

Em Novembro de 1895, na escuridão de um laboratório da Universidade de Wurzburg, na Alemanha, a luminosidade de uma placa de platino-cianeto de bário originou uma das descobertas científicas que mais marcaram o século XX. Foi, sem dúvida, aquela em que a física e a medicina mais rapidamente se aliaram. O diagnóstico médico abre uma nova era e, ao longo do século XX, o binómio radiação-imagem foi integrando estrutura e morfologia, função e metabolismo num crescendo de informação analógica e digital, rasgando continuamente as fronteiras do conhecimento. A evolução da radioterapia ao longo do século XX foi marcada por três grandes aquisições da ciência: descoberta dos raios X, descoberta da radioactividade natural e produção de elementos radioactivos artificiais. Hoje em dia é o movimento o desafio mais estimulante que se coloca à tecnologia da radioterapia. E quando se fala em radioterapia 4D, a quarta dimensão é o tempo.

Não sabemos se a evolução vai continuar como até aqui na radioterapia, ou se o século XXI nos trará uma mudança de paradigma. Provavelmente a terapia com radiação tenderá a conjugar-se cada vez mais com estudos genéticos aprofundados e individualizados, de forma a aumentar a sua eficácia.

MARIA DO CARMO LOPES

Serviço de Física Médica

Instituto Português de Oncologia de Coimbra

Avenida Bissaya Barreto, n.º 98

3000-075 Coimbra

mclopes@croc.min-saude.pt

UM SÉCULO DE COM RADIAÇÃO

INTRODUÇÃO

A evolução da radioterapia (RT) ao longo do século XX resultou da articulação de diversas áreas da medicina, tecnologia e física, numa primeira fase, juntando-se depois, progressiva e continuamente, a patologia, a biologia, a genética, a imagiologia, a computação e a robótica. Juntamente com a cirurgia, a radioterapia tem sido uma das modalidades terapêuticas mais usadas e com maior sucesso.

Na Europa, com os seus quase quinhentos milhões de habitantes, estima-se que se diagnosticam, por ano, cerca de 4000 novos casos de cancro por milhão de habitantes. Destes, cerca de metade terá a RT como terapêutica, em alguma das fases de tratamento, o que representa, ao nível europeu, mais de um milhão de doentes (se juntarmos os casos paliativos e as recorrências) [1].

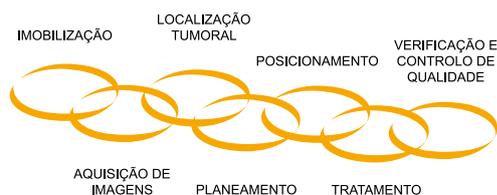
De todos os tumores diagnosticados, cerca de 63% são numa fase não disseminada da doença, o que significa que o tratamento terá um objectivo curativo.

A RT por si só (em 19% dos casos) ou em conjunto com a cirurgia (em mais 10%) será responsável pela cura, o que faz dela uma arma bastante eficaz no combate à doença. Ainda assim, em cerca de 30% dos casos com potencialidades de cura, a RT não será eficaz e os tumores continuarão a crescer. É aqui que os desenvolvimentos futuros terão de incidir.

A sequência de procedimentos de um esquema de tratamento em RT, na actualidade, é muitas vezes comparada a uma corrente, com os seus vários elos:

TERAPIA

O



Foi Steve Webb quem, usando a mesma metáfora, lembrou que a robustez de uma corrente é aferida pelo seu elo mais fraco [2]. E, como é da integralidade da corrente que depende o sucesso do tratamento, nenhum dos elos pode ser descurado. Esta é actualmente, cada vez mais, uma preocupação maior que está reflectida nas recomendações sobre os sistemas de qualidade em departamentos de RT convenientemente equipados e dotados de equipas profissionais [3,4].

Persistem, no entanto, fragilidades que podem comprometer todo o processo. Na localização tumoral há um longo caminho a percorrer. A integração das várias modalidades de imagiologia (com informação de morfologia e função) tenderá a ajudar a definir de modo mais rigoroso o volume-alvo e as estruturas críticas. No planeamento, algoritmos mais precisos e rápidos calcularão com mais rigor a distribuição de dose a administrar e os parâmetros radiobiológicos que determinam o resultado clínico. Durante o tratamento, mecanismos de automação e *feedback* monitorizarão em tempo real a irradiação, ajustando e compensando os desvios que forem ocorrendo – a este processo corresponde o conceito de *Adaptive RadioTherapy* (ART).

Como foi longo o caminho desde que uma nova radiação foi descoberta! Nos primórdios, a cadeia de processos reduzia-se aos elos de posicionamento e tratamento.

O desconhecimento quase completo dos passos anteriores e a impossibilidade de tecnicamente garantir a qualidade desses primeiros tratamentos não diminuí, no entanto, o facto de terem sido marcos decisivos de uma história de sucesso que passaremos em revista.

A DESCOBERTA

Em 8 de Novembro de 1895, na escuridão de um laboratório da Universidade de Würzburg, na Alemanha, a luminosidade de uma placa de platino-cianeto de bário originou uma das descobertas científicas que mais marcaram o século XX. Foi, sem dúvida, aquela em que a Física e a Medicina mais rapidamente se aliaram.

Wilhelm Conrad Röntgen dedicava-se então ao estudo dos raios catódicos produzidos pelos chamados “tubos de Crookes”. O fenómeno que presenciou naquela noite fugia a qualquer explicação científica conhecida até então. E Röntgen teve a intuição de que algo de novo estava ali a acontecer. Pouco sabemos acerca da sequência das suas pesquisas nos dias seguintes. Excepto que, no decurso da interposição de diferentes tipos de materiais entre o tubo e o écran fluorescente, para testar os novos raios, terá acabado por ver os ossos da sua própria mão claramente projectados sob o contorno da pele. A sequência de experiências sistemáticas, observações e conclusões acerca das características e natureza daquele novo tipo de radiação foi apresentada a 28 de Novembro, sete semanas depois da descoberta, ao Instituto de Física e Medicina de Würzburg.

“*Über eine neue Art von Strahlen*” era o título da comunicação de dezassete parágrafos onde a génese da descoberta é descrita, incluindo a imagem, obtida a 22 de Novembro, dos ossos da mão da sua mulher, Bertha.

As potencialidades que se deixavam adivinhar pela aplicação revelada desencadearam uma mediatização que, de certo era, no final do séc. XIX, pouco comum. “Uma nova luz vê os ossos através da pele” e “Através da nova luz, revelam-se objectos escondidos” são exemplos de manchetes de jornais norte-americanos, logo em meados de Janeiro de 1896. A opinião pública estava fascinada com os raios X (até poemas lhes foram dedicados!) e o mundo médico imediatamente reconheceu o extraordinário potencial da descoberta. O diagnóstico médico abriu uma nova era e, ao longo do século XX, o binómio radiação-imagem foi integrando estrutura e morfologia, função e metabolismo, num crescendo de informação analógica e digital, rasgando continuamente as fronteiras do conhecimento.

Muito cedo também surgiram tentativas de testar a eficácia dos raios X nas mais diversas patologias, tais como a tuberculose e o cancro. Não havia nenhuma razão especial

para se esperar alguma acção curativa mas, assim como desde meados do século XIX a electroterapia se havia popularizado, também a nova terapia com raios X entrou na lista das terapêuticas. Em finais de 1896, vários investigadores haviam notado os efeitos paliativos dos raios relativamente a dores provocadas por alguns cancros. Outros obtiveram resultados espantosos no tratamento de lesões superficiais da pele.

Continua, no entanto, a ser discutida a questão de quem primeiro executou um tratamento de radioterapia [5,6]. Não é uma pergunta simples, uma vez que a resposta deve considerar, por um lado, o objectivo da abordagem e, por outro, o resultado a que se chegou. Emil H. Grubbé, um utilizador experimentado dos tubos de Crookes e ele próprio fabricante dos mesmos (e também vítima, uma vez que desenvolveu um processo de dermatite aguda nas mãos), reclama para si estes louros numa carta datada de 1933 (37 anos depois!) [7]. A doente de carcinoma da mama ter-lhe-á sido enviada pelo médico R. Ludlum, membro da Hahnemann Medical School, em Filadélfia, EUA. A falta de registo desta aplicação e do seguimento que lhe foi dado permitiu que sejam considerados pioneiros outros nomes: em Lyon, Victor Despeignes, que publicou o primeiro artigo sobre radioterapia, reportando a irradiação de um carcinoma gástrico, em Julho de 1896; em Viena, Leopold Freund, que, em Novembro de 1896, terá iniciado de forma sistemática e bem documentada o tratamento de uma lesão benigna (nevus) a uma criança de cinco anos; ou ainda, em Boston, Frands Williams, que atestava o alívio da dor num carcinoma de mama, também em Novembro do mesmo ano.

É de qualquer forma notória a rapidez da passagem às aplicações terapêuticas, uma vez que seguramente há casos tratados com raios X decorrido menos de um ano após a descoberta.

UMA SEGUNDA DESCOBERTA QUASE SIMULTÂNEA

Provavelmente motivado pela descoberta dos raios X, Henri Becquerel, professor na Escola Politécnica de Paris, e ele próprio um estudioso da radiação luminosa nomeadamente os fenómenos da polarização, fosforescência, absorção pelas redes cristalinas encetou um estudo sobre a eventual relação entre a nova radiação e o fenómeno de fosforescência natural. Ao trabalhar com sais de urânio, verificou que, expostos à luz solar, eles tinham a capacidade de impressionar uma chapa fotográfica coberta por papel opaco. Em Fevereiro de 1896, descobriu que esta capacidade é independente da exposição à luz solar. A não verificação da premissa de que havia partido, de que a radiação solar provocava o fenómeno, levou à admissão de que o mesmo tinha origem no próprio sal de urânio. Foi a descoberta da radioactividade natural!

Os raios de Becquerel, como por alguns anos passaram a ser designados, foram por ele estudados exaustivamente. Demonstrou que, tal como os raios X, podiam causar ionização em gases, mas contrariamente ao que acontecia com eles, sofriam deflexão por um campo magnético.

O nome que se segue nesta fase intensa de descobertas, transição de um século para outro, é o de Maria Skolodowska. Foi ela quem encetou, em finais de 1897, um estudo sistemático (que viria a ser a sua tese de doutoramento na Sorbonne) sobre os “raios de Becquerel”. Juntamente com o seu marido Pierre Curie propôs-se procurar outros materiais com as mesmas propriedades. De facto, logo a seguir, propôs o uso do termo radioactividade, para a emissão desses raios pelas substâncias como o urânio e o tório, aos quais chamou “radioelementos”. Continuando as suas pesquisas, verificou que a pechblenda, um mineral de urânio, apresentava uma radioactividade muito elevada, não explicável pelo seu conteúdo em urânio. Submetendo a pechblenda a uma série de separações químicas, o casal Curie propôs em 1898 o nome de polónio, para designar um novo elemento que tinham conseguido isolar e que era cerca de 400 vezes mais radioactivo do que o urânio. Ainda nesse ano, anunciaram a existência, na pechblenda, de um outro elemento químico radioactivo, ao qual puseram o nome de rádio.

Marie Curie, a primeira mulher a ter um lugar no corpo docente da Sorbonne (sucendo a seu marido, tragicamente desaparecido), foi ela própria uma das promotoras da utilização do rádio no tratamento do cancro.

Em 1934, já depois da identificação e caracterização das partículas nucleares, o casal Joliot-Curie, formado por Irène Curie (filha de Marie Curie) e por Frédéric Joliot produziu, pela primeira vez, um elemento radioactivo em laboratório. Bombardeando um elemento estável (alumínio) com projecteis nucleares (partículas α provenientes do polónio), conseguiu transformar um elemento natural num elemento radioactivo ao qual chamaram radiofósforo.

Estas três aquisições da ciência – descoberta dos raios X, descoberta da radioactividade natural, produção de elementos radioactivos artificiais – juntamente com o conhecimento aprofundado da estrutura atómica e nuclear, onde os nomes de Niels Bohr (1885-1962) e Ernest Rutherford (1871-1937) são incontornáveis, determinaram a evolução da radioterapia ao longo do século.

ALGUNS CONCEITOS FUNDAMENTAIS – FRACCIONAMENTO E DOSE

Nas primeiras décadas, a inexistência de um conceito comum de dose de radiação, a proliferação de equipamentos

não padronizados e a falta de uma fundamentação clara da acção da radiação nos tecidos, tornavam difícil a reprodução de resultados clínicos bem sucedidos. Simultaneamente, o relato de consequências negativas da aplicação da radiação, tais como queimaduras, dermatites, recorrências e outras sequelas, levantavam dúvidas à utilização generalizada dos novos recursos terapêuticos.

De qualquer forma era indubitável a mais-valia recolhida ao longo de décadas pelos primeiros radioterapeutas, através de informação empírica.

Havia então argumentos quer a favor de doses únicas de radiação, quer de doses múltiplas. Esta questão, do tempo de tratamento associado à cadência na administração da dose terapêutica, aquilo a que se chama o fraccionamento de dose, é das mais determinantes da história da radioterapia [8].

Já em 1918, Friedrich e Krönig fazem notar que, para a mesma dose de exposição, o efeito produzido varia com o fraccionamento e o tempo total. Mas foi já na década de 30 que, no tratamento dum carcinoma da língua, H. Coutard explorou a capacidade de obter uma boa resposta tumoral poupando os tecidos normais, à custa de um escalonamento criterioso da dose administrada diariamente, ao longo de várias semanas. Em 1944 Strandqvist propôs uma fórmula empírica entre a dose total necessária à produção de um dado efeito e o tempo total para a administrar.

No entanto, foi só na década de 80 que o estudo e a análise de curvas de sobrevida de células de mamíferos permitiu uma melhor compreensão radiobiológica dos factores envolvidos nos diferentes esquemas de fraccionamento que até aí se praticavam um pouco por toda a parte, mas sem critérios objectivos que lhes conferissem uma base consistente e fiável. O reconhecimento da influência de um outro parâmetro – o número de fracções em que é administrada a dose total e, conseqüentemente, a *dose por fracção* – trouxe novos desenvolvimentos à formulação de leis empíricas dos vários regimes terapêuticos.

Na sequência de análises mais profundas do comportamento celular à radiação, surgiu o modelo linear-quadrático¹ que passou a ser adoptado por ser o que mais fielmente reproduz e preconiza os efeitos da radiação nos tecidos irradiados, permitindo estabelecer equivalência entre vários regimes terapêuticos, em termos de isoefeito, apesar da sua formulação matemática simples.

A partir dos dados empíricos acumulados ao longo de décadas, estabeleceu-se o fraccionamento dito convencional de 1,8 a 2 Gy² diários, administrados 5 a 6 vezes por semana, durante 5 a 7 semanas.

Também o conceito de dose de radiação, como grandeza

física associada aos efeitos produzidos nos tecidos biológicos, sofreu evoluções, quase desde a descoberta dos raios X [9,10]. Thomson e Rutherford, logo em 1896, iniciaram o estudo e a caracterização dos feixes do novo tipo de radiação, através da ionização que estes produzem em gases. Era muito mais fácil recolher iões em gases do que em líquidos ou sólidos. Não admira, por isso, que em 1908 Paul Villard tenha sugerido que se adoptasse como unidade associada aos raios X a “quantidade de radiação” necessária à produção de uma determinada carga eléctrica no ar. Essa unidade evoluiu para a definição do röntgen (R) adoptada pela International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU), em 1928. Em 1956, foi introduzido o termo exposição para a grandeza medida em röntgens (R) e refinada a sua definição, com um valor numérico em termos das grandezas físicas fundamentais (carga e massa) de que deriva ($1R = 2,54 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$).

Trata-se, no entanto, de uma grandeza dosimétrica de conversão³, que caracteriza o passo inicial da interacção da radiação na matéria, mas cuja definição torna impraticável a sua utilização para energias elevadas.

Actualmente associamos aos efeitos biológicos produzidos nos tecidos irradiados a grandeza designada por dose absorvida. É medida em gray ($1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$) e é definida como a energia média depositada por unidade de massa de um certo volume elementar⁴.

Dose é uma grandeza macroscópica, não estocástica e que por isso não descreve a sequência de processos microscópicos de deposição de energia. No entanto, é a distribuição espacial das ionizações provocadas pela radiação incidente que determina o efeito biológico. A escala a que se dão os efeitos relevantes é o diâmetro da molécula de DNA. Esta é, dentro do núcleo celular, o alvo crítico da radiação, do ponto de vista terapêutico.

Ao causar danos (substituições, falhas, trocas, quebras simples, quebras duplas) à estrutura do DNA numa célula, a radiação pode inviabilizar a sua reprodução, ou seja, conduzir à sua morte. Do ponto de vista terapêutico, o objectivo é mesmo esse – a morte das células tumorais – para obter o controlo tumoral permanente. Quando a reprodução celular é inviabilizada, o tumor pára de crescer. Processos subsequentes de destruição celular, acabam por, desejavelmente, activar a regressão tumoral.

Por outro lado, do ponto de vista dos tecidos sãos, deve conseguir-se que sobrevivam células clonogénicas em número suficiente para assegurar uma adequada repopulação, imprescindível à manutenção da integridade das funções.

É pois este balanço custo-benefício, entre irradiação do tumor e irradiação dos tecidos sãos circundantes, que de-

termina o resultado dum tratamento. Os contínuos desenvolvimentos científicos e tecnológicos, visaram melhorar esta relação.

RESULTADOS CLÍNICOS

Verificou-se clinicamente, em estudos bem controlados, que o aumento da dose administrada resulta num acréscimo da probabilidade de controlo tumoral (TCP – *tumor control probability*), enquanto um decréscimo de dose absorvida nos tecidos sãos está relacionada com a diminuição de efeitos secundários indesejáveis (NTCP – *normal tissue complication probability*). As duas curvas (TCP e NTCP) em função da dose apresentam características muito semelhantes – são curvas sigmoidais (ver Fig. 1). Da distância entre elas (uma medida da chamada janela terapêutica) depende o valor do máximo da curva P_+ , que representa a probabilidade de cura sem complicações, e também a sua forma. Quanto mais estreita for a largura desta curva, mais exigente, do ponto de vista da precisão, terá de ser a determinação da dose administrada, sob pena de se comprometer o sucesso do tratamento [11].

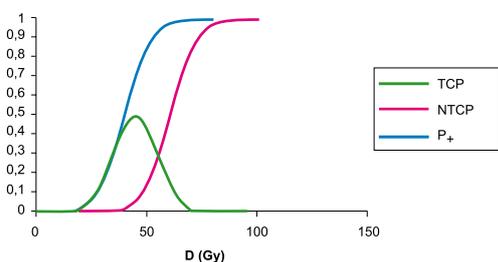


Fig. 1 - Curvas dose-efeito: TCP (probabilidade de controlo tumoral); NTCP (probabilidade de complicações nos tecidos normais); P_+ (probabilidade de cura sem complicações).

EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA

Desde praticamente os seus primórdios, a radioterapia pode ser administrada de duas formas tecnicamente diferentes, dependendo da localização da fonte de radiação. Se esta é exterior ao doente, designar-se-á por radioterapia externa (RTE). Se a fonte de radiação se encontrar localizada dentro do tumor (ou nas suas imediatas vizinhanças) a técnica designar-se-á por braquiterapia (BT). Actualmente apenas cerca de 10% dos doentes são tratados com BT, embora seja possível que esta percentagem tenda a aumentar.

Até aos anos 50 a maior parte da RTE era levada a cabo em aparelhos de raios X, muito semelhantes ao tubo de Crookes que o próprio Röntgen utilizava nas suas pesquisas. As tensões geradas por este equipamento não ultra-

passavam os 300 kVp (ortovoltagem). O subsequente desenvolvimento de máquinas capazes de gerar radiação de mais elevada energia e o incremento da popularidade das unidades de cobalto (telecobaltoterapia) nos anos 50 e 60 fizeram diminuir gradualmente o uso dos aparelhos de raios X convencionais (ver Fig. 2).

A fonte radioactiva de uma unidade de cobalto, ^{60}Co , é produzida por irradiação de ^{59}Co (existente na Natureza) com neutrões, num reactor nuclear. É uma reacção nuclear que se designa por captura radiativa $^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$. A fonte (um cilindro de 1 a 2 cm de diâmetro) é duplamente selada para prevenir a fuga de material radioactivo. O ^{60}Co decai por emissão β seguida de emissão, praticamente instantânea, dos raios γ de decaimento de 1,17 e 1,33 MeV, cuja energia média é 1,25 MeV. As partículas β são absorvidas no material de encapsulamento. São os raios γ os responsáveis pela irradiação numa unidade de cobalto.

O acelerador linear (Linac) é um aparelho que usa ondas electromagnéticas de elevada frequência para acelerar electrões (produzidos por um canhão electrónico) a energias da ordem das dezenas de MeV, através de uma estrutura linear de aceleração (Fig. 3a). Este feixe de electrões de alta energia pode ser usado para tratamento de lesões superficiais ou ser obrigado a embater num alvo e originar, por interacção com os núcleos deste, raios X de alta energia (radiação de travagem ou *bremstrahlung*).

O *design* das unidades de tratamento foi sofrendo progressivas evoluções, sobretudo na concepção (metodologias de aceleração de electrões e modulação do feixe, focagem e controlo de frequência, técnicas de vazio e refrigeração), colimação, operação e controlo [12].

Um acelerador linear é uma máquina isocêntrica, ou seja, que permite a irradiação segundo várias direcções de incidência cujos eixos centrais se intersectam num mesmo ponto de espaço (isocentro), situado normalmente a 100 cm do foco do feixe. Também os outros movimentos possíveis (do colimador e da mesa) respeitam, segundo os eixos que lhes correspondem, a coincidência neste ponto (Fig. 3b). Esta é a configuração básica dos aceleradores lineares operacionais até hoje.

As inovações que na última década se introduziram decorreram das exigências de melhorar os resultados clínicos. Como vimos, estes são determinados, por um lado, pela irradiação do volume tumoral, por outro, pela poupança dos tecidos sãos. Ora os colimadores tradicionais são formados por dois pares de mandíbulas que se movem formando aberturas rectangulares que determinam o tamanho dos campos de radiação (entre 3×3 e 40×40 cm², no plano do isocentro, para a gama de casos clínicos normais). No entanto, do ponto de vista do feixe, um tumor



Fig. 2 - Aparelhos de radioterapia externa: a) unidade de ortovoltagem; b) unidade de cobalto; c) acelerador linear.

nunca tem esta forma regular. Para que o feixe de radiação se conforme geometricamente à forma da lesão, há que adicionar colimação extra. Nos aceleradores anteriores a meados da década de 90 essa colimação era feita à custa de blocos executados numa liga metálica de alta densidade e baixo ponto de fusão (o *cerrobend*) e posteriormente interpostos, para cada direcção de incidência, entre o foco do feixe e o doente, permitindo a protecção das estruturas que não se pretendiam irradiar (Fig. 4a).

Actualmente, o próprio colimador permite a conformação geométrica. São os chamados colimadores multi-folhas, formados por 80 a 120 segmentos com uma dimensão entre alguns milímetros e 1 cm (ao nível do isocentro), que se movem independentemente uns dos outros, sendo comandados por motores individuais.

Os colimadores multi-folhas, para além de permitirem a conformação geométrica, são, como veremos, também as peças fundamentais da conformação dosimétrica, permitindo, em coordenação com uma cadência de irradiação bem controlada, a modulação da intensidade do feixe.

DA DOSIMETRIA BÁSICA À DOSIMETRIA CLÍNICA

Os dados básicos que caracterizam, do ponto de vista de dose absorvida num meio, o feixe de radiação produzido por um acelerador linear são usualmente obtidos num fantoma⁵ de água já que a água se assemelha, em absorção e dispersão, ao músculo e a outro tipo de tecidos moles (Fig. 5a). Outra razão da escolha da água é que ela é um meio facilmente disponível e com propriedades reprodutivas onde quer que se esteja. Além da água usam-se também materiais sólidos de composição semelhante à água (plásticos, perspex, polistireno, água sólida, etc.) por uma questão de comodidade de manuseamento. Existem, além destes, fantasmas não homogéneos de grande utilidade em

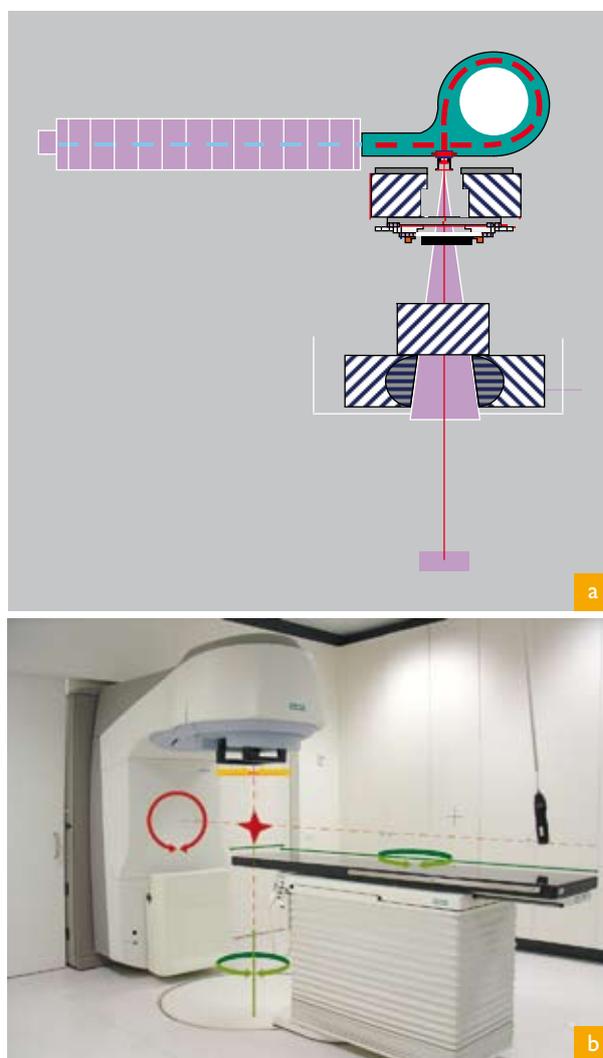


Fig. 3 - Acelerador linear: a) corte esquemático da estrutura interna; b) movimentos de rotação das componentes (vermelho – gantry, amarelo – colimador; verde – mesa). No cruzamento dos eixos de rotação da gantry e do colimador encontra-se o isocentro.



Fig. 4 - a) Tabuleiro com blocos de *cerrobend* colocado, na cabeça do acelerador; abaixo do colimador convencional; b) colimador multi-folhas visto de baixo.

dosimetria, como é o caso dos fantasmas antropomórficos (por exemplo Alderson Rando).

Quando um feixe de radiação incide num paciente, ou num dado fantoma, a dose absorvida vai variando à medida que o feixe penetra em profundidade. Esta variação depende de muitos parâmetros: energia do feixe; profundidade; tamanho do campo; distância à fonte; sistema de colimação do feixe; etc. [13]

Um passo essencial no cálculo da dose consiste em determinar a sua variação ao longo do eixo central do campo, a chamada curva de rendimento em profundidade. Se colocarmos num mesmo gráfico curvas representativas desta variação correspondentes a diferentes energias (Fig. 5b), verificaremos que as de maior energia se prolongam e sobrepõem às de menor energia (os feixes mais energéticos têm maior poder de penetração e conseguem debitar uma dose mais elevada em profundidade).

A zona inicial da curva de rendimento em profundidade apresenta um crescimento até ao máximo, a partir do qual se impõe a atenuação exponencial em profundidade – é a zona de *build-up*. Ela será tanto mais extensa quanto mais elevada é a energia da radiação – conduz ao efeito de preservação da pele (*skin sparing effect*). Nos primeiros tempos da radioterapia, dada a energia dos feixes de raios X utilizados⁶, a dose de tolerância da pele era um dos factores limitativos à administração da dose terapêutica no tumor (dizia-se então que se atingia a dose-eritema). Fisicamente a zona de *build-up* corresponde à zona de transferência energética entre a radiação incidente e as camadas superficiais do meio, onde ainda não está estabelecido o equilíbrio entre o número de electrões de determinada energia

originados pelas interacções primárias e o número de electrões dessa energia desaparecidos por interacções no meio. A extensão da zona de *build-up* depende do alcance dos electrões no meio irradiado, que será tanto maior quanto maior for a energia do feixe incidente (Fig. 5b).

A dose distribui-se tridimensionalmente no meio. Por isso, à curva de rendimento em profundidade é necessário juntar-se a descrição da variação de dose ao longo de planos perpendiculares ao eixo central, a várias profundidades – os chamados perfis *x-y* de dose. Com estes dados dosimétricos podem calcular-se linhas (ou superfícies) que passam por pontos de igual dose, descrevendo a distribuição planar (ou volumétrica) de dose absorvida no meio, e se chamam isodoses. São curvas de dose relativa, referida a um determinado ponto. Este ponto corresponde a um valor de dose absoluta, medido em gray (Gy), em condições de referência, com um sistema dosimétrico calibrado e segundo um conjunto de procedimentos descritos em protocolos de dosimetria aceites internacionalmente [14].

A calibração de um aparelho de radioterapia consiste na obtenção das curvas de rendimento em profundidade e dos perfis de dose para cada campo de irradiação, para cada energia, para cada tipo de radiação, para cada acessório modificador do feixe. É um trabalho experimental exaustivo que conduz à obtenção da base de dados dosimétricos característicos da unidade de tratamento. Daí o nome de dosimetria básica para este conjunto de procedimentos. A calibração é feita usualmente num fantoma de água cúbico (Fig. 5a), cujas dimensões são muito maiores que as dimensões dos campos de irradiação usados nas situações clínicas. A incidência do feixe é perpendicular à superfície da água, a uma distância específica do foco da radiação.

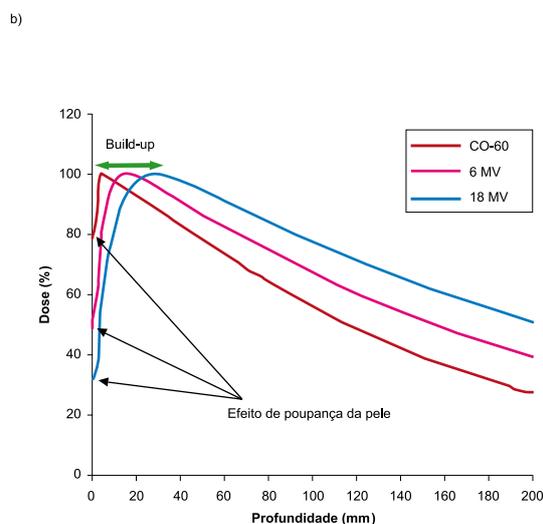


Fig. 5 - a) Fantoma de água motorizado; b) curvas de rendimento em profundidade para feixes de diferentes energias, onde se evidencia a zona de *build-up* e o conseqüente efeito de poupança da pele.

Segue-se a transferência dos dados básicos para os chamados sistemas de planeamento computadorizado onde se podem calcular as distribuições de dose em situações reais de tratamento – é a fase da dosimetria clínica (planeamento) [15].

O CÁLCULO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE NUM PACIENTE

Nem o corpo do doente é homogéneo nem a sua superfície é plana e regular. Por isso, a distribuição de dose poderá diferir significativamente da distribuição obtida no fantoma. É nos sistemas de planeamento que, incluindo algoritmos de cálculo específicos para cada correcção, se obtêm as distribuições de dose correspondentes a cada caso concreto. A precisão na determinação desta distribuição depende, evidentemente, da disponibilização da informação relevante e precisa relativamente à situação clínica.

Longe vai o tempo em que a dose de radiação prescrita era administrada ao doente, com base apenas nos chamados “Atlas de Dose”, gerais para cada modelo de equipamento (usualmente unidades de cobalto), fornecidos pelo fabricante. Como complemento destas curvas de isodose relativas, actualizavam-se periodicamente tabelas de dose absoluta (tomando em conta o decaimento da fonte radioactiva). Todos estes valores se baseavam em dados publicados no *British Journal of Radiology*, que se referiam a dose absorvida em água, para campos de irradiação de secção quadrada [16].

Posteriormente, surgiram os sistemas de planeamento 2D que, permitindo apenas uma imagem de tomografia computadorizada (CT), consideravam que a informação estrutural interna do doente se prolongava longitudinalmente com geometria cilíndrica.

Nos sistemas actuais, a informação anatómica de cada paciente baseia-se num conjunto completo de imagens CT abarcando toda a região de tratamento. Estas imagens são usadas na fase de planeamento com dois tipos de utilidade: i) permitem o delineamento do volume-alvo e das estruturas circunvizinhas em relação ao contorno externo do doente; ii) fornecem os dados quantitativos (sob a forma de números de Hounsfield ou números CT), cuja conversão em densidade electrónica relativamente à água permite o cálculo de dose com correcção de heterogeneidade nos vários tecidos.

Mesmo nos sistemas mais sofisticados, nos quais é possível a chamada fusão de imagem – sobreposição, com co-registo, de várias modalidades imagiológicas tais como RMI, PET, SPECT – o cálculo de dose é sempre baseado na informação CT, já que ela permite aceder a valores correspondentes às densidades electrónicas dos vários tecidos biológicos.

Relativamente à precisão do cálculo de dose, também um longo caminho tem vindo a ser percorrido [17]. Os algoritmos mais simples, ditos fenomenológicos, baseiam-se na parametrização da distribuição de dose usando dados de

dosimetria básica e diversas interpolações. A dose é calculada através de uma série de factores dependentes do tamanho de campo. A correcção de heterogeneidades é feita na maioria dos casos através de um factor de escala obtido a partir da densidade electrónica do tecido relativamente à água.

Os algoritmos de convolução-sobreposição são baseados na separação entre a componente de fluência primária do feixe (número de fótons emitidos por unidade de área transversal ao eixo do campo) e a componente de deposição de energia em água. Esta componente resulta, por sua vez, da consideração das interacções elementares que constituem os chamados *point kernel* (distribuições tridimensionais de deposição de energia pelos electrões secundários, na água, em torno do ponto de interacção do fóton). Da convolução (soma) do produto deste *point kernel* com a fluência primária resulta a distribuição de dose do campo total (mesmo que este seja irregular). Este cálculo que envolve, a três dimensões, um número muito elevado de operações, requer um tempo que clinicamente, pode ser incomportável. Assim, surgiram soluções numéricas para simplificar este problema. Estas envolvem convoluções bidimensionais os chamados *pencil beams*, que podem ser vistos como integrações prévias dos *point kernels* ao longo de cada direcção de cálculo, normal à superfície da geometria irradiada. Ou, ainda, aproximações mais elaboradas que envolvem técnicas de discretização do *point kernel* segundo um determinado número de sectores cónicos (*collapsed cone convolution*).

O cálculo de heterogeneidades não fica resolvido com a aproximação dos *pencil beams*. Nas zonas de interface entre estruturas ou noutras situações mais problemáticas (extensão lateral das heterogeneidades) a precisão pode não ser a mais adequada, o que implica a utilização de métodos de correcção baseados em abordagens semi-empíricas. A dispersão lateral é mais correctamente tomada em conta nos algoritmos que preservam a ideia de *point kernel*, pois estes podem sofrer distorção no sentido de descrever o diferente percurso dos electrões secundários em regiões de densidade diferente da da água.

De qualquer forma, estes algoritmos são todos semi-analíticos e têm, por isso, os seus pontos fracos que se manifestam tanto mais quanto mais complexa é a situação clínica que pretendem descrever. Têm, no entanto, a grande vantagem de serem suficientemente rápidos para permitirem a interactividade, ou seja, o plano de tratamento pode ser modificado em tempo real por forma a que a busca da melhor solução (processo de optimização do planeamento), na base de tentativa-erro, possa decorrer num lapso de tempo adequado ao processo.

O mesmo não se passa, por enquanto, com os algoritmos baseados no método de Monte Carlo [18,19]. Este é um

método numérico que simula as interacções das partículas elementares (fótons e electrões) em sequências de processos estocásticos governados pelas probabilidades das várias ocorrências. Desta forma, o processo global de transporte da radiação no meio irradiado (com todos os pormenores da sua geometria, quer seja um fantoma de água quer seja um conjunto de imagens CT) é modelizado de uma forma muito realista. Para que isso aconteça a precisão estatística tem que ser elevada sendo necessário simular centenas de milhões de partículas. Infelizmente, por enquanto, os computadores actuais não podem tornar interactivo este cálculo. Por isso tais métodos são hoje utilizados como método de avaliação pós-tratamento⁷ [20,21].

PLANEAMENTO

O objectivo de um tratamento em radioterapia é administrar a dose prescrita ao volume delineado (chamado volume-alvo). Isto pressupõe, por um lado, que a dose se distribui sobre o volume-alvo de uma forma homogénea e, por outro, que as estruturas circunvizinhas recebam níveis inferiores de dose. Só assim se podem estabelecer relações dose-efeito credíveis [23].

Por isso, um tratamento real raramente é feito com um só campo de radiação (tal é possível em casos de lesões superficiais). A obtenção de distribuições de dose aceitáveis requer normalmente a combinação de dois ou mais campos de radiação. A composição mais simples é a de dois campos paralelos e opostos que cria uma distribuição de dose bastante homogénea em todo o volume irradiado. Volumes de dimensões mais reduzidas, rodeados de estruturas a poupar, requerem planeamentos mais elaborados.

Os recursos disponíveis passam por: direcções de incidência (diversificando as direcções de incidência consegue-se concentrar dose na região de intersecção, enquanto nas zonas de entrada de cada campo a dose será tanto menor quanto maior for o número de campos da configuração); conjugação de energias (mais penetrante ou menos penetrante conforme as necessidades); composição de tipos de radiação (fótons e electrões, já que estão ambos disponíveis nos aceleradores lineares); utilização de diversos acessórios (bolus, filtros em cunha, protecções individualizadas, etc.) e imaginação (aliada, evidentemente, a um conhecimento da física dos processos).

Os sistemas de planeamento calculam, para cada configuração de campos proposta, a distribuição de dose (conjunto de isodoses) e sobrepõem-na às imagens de CT disponíveis para o caso clínico em estudo (Figs. 6a e 6b).

O processo de optimização consiste, para este tipo de planeamento, em modificar algum dos parâmetros, recalcular



Fig. 6 - Distribuições de dose correspondentes a dois planejamentos, para o mesmo caso clínico: a) dois campos paralelos e opostos (anterior-posterior e posterior-anterior); b) composição de sete campos co-planares, todos conformados geometricamente ao volume-alvo.

a dose e comparar o resultado com o obtido anteriormente.

Para facilitar a comparação entre planos de tratamento existem ferramentas de estatística de dose (os chamados histogramas de dose-volume) que permitem a avaliação em parâmetros quantitativos (por exemplo, saber que dose chega a determinado volume de uma dada estrutura anatômica).

Este é, no entanto, um processo que pode ser longo e fastidioso, para além de nunca haver certezas de se conseguir o plano “ótimo”.

Por outro lado, apesar de se conseguir a conformação geométrica ao volume-alvo (através dos colimadores multi-folhas ou dos blocos de protecção) as superfícies de isodose são sempre superfícies convexas quando uma configuração de campos é proposta e se obtém, a partir dela, uma dada distribuição de dose (planeamento directo). Nem sempre, porém, a configuração anatômica das estruturas se coaduna com esta geometria (ver Fig. 7). De facto, em algumas situações clínicas, o tumor contorna estruturas críticas a poupar e, para conformar a dose a essas concavidades, há que recorrer a soluções mais sofisticadas, como é o caso da chamada modulação de intensidade de feixe, de que falaremos em seguida. Através dessa técnica consegue-se não só a conformação geométrica mas também a conformação dosimétrica à lesão.

RADIOTERAPIA COM INTENSIDADE MODULADA

A ideia de modular o feixe de radiação não é tão recente quanto se possa imaginar. Um simples bloco de protecção pode ser considerado uma forma muito básica de modulação binária. Um filtro em cunha (um acessório que fisicamente é um bloco metálico com o fecho de uma cunha que se interpõe na cabeça do acelerador), fornece modulação a uma dimensão. Outras soluções avançadas na década de 60 (*gravity oriented devices*) atingiram determinados objectivos [24].

No entanto, quando se fala de IMRT (Radioterapia com Intensidade Modulada) quer-se dizer actualmente a criação de mapas de fluência, arbitrários, capazes de ser administrados automaticamente de forma controlada pelos aceleradores lineares dotados de sistemas sofisticados [25,26].

A necessidade de modulação da intensidade do feixe advém de uma nova concepção de planeamento – o planeamento inverso. Nesta nova aproximação, em vez de se partir de uma configuração de campos para se obter uma distribuição de dose, faz-se o percurso inverso: face à distribuição de dose requerida, procura-se chegar aos perfis de dose incidente de diversas direcções que darão origem a essa distribuição de dose.

A ideia de planeamento inverso foi lançada em 1986 por Brahme, mas a solução matemática do problema foi proposta por Bortfeld e Boyer, em 1991⁸, numa analogia com a reconstrução das imagens de tomografia computadorizada. Em CT, obtém-se, por reconstrução a partir dos perfis de atenuação obtidos dos vários ângulos na rotação do conjunto fonte-detector, as imagens das estruturas anatômicas que lhes deram origem. Aqui é como se conhecêssemos as estruturas (distribuição de dose) e quiséssemos saber os perfis (intensidades de feixe).

A questão da optimização é bem mais complexa, uma vez que se trata de um problema com muitas variáveis. Pode eleger-se uma função-objectivo, como o objectivo final a ser atingido e a melhor solução será a que consegue minimizar esta função. A função-objectivo mais óbvia será a diferença entre dose calculada e dose prescrita. No entanto, estamos a falar de dose em cada ponto do volume, em vários volumes (tumor, órgãos críticos): tem-se um problema com múltiplas variáveis. Introduzem-se parâmetros de ponderação, que medem importância relativa e penalizações. O processo de busca da melhor solução parte de uma solução inicial que, passo a passo, em iterações sucessivas, vai sendo modificada através da comparação com os objectivos

a atingir. Também aqui as soluções matemáticas de busca são várias (técnicas de gradiente, técnicas de *annealing*, etc.).

Após a obtenção da melhor solução de planeamento, há que executá-la e verificá-la. Os campos de intensidade modulada são realizados à custa do movimento controlado das folhas do colimador multi-folhas. O mapa de fluência resultante, para uma dada incidência (Fig. 8) pode ser conseguido à custa de uma sequência múltipla de segmentos (configurações elementares das folhas) em que a radiação é emitida sempre após cada um – esta técnica chama-se *step-and-shoot*; ou, então, as folhas do colimador podem-se ir movendo durante a irradiação – técnica dinâmica.

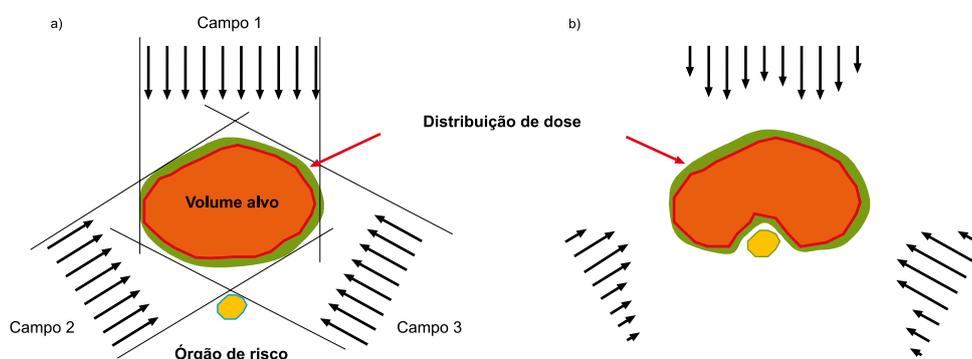


Fig. 7 - a) Planeamento directo com três campos coplanares. O órgão de risco está suficientemente longe do volume-alvo e pode ser poupado mesmo com uma distribuição de dose convexa; b) Planeamento inverso com três campos com intensidade modulada por forma a que a distribuição de dose contorne o órgão de risco.

Trata-se, em qualquer dos casos, de uma técnica altamente exigente do ponto de vista do controlo de qualidade, no sentido de poder, através dela, conseguir melhores distribuições de dose, que permitam administrar doses mais elevadas nos tumores e poupar mais eficazmente as estruturas críticas.

Para o conseguir, outro dos passos determinantes é a imobilização do doente, pois há que garantir a manutenção do seu posicionamento em cada irradiação e ao longo de todo o tratamento. As soluções técnicas vão desde acessórios simples de imobilização (dos membros, do pescoço, etc.), a máscaras termoplásticas e aos chamados sistemas estereotáxicos⁹.

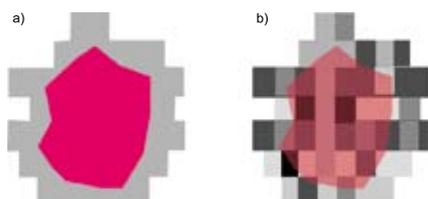


Fig. 8 - Representação de mapas de fluência: a) campo uniforme geometricamente conformado; b) campo de intensidade modulada.

HADROTERAPIA

Até agora temos falado quase exclusivamente de feixes terapêuticos de fótons pois actualmente constituem 90% dos campos de irradiação usados em radioterapia. Numa percentagem reduzida dos campos produzidos num acelerador linear, o alvo não é interposto à saída do feixe de electrões acelerados e são estes que constituem o próprio campo de irradiação.

No entanto, desde a descoberta da radioactividade que se utilizam vários feixes de partículas. Aliás, foi através de um feixe de partículas α que Rutherford descobriu o núcleo atómico (1911). Na sequência desta descoberta,

T. S. Walton e John Cockroft construíram um transformador de alta voltagem para produzir protões, encetando a era da aceleração de partículas. Estiveram ainda na origem da construção do primeiro betatrão. Em 1929 Robert Van de Graaff apresentou o seu modelo de gerador electrostático de corrente, também para acelerar electrões e iões. As aplicações clínicas desta tecnologia não se fizeram esperar e, nas décadas de 30 e 40, foram várias as unidades instaladas. O ciclotrão, inventado por Ernest Lawrence no mesmo ano de 1929, foi exaustivamente aplicado em estudos de desintegração nuclear a partir da década de 30, na sequência da descoberta da radioactividade artificial.

A utilização de protões em radioterapia foi proposta em 1946 por Robert Wilson, com base nas suas propriedades de interacção com a matéria [27]. Como os protões são exemplos de hadrões chama-se hadroterapia a esta técnica terapêutica que utiliza feixes de protões ou iões (hélio, carbono, etc.).

Quando uma partícula carregada pesada penetra na matéria, a degradação energética deriva do denso rasto de ionizações que origina. Como a probabilidade de colisão com

os electrões atómicos aumenta com o inverso da energia da partícula, o que acontece é que ela perde uma fracção importante da sua energia inicial numa região relativamente estreita e próxima do seu alcance no meio – o chamado pico de Bragg. Este comportamento é, de certa forma, o inverso do que acontece com os fotões e electrões (Fig. 9). A profundidade a que se situa este pico depende da energia do feixe e, se esta puder ser modificada de forma contínua, pode conseguir-se não um pico mas um *plateau* de dose em profundidade que se coadune com a localização e a extensão duma dada lesão.

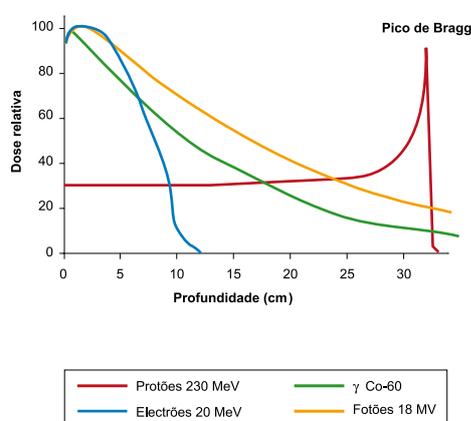


Fig. 9 - Curvas de rendimento em profundidade para diversos tipos de radiação.

Os iões de carbono têm, além desta, uma outra vantagem: uma maior eficácia radiobiológica que lhes advém do seu elevado poder ionizante. A chamada *Relative Biological Effectiveness* (RBE) de um dado tipo de radiação depende da sua energia, e é a razão entre a dose de fotões e a dose dessa radiação necessária para produzir um mesmo efeito biológico. A RBE dos iões de carbono favorece a zona do pico de Bragg alargado, ajustado à região que se pretende irradiar [28].

Estes dois argumentos, o físico e o radiobiológico, associados ao desenvolvimento de unidades de terapia baseadas na aceleração deste tipo de feixes de partículas e a métodos cada vez mais sofisticados de modular a sua energia e direcção, estão na base do crescimento significativo dos centros de hadroterapia ao nível mundial nos últimos anos que, previsivelmente, continuará [29].

As distribuições de dose conseguidas com feixes de hadrões, pela elevada conformidade geométrica e dosimétrica, rivalizam e ultrapassam em alguns casos clínicos as dos fotões. A radiorresistência de certo tipo de tumores parece ter nos hadrões um inimigo com maior capacidade de a enfrentar.

BRAQUITERAPIA

Falar de um século de terapia com radiação sem mencionar, ainda que brevemente, esta modalidade terapêutica seria injusto já que a sua história se desenvolveu de uma forma em tudo paralela ao que aconteceu com a dos raios X.

A Braquiterapia (BT) consiste na utilização de fontes radioactivas seladas no tratamento localizado de diversas patologias. Tirando partido das características físicas dessas fontes (tipo de decaimento, período de semidesintegração, forma física), consegue-se depositar, localmente, uma dose elevada de radiação, ao mesmo tempo que o seu efeito decresce acentuadamente na região circundante. A BT divide-se, conforme o posicionamento das fontes, em dois grandes grupos: i) intersticial, se as fontes se localizarem dentro do tumor; ii) de contacto, se se localizarem na sua imediata vizinhança. Este segundo grupo subdivide-se ainda, segundo as localizações, em: intracavitária, intraluminal, endovascular e de superfície [30,31].

Na BT intersticial as fontes penetram em agulhas, cateteres ou constituem as chamadas sementes. Na BT intracavitária são colocadas através de aplicadores variados com um ou mais canais (vaginais, intra-uterinos, rectais, etc); na BT intraluminal e endovascular em cateteres e na BT superficial em moldes que se adaptam ao contorno da superfície a irradiar. Por ser possível esta variedade, a BT é uma técnica altamente individualizada que depende também da destreza manual do radioterapeuta.

Terá sido a própria Marie Curie quem primeiro sugeriu a utilização do rádio no tratamento de tumores. A sua concretização foi possível com o desenvolvimento de agulhas de platina que serviram de primeiros contentores ao sulfato de rádio. Os primeiros tratamentos ocorreram nos primeiros anos do século XX, no Hospital de St. Louis, em Paris, e depois nos Estados Unidos.

Na década de 20, depois da Primeira Guerra Mundial, iniciou-se o desenvolvimento sistemático e sólido de três grandes escolas de BT, ligadas a três instituições essenciais no desenvolvimento de novas técnicas: em Estocolmo, o Radium Hemmet, em Nova Iorque, o Memorial Cancer Centre e em Paris, o Institut du Radium.

Tal como estava a acontecer com a aplicação clínica dos raios X, a falta de padronização, quer das actividades radioactivas empregadas quer das técnicas utilizadas, tornava difícil a reprodutibilidade dos resultados. E foi através da prática clínica que se foram estabelecendo regras e procedimentos, que perduraram nas décadas seguintes – em BT intracavitária pontuaram as escolas de Estocolmo e Paris, logo muito cedo (1914-1919), e na década de 30 a escola de Manchester; para BT intersticial, decorrentes

de implantes de língua, Paterson e Parker desenvolveram também um conjunto de regras e tabelas que ficaram conhecidas como as regras P-P [32].

A elevada energia da radiação γ proveniente do decaimento do rádio acarretava problemas complicados de radioproteção (e também de dosimetria). Com o advento da radioatividade artificial, novos radionuclídeos, com características mais aliciantes, começaram a ser utilizados: ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I , etc.

Nas décadas de 50 e 60, novos desenvolvimentos técnicos estimularam o interesse pela braquiterapia. As chamadas unidades de controlo remoto (*afterloading devices*) vieram permitir que a dose pudesse ser administrada de forma controlada e segura, minimizando os problemas de protecção radiológica dos profissionais.

Novas regras de aplicação e dosimetria foram desenvolvidas em Paris por Pierquin, Chassagne e Dutreix, constituindo o famoso sistema dosimétrico de Paris cuja utilização ainda hoje persiste.

Nas modernas unidades de BT, a utilização de uma única fonte radioactiva, com a capacidade de penetrar na localização requerida através de vários canais e em passos discretos (*stepping-source*) de duração variável (*dwell times*), abriu novas potencialidades a uma dosimetria mais apurada, acrescentando qualidade aos tratamentos.

A utilização de imagens (CT, RM, ultra-sons, etc.) como base do cálculo da distribuição de dose está actualmente na ordem do dia, no sentido de aproveitar e melhorar os avanços entretanto adquiridos na área da radioterapia externa. Assim se pode falar, também em BT, de intensidade modulada, uma vez que a conformação dosimétrica ao volume tumoral se consegue através de um cálculo preciso do tempo de cada posição discreta de irradiação.

O futuro é promissor, dado que uma compreensão mais integrada do tratamento tende a considerar os efeitos conjuntos de RTE e BT, numa exploração cada vez mais aprofundada dos pormenores radiobiológicos dos vários regimes.

RADIOTERAPIA ADAPTATIVA

O último elo da cadeia que descreve o processo completo de um tratamento, a “verificação e controlo de qualidade”, é o que lhe garante a qualidade e o que, em última análise, determina o seu resultado.

A concretização das expectativas do tratamento, do ponto de vista de controlo tumoral, depende, evidentemente, da execução criteriosa de cada componente do processo. Por

isso, os procedimentos de controlo de qualidade são transversais a todo o processo. Vão desde o desempenho mecânico e dosimétrico da unidade de tratamento ao cálculo da distribuição de dose nos volumes delineados, passando pelas questões de segurança quer para o doente quer para os profissionais.

Os métodos de dosimetria *in-vivo*, com utilização de detectores de estado sólido como os díodos e os detectores termoluminescentes (TLD), são frequentemente usados para controlar /verificar a dose administrada, em sítios de referência sobre a pele do doente (ou em algum tipo de cavidade anatómica), durante a irradiação. São limitados, no sentido em que se restringem a informação pontual, que em alguns casos, nem sequer é obtida em tempo real, mas têm a vantagem de fornecer informação dosimétrica que pode ser um indicador-somatório da qualidade do processo global.

Outros métodos, baseados em imagem e não necessariamente dosimétricos, têm sido desde sempre utilizados na verificação da localização dos campos de irradiação – as chamadas gamagrafias¹⁰. Trata-se de películas radiológicas de sensibilidade reduzida que se expõem durante cada um dos campos de irradiação e se convertem em radiografias de transmissão do doente, para cada direcção de incidência. Através delas, podem detectar-se erros de posicionamento ou outro tipo de erros associados ao estabelecimento das condições de irradiação (tamanho de campo, colimação secundária, etc.).

A partir da década de 90, os aceleradores lineares foram dotados dos chamados sistemas de imagem portal (EPID – *electronic portal imaging device*), através dos quais se adquirem radiografias digitais de transmissão, à semelhança do que acontecia com as gamagrafias, mas em tempo real e sem necessidade de processamento. Há vários tipos de EPID – uns, chamados sistemas fluoroscópicos, baseiam-se em câmaras CCD, outros em matrizes bidimensionais de câmaras de ionização e outros ainda, mais recentes, em detectores de silício amorfo. Com o desenvolvimento das novas técnicas de tratamento, nomeadamente a intensidade modulada (IMRT), têm-se igualmente desenvolvido metodologias que permitem a utilização de EPID, não somente como ferramenta de verificação da localização, mas também como instrumento de verificação dosimétrica, com a vantagem acrescida de fornecerem informação planar [33].

A imagem, como vamos ver, é cada vez mais, e nas suas diferentes vertentes, a ajuda principal. O objectivo é sempre reproduzir, em cada fracção do tratamento, o posicionamento adoptado na fase de aquisição de imagens (CT) para o planeamento (é sobre elas que se calcula a dose a administrar).

No entanto, tem havido uma progressiva tomada de consciência de que, entre a fase da aquisição de imagens para

planeamento e o primeiro dia de tratamento, as condições podem não coincidir exactamente. O mesmo acontece entre o primeiro e o n-ésimo dia de tratamento – a localização, a forma e a fisiologia do tumor podem mudar. E por isso, há que adaptar o tratamento a estas mudanças.

E foi assim que surgiu a *Adaptive Radiotherapy* (ART), ou seja, todo o tipo de procedimento levado a cabo durante o tratamento, em que os desvios relativamente ao planeado (localização do volume-alvo, forma ou distribuição de dose) são monitorizados através de imagem e/ou outras técnicas, e corrigidos, com o objectivo de que a prescrição original seja cumprida ou otimizada.

Para construir um sistema adaptativo há que introduzir ciclos de *feedback*, ou seja, detectar as condições actuais, comparar com o planeado e usar o desvio para adaptar o parâmetro de controlo.

Na prática, existem várias metodologias. Todas elas incorporam o conceito de “Radioterapia Guiada por Imagem” (*Image Guided Radiotherapy* – IGRT).

A mais simples baseia-se no uso da imagem portal (EPID), em duas direcções ortogonais de incidência, antes do início do tratamento. Permite visualizar, em imagens 2D, estruturas anatómicas rígidas (ossos) ou marcas fiduciais¹¹, que conduzem à detecção de desvios de posicionamento que podem ser corrigidos à custa da determinação automática do vector de reposicionamento (a mesa de tratamento é automaticamente reajustada em x , y e z)¹².

Outras soluções, tecnologicamente mais avançadas, envolvem a incorporação de fontes de kilovoltagem na estrutura do acelerador linear (ou mesmo da utilização da radiação de megavoltagem) e que permitem, através de uma rotação em modo *cone-beam* CT (à semelhança do que aconteceria numa unidade de tomografia computadorizada) obter informação 3D que, após reconstrução, produz imagens que podem ser directamente comparadas com as imagens de planeamento.

As distorções de forma, tanto do volume-alvo como das estruturas críticas circundantes, exigirão, em alguns casos, um processo de reoptimização da distribuição de dose. Este processo não é ainda automático.

A aproximação mais próxima à *Dose Guided Radiotherapy* é o que acontece na instalação de hadroterapia de Darmstadt. Os iões de carbono que constituem o feixe incidente dão origem a emissores de positrões na região do pico de Bragg, cuja actividade é monitorizada por uma câmara PET. Este tipo de controlo permite verificar não só o campo de tratamento mas também os cálculos e as calibrações das perdas energéticas usadas no planeamento [34].

Os movimentos respiratórios constituem um desafio adicional ao conceito de ART. De facto, em tumores do pulmão, por exemplo, abarcar toda a região em que a lesão se possa localizar por força do movimento, acarreta frequentemente irradiação indesejável de tecidos sãos, com a consequente imposição duma redução na dose terapêutica. A introdução de sistemas de monitorização do ciclo respiratório, em coordenação com o comando automático da irradiação sincronizada – o *gating* respiratório e o *triggering* do acelerador –, são os novos conceitos que o desenvolvimento tecnológico persegue actualmente.

Em alternativa, há já em funcionamento unidades de tratamento totalmente robotizadas que “vêem”, seguem e irradiam o tumor onde quer que ele se localize (por exemplo, a *CyberKnife*, para tratamentos especiais).

Hoje em dia é o movimento o desafio mais estimulante que se coloca à tecnologia da radioterapia. E, quando se fala em RT 4D, a quarta dimensão é o tempo.

O FUTURO?

A história destes 110 anos de terapia com radiação é, como se procurou mostrar, um contínuo progresso, baseado num objectivo – a luta contra uma das doenças mais devastadoras nas sociedades modernas. A física tem desempenhado um papel essencial, na aplicação directa dos seus conceitos, leis, modelos e métodos em prol desse objectivo.

Não sabemos se a evolução vai continuar como até aqui na RT, ou se o século XXI nos trará uma mudança de paradigma. A fazer fé nas previsões do grande radiobiólogo Eric Hall [35], a terapia com radiação tenderá a conjugar-se cada vez mais com estudos genéticos aprofundados e individualizados, por forma a aumentar a sua eficácia. No entanto, o diagnóstico atempado e o ataque precoce tornarão a tecnologia genética a arma privilegiada na luta de sempre. Até pode ser que se organize uma grande exposição, no segundo centenário da descoberta dos raios X, em 2095, onde um acelerador linear da última geração actual, seja a peça mais antiga...

REFERÊNCIAS

- [1] Steel, G. Ed., *Basic Clinical Radiobiology*, 2nd edition, Arnold, 1997.
- [2] Webb, S., *The physics of three-dimensional radiation therapy - Conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment planning*, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1993.
- [3] Leer, J.W.H., McKenzie, A., Scalliet, P., Thwaites, D.I., "Practical Guidelines for the Implementation of a Quality System in radiotherapy", *ESTRO, Physics for Clinical Radiotherapy*, Booklet N° 4, 1998.
- [4] International Atomic Energy Agency, Design and Implementation of a radiotherapy programme: clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects, TECDOC-1040, 1996.
- [5] Kogernik, H.D., "Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago", *Rad. & Onc.* **42** (1997) 203-211.
- [6] Leszczynski, K., Boyo, S., "On the controversies surrounding the origins of radiation therapy", *Rad. & Onc.* **42** (1997) 213-217.
- [7] Grubbé, E. H., "Who was the First to Make Use of the Therapeutic Qualities of the X-Ray?", *Radiological Review* **XXII** (1933)184-187.
- [8] Lopes, M.C., Rebelo, I., "Modelo Linear Quadrático - Revisão e Aplicação à Rotina em Radioterapia", *Acta Rad. Port.*, vol.9, nº36 (1997), 17-26.
- [9] Greening, J.R., *Fundamentals of Radiation Dosimetry*, Adam Hilger Ltd, Bristol, 1981.
- [10] ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements "Fundamental Quantities and Units for ionizing Radiation", *Report* N°. **60**, Bethesda, MD, 1998.
- [11] "Specification of Dose Delivery in Radiation Therapy" – Recommendations by the Nordic Association of Clinical Physics, NACP (1994).
- [12] Karzmark, C.J., Nunan, C.S., Tanabe, E., *Medical Electron Accelerators*, McGraw-Hill, Inc., 1993.
- [13] Khan, F.M., *The Physics of Radiation Therapy*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1984.
- [14] International Atomic Energy Agency, "Absorbed Dose in External Radiotherapy: An International Code of Practice for dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water", *TRS* **398** (2001).
- [15] Dobbs, J., Barrett, A., Ash, D., *Practical Radiotherapy Planning*, 3 Ed., Arnold, 1992.
- [16] "Central Axis Depth Dose Data for use in Radiotherapy", *British Journal of Radiology*, Suppl. **17**, British Institute of Radiology, London, 1983.
- [17] Ahnesjö, A., Aspradakis, M.M., "Dose calculations for external photon beams in radiotherapy", *Medical Physics.* **44** (1999) R99-R155.
- [18] Kawrakow, I. and Rogers, D. W. O., "The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport", *Report PIRS-701* (National Research Council of Canada, Ottawa, 2000).
- [19] Sempau, J., Wilderman, S.J. and Bielajew, A.F., "DPM, a fast accurate Monte Carlo code optimized for photon and electron radiotherapy planning dose calculations", *Phys. Med. Biol.* **45** (2000) 2263-2291.
- [20] Leal Plaza, A., Sanchez-Doblado, F., Arrans Lara, R., Roselló, J.V., Carrasco Pavón, E., Lagares González, J.I., "Routine IMRT Verification By Means of an Automated Monte Carlo Simulation System", *Int. J. of Rad. Onc. Biol. Phys.* **56**. Num. 1. (2003) 58-68.
- [21] Chaves, A., Lopes, M.C., Alves, C.C., *et al.*, "A Monte Carlo multiple source model applied to radiosurgery narrow photon beams", *Medical Physics* **31** (2004) 2192-2204.
- [22] Kawrakow, I., Fippel, M., "VMC⁺⁺, a fast algorithm for radiation treatment planning", *The use of computers in radiotherapy*, XIIIth. Int. Conf., Heidelberg, Shlegel, W., Bortfeld, T. Eds., Spring-Verlag, 2000, 126-128.
- [23] ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy" – *Report* N°. **50**, Bethesda, MD, 1993.
- [24] Proimos, B.S. and Danciu, C., "Photomodelling: a simple conformal radiotherapy technique modelling gravity oriented protectors and photocopying them in the patient", *Proc. World Congress on Med. Phys. and Bio-medical Eng.* And 11th Int. Conf. on Med. Phys. (Nice, Frane, September 1997) *Med.Biol.Eng.Comput.* 35

(Suppl. Part 2) 936.

[25] Shlegel, W., Mahr, A., *3D Conformal Radiation Therapy*, Springer Verlag, 2002.

[26] Webb, S., *Intensity-Modulated Radiation Therapy*, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2001.

[27] Wilson, R.R., "Radiobiological use of fast protons", *Radiobiology* **47** (1946) 487-491.

[28] *Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy*, Groß, K.D., Pavlovic, M. (GSI) Eds, Darmstadt, 1998.

[29] Amaldi, U, Kraft, G., "Recent applications of synchrotrons in cancer therapy with carbon ions", *Euro-physics News* **36** (2005) 114-118.

[30] Williams, J.F, Thomadsen, B.R., Nath, R., eds., *Brachytherapy Physics*, AAPM Summer School 1994, Medical Physics Publishing Corporation, Madison, WI, 1995.

[31] Gerbaulet, A., Potter, R., Mazon, J.-J., *et al.*, *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ACCO, Leuven, Belgium, 2002.

[32] Godden, T. J., "Physics aspects of brachytherapy", *Medical Physics Handbooks* 19, Adam Hilger Bristol and Philadelphia ed., 1988.

[33] Vieira, S. C., *Dosimetric Verification of Intensity Modulated Radiotherapy with an Electronic Portal Imaging Device*, Tese de Doutoramento, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2005.

[34] Enghardt, W., "The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter", *Phys. Med. Biol.* **37** (1992) 2127-2131.

[35] Hall, E.J., "A radiation biologist looks to the future", *Int.J.Rad.Onc.Biol.Phys.* **46** (2000) 1-2.

NOTAS

¹ O efeito de uma certa dose é expresso, segundo este modelo, pelo logaritmo da taxa de sobrevivência que exhibe um comportamento caracterizado por duas componentes, uma linear (a baixas doses) e outra quadrática (para doses mais elevadas).

² Gy (símbolo de gray) é a unidade de dose absorvida.

³ Tal como o kerma (medido também em Gy), introduzido em 1962 por Roesch, que é definido como a soma das energias cinéticas iniciais de todas as partículas carregadas libertadas por unidade de massa de material.

⁴ Cada tipo de tecido reage de modo diferente a cada tipo de radiação. Esta especificidade está no cerne da passagem do gray ao sievert(Sv), em radioprotecção, através dos factores de ponderação de radiação e tecidual, nas definições de dose equivalente e dose efectiva.

⁵ Designa-se por fantoma todo o tipo de dispositivo que, para fins dosimétricos ou de controlo de qualidade, substitui o paciente. No caso dum fantoma de água, pode ser simplesmente uma tina cheia de água. De qualquer forma, um fantoma deve permitir a inserção de algum tipo de dosímetro no seu interior, precisamente para que se possa aceder à informação dosimétrica relevante.

⁶ Os feixes de ortovoltagem não exibem zona de *build-up*, precisamente porque o alcance dos electrões secundários originados não é suficiente para que o efeito seja visível.

⁷ No entanto para planeamentos com campos de electrões, já há sistemas baseados em Monte Carlo suficientemente rápidos [22].

⁸ Outras soluções foram ainda avançadas nesse mesmo ano por S. Webb e Carol.

⁹ Que se referem a um sistema de coordenadas fixo no doente e que permitem o seu posicionamento com precisão infra-milimétrica.

¹⁰ O seu nome deriva do tipo de radiação em que começaram por ser utilizadas – a radiação gama das unidades de cobalto.

¹¹ Usam-se por vezes implantes de ouro para ajudar a localizar estruturas anatómicas de tecidos moles, por exemplo na próstata, que de outra forma seria difícil de detectar neste tipo de imagem.

¹² Em alternativa ao uso das imagens de EPID, há sistemas de ultra-sons em que a imagem ecográfica fornece a informação necessária à correcção do posicionamento.