível nacional	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Para comparação e argumentação, o estudo é baseado na literatura internacional, devido à inexistência de literatura nacional sobre a área.
Dificuldade de implementação das políticas de planeamento e organização na radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Existem diversas reuniões com debates científicos sobre a área de radioterapia/oncologia mas torna-se complicado converter em prática o planeamento dessa área.
A prototerapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Novidade da temática, estudo baseado em literatura; ✓ A inexistência da prototerapia em Portugal.
Número de doentes oncológicos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O número de doentes incluídos no estudo referem-se aos internamentos registados anualmente em Portugal.

Tabela 4.12 – As oportunidades na elaboração do estudo.

<i>Oportunidades</i>	<i>Justificação</i>
Conhecimento da Prototerapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aquisição e consolidação de conhecimentos através da literatura. ✓ A inexistência da prototerapia em Portugal, impulsionou o estudo.
Conhecer o número de doentes oncológicos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O número de doentes oncológicos sujeitos a internamento foi considerado para o estudo, apesar de não existir uma base de dados oncológica exata a nível nacional. ✓ Existe uma entidade responsável pelos registos oncológicos por região, em que cada centro tem a sua metodologia de recolha de informação, o que dificulta a representatividade real dos dados oncológicos.
Colaboração do INE/DGS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comunicação da informação facilitada para o estudo; ✓ Fornecimento dos dados estatísticos pretendidos para o estudo.

Tabela 4.13 – As ameaças na elaboração do estudo.

<i>Ameaças</i>	<i>Justificação</i>
Dados fornecidos	✓ Os dados oncológicos são baseados nos internamentos registados anualmente com os códigos do ICD-9 e ICD-10.
Fuga dos restantes dados	✓ Pertinência relativamente à diferença de metodologia das entidades organizadoras responsáveis pelos registos oncológicos por região, resultando no enviesamento de dados oncológicos.
A prototerapia	✓ O facto de não existir em Portugal, não nos permite obter dados reais relativamente ao número de doentes tratados por patologia.

Capítulo V – Considerações Finais

Pretendeu-se estudar a implementação de terapia com protões e avaliar a sua compatibilidade com os serviços de radioterapia atuais, baseando-se numa revisão de literatura. Devido à inexistência desta tecnologia em Portugal, foi possível realizar o estudo com base nos casos oncológicos diagnosticados entre 2006 a 2010, considerando como referência o ano de 2010.

O motivo pelo qual este tema suscitou interesse foi devido à doença oncológica, considerada um desafio à saúde global, requerendo um investimento massivo em pesquisa e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. A prototerapia torna-se numa modalidade de tratamento emergente para o cancro, prometendo trazer vantagens face à radioterapia convencional. Devido às propriedades físicas dos feixes de protões, estes podem reduzir significativamente dose nos órgãos de risco circundantes e consequentemente reduzir os efeitos secundários, diminuindo o risco de induzir um cancro secundário.

A revisão de literatura efetuada ao longo deste estudo, permitiu construir uma perspetiva sobre a possível implementação da prototerapia. A análise do número de casos oncológicos diagnosticados em Portugal e a comparação com outros países em que existe prototerapia, nomeadamente a Holanda, permitiu efetuar uma estimativa do número de doentes que poderiam eventualmente receber este tratamento.

Considerou-se o ano de 2010, por ser o ano mais atual para efetuar a análise e cálculo da estimativa do número dos doentes que poderiam realizar prototerapia. A percentagem de doentes encaminhados para radioterapia e prototerapia foi considerada por neoplasia diagnosticada. Recorrendo ao estudo efetuado pela Holanda, tornou-se possível estimar o número de doentes oncológicos que poderiam receber tratamento com prototerapia. Concluiu-se que, segundo a especificidade da neoplasia e indicação terapêutica, 3789 doentes/ano poderiam receber prototerapia. Esse número é considerado como número máximo e pode revelar a importância de um serviço deste tipo em Portugal e o benefício clínico que esses doentes poderiam receber, caso existisse um centro de prototerapia.

As indicações *standard* referem-se às neoplasias que estão comprovadas serem as que mais beneficiam com prototerapia. O melanoma intraocular e as neoplasias pediátricas estão referenciados como indicação *standard*, devido à localização da lesão tumoral junto de estruturas críticas e à radiosensibilidade aos protões e correspondem a 332 doentes estimados para prototerapia. As indicações prioritárias correspondem às neoplasias nas quais se pretende obter um maior controlo loco-regional. Sendo estas, as neoplasias de

próstata, de cabeça e pescoço, de pulmão e sarcomas, que correspondem a 1931 doentes/ano. As indicações modelo-base têm esta designação devido ao objetivo de minimizar o risco de efeitos secundários tardios, como é o caso da neoplasia de mama, de pulmão, do SNC, de próstata, sarcomas e neoplasias de cabeça e pescoço, correspondem a 1234 doentes estimados para prototerapia. Por último, a indicação com o objetivo de reduzir o risco de cancro secundário, que segundo os dados corresponde à neoplasia de mama, com 292 doentes estimados para prototerapia.

As neoplasias que surgem nas duas indicações, modelo-base e prioritárias, correspondem à percentagem de doentes que pode ser encaminhada para prototerapia. Essa percentagem permite prever e escolher, no momento de decisão terapêutica e de acordo com o tipo histológico da neoplasia, o objetivo que se pretende com a prototerapia. Significando que o número de doentes encaminhados não é o mesmo, mas sim, para uma percentagem de doentes pretende-se obter um bom controlo loco-regional e outra percentagem de doentes pretende-se minimizar o risco de manifestação de efeitos secundários tardios.

A introdução de uma nova terapêutica deve ser planeada de forma gradual, para que sejam tratados no máximo, cerca de 4000 doentes/ ano. Considera-se que este investimento não visa abdicar das técnicas com feixe de fotões/eletrões, mas poder ser considerada como uma modalidade de tratamento aceite e reconhecida na terapêutica oncológica, estando inserida num ambiente de investigação clínica e tecnológica.

A prototerapia representa um avanço significativo na administração de radiação, apresentando uma longa história clínica, conjuntamente com a terapia com fotões atual. Devido à evolução tecnológica e clínica, a prototerapia tem-se tornado cada vez mais disponível para outros tipos de neoplasias.

O tratamento de neoplasias com comportamentos invasivos e em estadios avançados, nomeadamente nas neoplasias de pulmão e neoplasias gastrointestinais, quando realizado com fotões pode resultar no aparecimento precoce e com maior intensidade de efeitos secundários, influenciando o controlo local da doença. A terapia com feixe de protões pode ser aplicada por meio de escalonamento de dose (hipo ou hiperfracionamento), permitindo um maior controlo local da doença. Noutras neoplasias, a capacidade do feixe de protões em salvaguardar tecidos normais pode permitir a integração de terapias sistémicas com sobreposição de toxicidade, como a quimioterapia. Permitindo a administração concomitante ou sequencial com outras terapêuticas, o que aumenta a radiosensibilidade tumoral.

Com a prototerapia os tecidos normais são mais preservados, reduzindo os efeitos adversos tardios, incluindo o risco de cancro secundário. Neste contexto, pode permitir um melhor resultado terapêutico, reduzindo os custos do tratamento do cancro.

Um investimento na investigação e desenvolvimento tecnológico em prototerapia pode levar a um desenvolvimento de equipamentos menores, de forma a poderem coexistir com os serviços planeados para os atuais equipamentos de terapia com feixe de fotões, permitindo uma maior acessibilidade a esta modalidade terapêutica científica.

Um serviço de prototerapia deve ter a capacidade de verificação e análise de dose *in vivo*. Com objetivo de controlo da qualidade dos tratamentos administrados, mas também a novos avanços radiobiológicos, oferecendo novas oportunidades na administração de técnicas de tratamento individualizada.

As limitações do estudo encontradas verificaram-se na análise de SWOT. A temática em estudo foi considerada uma limitação devido à inexistência desta terapêutica em Portugal e o estudo foi baseado numa extensa pesquisa de literatura internacional. Para se conseguir obter um número mínimo de doentes tratados, de modo a justificar a instalação do serviço de prototerapia em Portugal. Tal foi possível, através da comparação com um estudo semelhante realizado pela Holanda, no qual se basearam no número de doentes oncológicos diagnosticados/ano na Holanda, considerando que 40% dos doentes recebiam radioterapia e que, segundo a indicação terapêutica, referida na discussão de resultados, em média, 25% desses doentes diagnosticados seriam encaminhados para prototerapia. Os resultados na Holanda revelaram uma estimativa no número de doentes para prototerapia de 7000/ano. Deste modo, os dados do estudo basearam-se no número de doentes diagnosticados com cancro que foram internados em 2010 fornecidos pela DGS. Por ausência de dados estatísticos de outras patologias indicadas para prototerapia, só foi possível avaliar esse número com base nos dados obtidos, ou seja, o número de doentes estimado para prototerapia, que considera as neoplasias de mama, de pulmão, de ORL, de próstata, neoplasias pediátricas, de SNC, melanomas intraoculares e sarcomas.

Considerou-se, também, uma limitação no estudo, a amostra utilizada, visto não corresponder aos tumores diagnosticados por ano a nível nacional, mas sim com base nos códigos ICD-9 e ICD-10. Reforçando a importância de existência de uma base de dados oncológica a nível nacional. O número de doentes fornecido é considerado como importante, dado que no percurso do tratamento oncológico, o doente é internado pelo menos uma vez.

Atualmente a oncologia é uma área diversificada, tentando aproximar-se das terapêuticas individualizadas. Em consequência, a prototerapia pode tornar-se numa modalidade terapêutica para uma diversidade de neoplasias.

Com a realização deste trabalho, conseguiu-se atingir as metas pretendidas, tendo a noção que dada a conjuntura económica atual, um investimento desta magnitude seria problemático, mas com as justificações fundamentadas relativamente a esta terapêutica, torna-se importante investir logo que se reúnam as condições nesta área, reduzindo, assim, os custos no tratamento, e nos cuidados de saúde resultantes dos efeitos adversos.

5.1. Proposta de Trabalho Futuro

Ao longo da realização deste trabalho foram surgindo algumas sugestões para trabalhos futuros como: realizar um trabalho sobre o custo-efetividade face aos custos de um investimento em prototerapia; estudar a Intensidade Modulada em prototerapia, técnica abordada, mas não foi minuciosamente pesquisada, devida à abundante temática já em estudo; investigar a Prototerapia, de forma individualizada, nos tumores mais diagnosticados em Portugal, permitindo a comparação com outras terapias de radiação; comparação entre terapia com protões e terapia com carbono, de acordo com a literatura consultada foi possível conhecer a terapia com carbono, mas devido ao tempo de realização e à temática, não foi possível desenvolver esta terapêutica; estudar o *workflow* de um serviço de Prototerapia e investigar a temática sobre terapia com antiprotões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ✓ AAPM-The American Association of Physicists in Medicine (2010). *Intensity modulated proton planning for ocular tumor using human anatomy dose algorithm and preliminary comparison with IMRT planning*. (s.l.): Author. Retrieved March 22, 2012 from <http://www.aapm.org/meetings/amos2/pdf/41-10141-59191-38.pdf>
- ✓ ACRO-American College of Radiation Oncology (2009). *Guidelines for the ACRO practice accreditation program*. Bethesda: Author. Retrieved December 26, 2011 from <http://www.acro.org/media/pdf/accreditation/Redbook%202009120608%20web.pdf>
- ✓ ACS-Alto Comissariado da Saúde, (2009). Doenças oncológicas em Portugal. *PNS em Foco*, Boletim Informativo Nº4. Recuperado em Janeiro 26, 2012 a partir de <http://www.acs.min-saude.pt/wp-content/blogs.dir/1/files/2009/05/pnsemfoco4.pdf>
- ✓ ACS-Alto Comissariado da Saúde, & CNDO-Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas (2008). *Desenvolvimento estratégico da radioterapia em Portugal para a próxima década*. (s.l.): Autor. Recuperado em Janeiro 26, 2012 a partir de http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/6906B76C-A0D8-4017-A88C-486A20784D55/0/rt_nov08_vcorrigida_2_2.pdf
- ✓ ACS-Alto Comissariado da Saúde, CNDO-Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas, & ESMO-European Society for Medical Oncology (2007). *Estratégias em assuntos específicos: Sessão paralela sobre cancro*. Em: Estratégias de Saúde na Europa, 2007, Lisboa, Portugal, Jul 12-13, 2007. Recuperado em Março 2, 2012 a partir de http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/C7E3671F-B4ED-4865-A5F2-8114DEA22F02/0/cancro_ptA.pdf
- ✓ ACSS-Administração Central do Sistema de Saúde (2010). *ICD 10 CM/PCS*. (s.l.): Autor. Recuperado em Janeiro 22, 2012 a partir de <http://www.acss.min-saude.pt/%C3%81reaseUnidades/FinanciamentoeContratualiza%C3%A7%C3%A3o/Codifica%C3%A7%C3%A3oCI%C3%ADnica/ICD10CMPCS/tabid/482/language/pt-PT/Default.aspx>
- ✓ Amichetti, M., Cianchetti, M., Amelio, D., Enrici, R., & Minniti, G. (2009). Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurgical Review*, 32(4), 403-416. Retrieved January 22, 2012 from <http://link.springer.com/article/10.1007/s10143-009-0194-4/fulltext.html>
- ✓ Araújo, A., Barroso, S., & Adalberto, F. (2012). *Formas de financiamento e pagamento às estruturas prestadoras de cuidados oncológicos*. Lisboa: ONCOagenda.
- ✓ Araújo, A., Barata, F., Barroso, S., Cortes, P., Damasceno, M., Parreira, A., Espírito Santo, J., Teixeira, E., & Pereira, R. (2009). *Custo do tratamento do cancro em Portugal*.

- Acta Médica Portuguesa*, 22(5), 525-536. Recuperado em Janeiro 12, 2012 a partir de <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2009-22/5/525-536.pdf>
- ✓ Ares, C., Khan, S., MacArtain, A., Heuberger, J., Goiten, G., Gruber, G., Lutters, G., Hug, E., Bodis, S., & Lomax, A. (2010). Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant Improvements? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3), 685–697. Retrieved January 12, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609003654>
 - ✓ ART-Associação dos Técnicos de Radioterapia (2011). *Serviços de radioterapia em Portugal*. Lisboa: Autor. Recuperado em Agosto 22, 2011 a partir de http://www.art-radioterapia.org/?page_id=21
 - ✓ Ask, A., Björk-Eriksson, T., Zackrisson, B., Blomquist, E., & Glimelius, B. (2005). The potential of proton beam radiation therapy in head and neck cancer. *Acta Oncologica*, 44(8), 876-880. Retrieved September 23, 2011 from <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500355991>
 - ✓ Athar, B. S., & Paganetti, H. (2009). Neutron equivalent doses and associated lifetimecancer incidence risks for head & neck and spinal proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 54(16), 4907-4926. Retrieved September 22, 2011 from http://iopscience.iop.org/0031-9155/54/16/005/pdf/0031-9155_54_16_005.pdf
 - ✓ Barros, C. S. (2010). *Estudo, avaliação e optimização em radioterapia: IMRT*. Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa. Recuperado em Junho 12, 2011 a partir de http://run.unl.pt/bitstream/10362/4797/1/Barros_2010.pdf
 - ✓ Barros, H., & Lunet, N. (2006). Cancro: Uma perspectiva de saúde pública. *Arquivos de Medicina*, 20(1-2), 31-36. Recuperado em Março 12, 2011 a partir de <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/am/v20n1-2/v20n1-2a05.pdf>
 - ✓ Björk-Eriksson, T., & Glimelius, B. (2005a). The potential of proton beam therapy in paediatric cancer. *Acta Oncologica*, 44(8), 871-875. Retrieved December 14, 2011 from <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500355959>
 - ✓ Björk-Eriksson, T., & Glimelius, B. (2005b). The potential of proton beam radiation therapy in breast cancer. *Acta Oncologica*, 44(8), 884-889. Retrieved December 14, 2011 from <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500355918>
 - ✓ Bortolini, A., Setti, J. A. P., Schelin, H. R., Kosuki, C., Lima, R. C., Milhoretto, E., & Evseev, I. (2009). Avaliação do sistema de colimação do protótipo de um tomógrafo baseado em feixe de prótons de baixa energia por simulações de Monte Carlo. *InterScience Place*, 8ª Edição, 88-92. Recuperado em Fevereiro 18, 2011 a partir de <http://www.interscienceplace.org/interscienceplace/article/view/88/92>
-

- ✓ Brennan, J. (2011). *Proton beam radiation highly effective in early stage breast cancer*. Message posted on: <http://www.breastcancer.co/news/research/proton-beam-radiation-highly-effective-in-early-stage-breast-cancer>
- ✓ Chang, J. Y., Komaki, R., Lu, C., Wen, H. Y., Allen, P. K., Tsao, A., Gillin, M., Mohan, R., & Cox, J. D. (2011). Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 117(20), 4707-4713. Retrieved February 9, 2012 from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26080/pdf>
- ✓ Christóvão, M. T., & Campos, T. P. R. (2010). Análise da distribuição espacial de dose absorvida em próton terapia ocular. *Radiologia Brasileira*, 43(4), 249–254. Recuperado em Fevereiro 9, 2012 a partir de <http://www.scielo.br/pdf/rb/v43n4/v43n4a09.pdf>
- ✓ Ciernik, I. F., Niemierko, A., Harmon, D. C., Kobayashi, W., Chen, Y. L., Yock, T. I., Ebb, D. H., Choy, E., Raskin, K. A., Liebsch, N., Hornicek, F. J., & DeLaney, T. F. (2011). Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer*, 117(19), 4522-4530. Retrieved February 12, 2012 from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26037/pdf>
- ✓ Coelho, Z. P., & Lopes, F. (2011). *Notícias sobre cancro: Intertextualidade, dialogismo e poder social*. Em: VII Congresso SOPCOM, 2011, Porto, Portugal, Dez 15-17, 2011. Recuperado em Fevereiro 12, 2012 a partir de http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/14494?mode=full&submit_simple=Mostrar+registo+em+formato+completo
- ✓ Cotter, G. W., & Parsai, E. I. (2009). *Guidelines for the ACRO practice accreditation program*. Bethesda: American College of Radiation Oncology.
- ✓ DeLaney, T. F., & Kooy, H. M. (2008). *Proton and charged particle radiotherapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- ✓ Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *American Cancer Society*, 104(6), 1129-1137. Retrieved January 29, 2012 from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21324/pdf>
- ✓ DGS-Direção-Geral de Saúde (2002). *Rede de referência hospitalar de oncologia*. Lisboa: Autor. Recuperado em Dezembro 12, 2010 a partir de <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006182.pdf>
- ✓ Ferlay, J., Parkin, D. M., & Steliarova-Foucher, E. (2010) Estimates of Cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*, 46(4), 765-81. Retrieved February 22, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804909009265>

- ✓ Fortin, M. F. (1999). *O processo de investigação: Da concepção à realização*. Loures: Lusociência.
- ✓ Glimelius, B., Ask, A; Bjelkengren, G., Björk-Eriksson, T., Blomquist, E., Johansson, B., Karlsson, M., & Zackrisson, B. (2005). Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncologica*, 44(8), 836-849. Retrieved September 12, 2011 from <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500361049>
- ✓ Hall, E. J. (2006). Intensity-modulated radiation therapy, protons and the risk of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(1), 1-7. Retrieved February 9, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606001763>
- ✓ Hamrouni, Z., Levy, C., Lumbroso, L., D'Hermies, F., Frau, E., Mazal, A., Delacroix, S., Nauraye, C., Dendale, R., Schlienger, P., & Desjardins, L. (2005). Résultats du traitement du mélanome malin de l'uvée par faisceau de protons: 10 ans de recul. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 28(8), 833-839. Consulté Février 9, 2012 à partir de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181551205810010>
- ✓ Hansen, E. K., & Roach III, R. (Eds.). (2010). *Handbook of evidence based radiation oncology* (2nd ed.). New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer.
- ✓ Health Council of the Netherlands (2009). *Proton radiotherapy: Horizon scanning report*. The Hague: Author. Retrieved March 22, 2011 from http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/proton%20radiotherapy200917E_0.pdf
- ✓ HemOnc Today (2008a). Is it wise to invest in proton beam therapy? Message posted on: <http://www.hemonctoday.com/article.aspx?rID=33483>
- ✓ HemOnc Today (2008b). Proton beam therapy: Is it the future of radiation? Message posted on: <http://www.healio.com/hematology-oncology/practice-management/news/print/hematology-oncology/%7Bae5705b3-95f7-43f6-9adb-f43b82617ecb%7D/proton-beam-therapy-is-it-the-future-of-radiation>
- ✓ Hoppe, B. S., Flampouri, S., Su, Z., Morris, C. G., Latif, N., Dang, N. H., Lynch, J., Li, Z. & Mendenhall, N. P. (2011). Consolidative involved-node proton therapy for stage IA-IIIB mediastinal hodgkin lymphoma: Preliminary dosimetric outcomes from a Phase II Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(1), 260-267. Retrieved February 9, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301611028252>
- ✓ Hui, Z., Zhang, X., Starkschall, G., Li, Y., Mohan, R., Komaki, R., Cox, J. D., & Chang, J. Y. (2008). Effects of interfractional motion and anatomic changes on proton therapy dose distribution in lung cancer. *International Journal of Radiatation Oncology, Biology,*

- Physics*, 72(5), 1385-1395. Retrieved February 9, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608004148>
- ✓ IARC-International Agency Research for Cancer (2008). *Globocan 2008: Fast stats Portugal*. France: Author. Retrieved March 2, 2011 from <http://globocan.iarc.fr/>
 - ✓ IPO Porto-Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (2011). *IPO news Especial Radioterapia*. Mensagem postada em: http://www.ipoportor.min-saude.pt/NR/rdonlyres/0E6F3D04-F182-4C9E-A2D8-06B532488108/21708/News_IPO_especialradio_marco2011.pdf
 - ✓ Iwata, H., Murakami, M., Demizu, Y., Miyawaki, D., Terashima, K., Niwa, Y., Mima, M., Akagi, T., Hishikawa, Y., & Shibamoto, Y. (2010). High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 116(10), 2476-2485. Retrieved March 2, 2012 from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24998/pdf>
 - ✓ Jarlskog, C. Z., & Paganetti, H. (2008). Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(1), 228–235. Retrieved March 2 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608008158>
 - ✓ Kahn, J., Loeffler, J. S., Niemierko, A., Chiocca, E. A., Batchelor, T., & Chakravarti, A. (2011). Long-term outcomes of patients with spinal cord gliomas treated by modern conformal radiation techniques. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(1), 232-238. Retrieved May 22, 2012 from <http://www.redjournal.org/article/S0360-3016%2810%2900681-4/abstract>
 - ✓ Kim, S., Min, B. J., Yoon, M., Kim, J., Shin, D. H., Lee, S. B., Park, S. Y., Cho, S. & Kim, D. H. (2011). Secondary radiation doses of intensity-modulated radiotherapy and proton beam therapy in patients with lung and liver cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 98(3), 335–339. Retrieved February 1, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814011000338>
 - ✓ Kirsch, D. G., & Tarbell, N. J. (2004). Conformal radiation therapy for childhood CNS tumours. *The Oncologist*, 9(4), 442-450. Retrieved March 2, 2012 from <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/4/442.full.pdf+html>
 - ✓ Levin, W. P., Kooy, H., Loeffler, J. S., & DeLaney, T. F. (2005). Proton beam therapy. *British Journal of Cancer*, 93, 849-854. Retrieved March 22, 2011 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361650/pdf/93-6602754a.pdf>
 - ✓ Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S. R., Jönsson, B., & Glimelius, B. (2005). Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncológica*, 44(8), 850-861. Retrieved February 2, 2011 from <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500341157>
-

- ✓ Macedo, A; Andrade, S; Moital, I; Moreira, A; Pimentel, F. L; Barroso, S; Dinis, J; Afonso, N& Bonfill, X. (2008). Perfil da doença oncológica em Portugal: Racional, objectivos e metodologia – Estudo perfil. *Acta Médica Portuguesa*, 21, 329-334. Recuperado em Março 12, 2012 a partir de <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2008-21/4/329-334.pdf>
- ✓ MacDonald, S. M., Trofimov, A., Safai, S., Adams, J., Fullerton, B., Ebb, D., Tarbell, N. J., & Yock, T. (2011). Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(1), 121–129. Retrieved March 12, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609035573>
- ✓ McDonald, M. W., & Fitzek, M. M. (2010). Proton therapy. *Current Problems in Cancer*, 34(4), 257-296. Retrieved May 14, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147027210000528>
- ✓ Ministério da Saúde, ACS-Alto Comissariado da Saúde, & CNDO-Coordenação Nacional das Doenças Oncológicas (2007). *Plano nacional de prevenção e controlo das doenças oncológicas 2007/2010: Orientações programáticas*. (s.l.): Autor. Recuperado em Março 12, 2011 a partir de www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/1E333675-1C4A-44A9-B5F6-F21A746ED3C6/0/pnpcdo_2007_versaofinal.pdf
- ✓ Mizumoto, M; Okumura, T; Hashimoto, T; Fukuda, K; Oshiro, Y; Fukumitsu, N; Abei, M; Kawaguchi, A; Hayashi, Y; Ohkawa, A; Hashii, H; Kanemoto, A; Moritake, T; Tohno, E; Tsuboi, K; Sakae, T. & Sakurai, H. (2012). Evaluation of liver function after proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Micron: Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 82, 3, e529-e535. Recuperado em Março, 12, 2012, a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284041>
- ✓ Monsanto, M. F. S. (2004). *Contributos para o levantamento de necessidades de radioterapia: Portugal Continental*. Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto Superior de Ciências do Trabalho e da Empresa, Lisboa.
- ✓ Newhauser, W. D., Fontenot, J. D., Mahajan, A., Kornguth, D., Stovall, M., Zheng, Y., Taddei, P. J., Mirkovic, D., Mohan, R., Cox, J. D., & Woo, S. (2009). The risk of developing second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 54(8), 2277-2291. Retrieved July 24, 2011 from http://iopscience.iop.org/0031-9155/54/8/002/pdf/0031-9155_54_8_002.pdf
- ✓ Nucci, N. A. G. (2003) *Qualidade de vida e câncer. Um estudo compreensivo*. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil. Recuperado em Julho 24, 2011 a partir de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59137/tde-27012004-222429/pt-br.php>

- ✓ Nussbam, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2008). *Thompson & Thompson Genética Médica* (7ª ed.). São Paulo: Elsevier.
- ✓ Oliveira, R. T. (s.d.). *Novas terapias em oncologia*. Recuperado em Janeiro 29, 2012 a partir de http://www.sovergs.com.br/palestras/dra_rosemary_oliveira_novas_terapias_em_oncologia.pdf
- ✓ Olsen, D. R., Bruland, O. S., Frykholm, G., & Norderhaug, I. N. (2007). Proton therapy: A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology*, 83(2), 123-132. Retrieved April 14, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016781400700093X>
- ✓ PTCOG-Particle Therapy Cooperative Group (2012). *Particle therapy facilities in operation (incl. patient statistics)*. (s.l.): Author. Retrieved February 9, 2012 from <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>
- ✓ Paiva, S. M. M. (2006). *Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante*. Dissertação de mestrado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil. Recuperado em Março 22, 2011 a partir de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-26032007-171120/pt-br.php>
- ✓ Pascoal, A. (2008). *Novas tecnologias na saúde e nível de adopção em Portugal*. Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Católica Portuguesa, Sintra.
- ✓ Portaria n.º 839-A/2009, de 31 de Julho.
- ✓ PSI-Paul Scherrer Institute (2011). *PSI scientific report 2010*. Villigen: Author. Retrieved May 22, 2011 from http://www.psi.ch/info/MediaBoard/PSI_ScientificReport_2010.pdf
- ✓ Hoppe, R., Phillips, T., & Roach, M. (2010). *Leibel and Phillips textbook of radiation oncology* (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- ✓ Pinheiro, P. S., Tyczynski, J. E., Bray, F., Amado, J., Matos, E., Miranda, A. C., & Limbert, E. (2000). *Cancer in Portugal: Cancro em Portugal*. Lyon: World Health Organization.
- ✓ ProCure (2012). *The healing power of protons*. (s.l.): Author. Retrieved June 22, 2012 from <http://www.procure.com/ProtonTherapy/PrecisionTechnology.aspx>
- ✓ PTCS-Proton Therapy Center Switzerland AG (2011). *Welcome to the website of PTCS: Proton Therapy Center Switzerland AG*. Switzerland: Author. Retrieved February 9, 2012 from <http://www.ptcs.ch/>
- ✓ Reis, S. F. S. (2008). *Optimização de processos de prestadores de cuidados de saúde: Serviço de radioterapia*. Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Recuperado em Fevereiro 10, 2012 a partir de http://www.mat.uc.pt/~jsoares/research/tese_sara.pdf

- ✓ Resolução do Conselho de Ministros n.º 129/2001, de 17 de Agosto.
- ✓ Reto, L., & Nunes, F. (1999). Métodos como estratégia de pesquisa: Problemas tipo numa investigação. *Revista Portuguesa de Gestão*, 1, 21-31. Recuperado em Fevereiro 10, 2012 a partir de http://repositorio-iul.iscte.pt/bitstream/10071/1386/6/reto%26nunes_RPG_1999.pdf
- ✓ Rodrigues, L. A. C. (2002). *Compreender os recursos humanos do serviço nacional de saúde*. Lisboa: Edições Colibri.
- ✓ Salembier, C., Lavagnini, P., Nickers, P., Mangili, P., Rijinders, A., Polo, A., Venselarr, J., Hoskin, P., & GEC ESTRO PROBATE Group (2007). Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 83(1), 3–10. Retrieved December 12, 2011 from <http://www.estro.org/estroactivities/Documents/GuidelinesProstateBrachy1.pdf>
- ✓ SAMS-Serviços de Assistência Médico Social do Sindicato dos Bancários (2010). *Tabela de Preços*. Lisboa: Autor.
- ✓ Schlegel, W. (2005). *Protonterapia moderniza a Alemanha contra o câncer*. Mensagem postada em: <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,1588154,00.html>
- ✓ Schwarz, M., Pierelli, A., Fiorino, C., Fellin, F., Cattaneo, G. M., Cozzarini, C., Di Muzio, N., Calandrino, R., & Widesott, L. (2011). Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment of early stage prostate cancer: A treatment planning comparison. *Radiotherapy and Oncology*, 98(1), 74-80. Retrieved February 19, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814010006699>
- ✓ Seco, J. (2009). Terapia do cancro com protões: Passado, presente e futuro. *Gazeta de Física*, 32(1) 12-15. Recuperado em Junho 11, 2011 a partir de <http://www.gazetadefisica.spf.pt/magazine/article/351/pdf>
- ✓ Semenova, J. (2009). Proton beam radiation therapy in the treatment of pediatric central nervous system malignancies: A review of the literature. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 26(3), 142-149. Retrieved May 12, 2011 from <http://www.aphon.org/files/public/09MAYCEarticle.pdf>
- ✓ Shin, D., Yoon, M., Kwak, J., Shin, J., Lee, S. B., Park, S. Y., Park, S., Kim, D. Y., & Cho, K. H. (2009). Secondary neutron doses for several beam configurations for Proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 74(1), 260–265. Retrieved January 2, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609000959>
- ✓ Silva, M. A. (2001). *Efeito citogenético dos 153Sm-EDTMP em linfócitos periféricos de pacientes com câncer metastático*. Tese de doutoramento apresentada ao Instituto de

Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo. Recuperado em Fevereiro 10, 2011 a partir de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-02072002-113615/pt-br.php>

- ✓ Slater, J. D. (2006). Clinical applications of proton radiation treatment of Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 5(2), 81-90. Retrieved April 22, 2011 from http://protoninfo.com/images/15Year/Clinical_Applications_of_Proton_Radiation_Treatment_at_Loma_Linda_University_Review_of_a_Fifteenyear_Experience_p_8190.pdf
- ✓ Stolarczyk, L., Cywicka-Jakiel, T., Horwacik, T., Olko, P., Swakon, J., & Waligorski, M. P. R. (2011). Evaluation of risk of secondary cancer occurrence after proton radiotherapy of ocular tumours. *Radiation Measurements*, 46(12), 1944-1947. Retrieved March 22, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448711002137>
- ✓ Stolarczyk, L., Olko, P., Cywicka-Jakiel, T., Ptaszkiewicz, M., Swakon, J., Dulny, B., Horwacik, T., Obryk, B., & Waligórski, M. P. R. (2010). Assessment of undesirable dose to eye-melanoma patients after proton radiotherapy. *Radiation Measurements*, 45(10), 1441-1444. Retrieved July 22, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448710001691>
- ✓ Sugaha, S., Oshiro, Y., Nakayama, H., Fukuda, K., Mizumoto, M., Abei, M., Shoda, J., Matsuzaki, Y., Thono, E., Tokita, M., Tsuboi, K., Tukuuye, K. (2010). Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(2), 460-466. Retrieved March 22, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609003125>
- ✓ The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2003). *Radiotherapy for cancer: A systematic literature review*. Stockholm: Author. Retrieved February 1, 2012 from <http://www.sbu.se/upload/publikationer/content1/1/radiotherapyslut.pdf>
- ✓ United Healthcare (2012). *Proton beam radiation therapy*. (s.l.): Author. Retrieved December 22, 2012 from https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Proton_Beam_Radiation_Therapy.pdf
- ✓ van de Water, T. A., Lomax, A. J., Bijl, H. P., de Jong, M. E., Schilstra, C., Hug, E. B., & Langendijk, J. A. (2011). Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the Salivary glands in oropharyngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*,

- 79(4), 1216–1224. Retrieved January 22, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301610006887>
- ✓ Vargas, C., Wagner, M., Mahajan, C., Indelicato, D., Fryer, A., Falchook, A., Horne, D., Chellini, A., McKenzie, C., Lawlor, P., Zuofeng, L., Lin, L., & Keole, S. (2008). Proton therapy coverage for prostate cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(5), 1492–1501. Retrieved December 22, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030160704076X>
 - ✓ Vernimmen, F. J. A. I., Slabber, J. P., Wilson, J. A., Fredericks, S., & Melvill, R. (2005). Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 62(1), 44–52. Retrieved September 12, 2011 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301604025672>
 - ✓ Virgínia, R., Rolim, L., Carqueja, E., & Ferreira, S. (2007). Avaliação da qualidade de vida em mulheres com cancro da mama: Estudo exploratório em 60 mulheres portuguesas. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 8(1), 13-32. Recuperado em Fevereiro 22, 2012 a partir de <http://repositorio.ispa.pt/bitstream/10400.12/1127/1/PSD%202007%208%281%29%2013-22.pdf>
 - ✓ Voiland, A. (2008). *The Promise of proton-beam therapy*. Message posted on : <http://health.usnews.com/health-news/cancer/articles/2008/04/16/the-promise-of-proton-beam-therapy.html?PageNr=1>
 - ✓ Wagstaff, A. (2005). Radiotherapy report sets: New targets for Europe. *Cancer World*, 9(November-December), 32-36. Retrieved March 22, 2012 from http://www.cancerworld.org/pdf/6424_32_36_cw9_Spotlighton.pdf
 - ✓ Wang, Z.-Y., Li, Y.-X., Wang, W.-H., Jin, J., Wang, H., Song, Y.-W., Liu, Q.-F., Wang, S.-L., Liu, Y.-P., Qi, S.-N., Fang, H., Liu, X.-F., & Yu, Z.-H. (2009). Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*, 114(23), 4771-4776. Retrieved March 22, 2012 from <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/114/23/4771.full.pdf>
 - ✓ WHO-World Health Organization (2012). *Cancer*. (s.l.): Author. Retrieved March 26, 2012 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
 - ✓ WHO-World Health Organization (2008). *Radiotherapy risk profile: Technical manual*. Switzerland: Author. Retrieved December 25, 2011 from http://www.who.int/patientsafety/activities/technical/radiotherapy_risk_profile.pdf
 - ✓ WHO-World Health Organization (2007). *The World Health Organization's fight against cancer: Strategies that prevent, cure and care*. Switzerland: Author. Retrieved January 26, 2012 from http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595438_eng.pdf
-

- ✓ Wieszczycka, W., & Scharf, W. H. (2001) *Proton radiotherapy accelerators*. USA: World Scientific.
- ✓ Yoon, M., Ahn, S. H., Kim, J., Shin, D. H., Park, S. Y., Lee, S. B., Shin, K. H., Cho, K. H. (2010). Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(5), 1477–1485. Retrieved March 4, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609010281>
- ✓ Zhang, X., Li, Y., Pan, X., Li, X., Mohan, R., Komaki, R., Cox, J. D., & Chang, J. Y. (2010). Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIb non-small-cell lung cancer: A virtual clinical study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(2), 357-366. Retrieved December 3, 2011 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868090/>

Bibliografia:

- ✓ Blasser, N., Alsner, J., Beyer, G., DeMarco, J. J., Doser, M., Hajdukovic, D., Hartley, O., Iwamoto, K. S., Jä'kel, O., Knudsen, H. V., Kovacevic, S., Møller, S. P., Overgaard, J., Petersen, J. B., Solberg, T. D., Sørensen, B. S., Vranjes, S., Wouters, B. G., & Holzscheiter, M. H. (2008). Antiproton radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1), 14-19. Retrieved March 2, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814007006342>
- ✓ Boyon-Monteau, A., Habrand, J.-L., Datchary, J., Alapetite, C., Bolle, S., Dendale, R., Feuvret, L., Helfre, S., Calugaru, V., Cosset, J.-M., & Bey, P. (2010). La protonthérapie: avenir de la radiothérapie? Première partie: aspects cliniques. *Cancer/Radiothérapie*, 14(8), 727-738. Consulté Juillet 24, 2011 à partir de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321810000107>
- ✓ Caporaso, G. J., Sampayan, S., Chen, Y.-J., Harris, J., Hawkins, S., Holmes, C., Krogh, M., Nelson, S., Nunnally, W., Paul, A., Poole, B., Rhodes, M., Sanders, D., Selenes, K., Sullivan, J., Wang, L., & Watson, J. (2007). Compact accelerator concept for proton therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 261(1-2), 777-781. Retrieved March 2, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X07008713>
- ✓ Freeman, T. (2009). *Protons of benefit for prostate cancer*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved March 2, 2012 from <http://www.proton-therapy.org/documents/2009-medphysweborg-freeman-prostate-39231.pdf>
- ✓ Freeman, T. (2008a). *IMPT best for boosting*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>
- ✓ Freeman, T. (2008b). *Gating system keeps protons on course*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>

- ✓ Gould, P. (2008a). *Antiprotons: the magic bullet*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>
- ✓ Gould, P. (2008b). *Proton therapy: neutron issues*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>
- ✓ Hofmann, B. (2009). Fallacies in the arguments for new technology: the case of proton therapy. *Journal of Medical Ethics*, 35, 684-687. Retrieved November 22, 2011 from <http://jme.bmj.com/content/35/11/684.full.pdf+html>
- ✓ INCA-Instituto Nacional de Câncer (2010). *Situação do câncer no Brasil*. Recuperado em Outubro 13, 2012 a partir <http://www.inca.gov.br/situacao/>
- ✓ Jones, B. (2008). *The cautionary tale of neutron therapy*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>
- ✓ Lei n.º 64-B/2011, de 30 de Dezembro
- ✓ Lirnelius, B. & Montelius, A. (2007). Proton beam therapy: Do we need the randomized trials and can we do them? *Radiotherapy and Oncology*, 83(2), 105-109. Retrieved March 3, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814007001594>
- ✓ McEntee, J. (2008). *Proton therapy: future planning*. (s.l.): MedicalPhysicsWeb. Retrieved November 22, 2011 from <http://medicalphysicsweb.org/blog/MPWReviewSpring08.pdf>
- ✓ Nakagawa, Y., Yoshihara, H., Kageji, T., Matsuoka, R., & Nakagawa, Y. (2009). Cost analysis of radiotherapy, carbon ion therapy, proton therapy and BNCT in Japan. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(7-8), S80-S83. Retrieved March 3, 2012 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804309002516>
- ✓ Oliveira, L. A. (2011). *Dissertação e tese em ciência e tecnologia segundo Bolonha*. Lisboa: Edições Lidel.
- ✓ Wilkens, J. J. & Oelfke, U. (2008). Direct comparison of biologically optimized spread-out bragg peaks for protons and carbon ions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(1), 262–266. Retrieved February 17, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607038643>
- ✓ Yeung, A. R., Vargas, C. E., Falchook, A., Louis, D., Olivier, K., Keole, S., Yeung, D., Mendenhall, N. P., & Li, Z. (2008). Dose–volume differences for computed tomography and magnetic resonance imaging segmentation and planning for proton prostate cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(5), 1426–1433. Retrieved February 17, 2011 from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608005099>

- ✓ Zietman, A. (2007). The Titanic and the iceberg: Prostate proton therapy and health care economics. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3565-3566. Retrieved February 16, 2012 from <http://jco.ascopubs.org/content/25/24/3565.full>