

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA

Bruno Matos Wada

**PROTONTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

CURITIBA
2023

Bruno Matos Wada

**PROTONTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

PROTON THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentada como requisito para obtenção do título
de Tecnólogo em Radiologia do Curso Superior de
Tecnologia em Radiologia da Universidade
Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Prof. Dr. Walmor Cardoso Godoi

CURITIBA

2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

Bruno Matos Wada

**PROTONTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentada como requisito para obtenção do título
de Tecnólogo em Radiologia do Curso Superior de
Tecnologia em Radiologia da Universidade
Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Prof. Dr. Walmor Cardoso Godoi

Data de aprovação: 04/12/2023

Walmor Cardoso Godoi

Doutorado

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Edney Milhoretto

Doutorado

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Hélio Augusto Salmon Júnior

Especialista

Empresa Salmon Serviços Administrativos

CURITIBA

2023

AGRADECIMENTO

Com profunda gratidão, gostaria de agradecer a todos que ajudaram neste projeto de conclusão de curso. Inúmeros incentivos, mentorias e fontes de inspiração que foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Em primeiro lugar, gostaria de transmitir o meu sincero agradecimento ao Professor Walmor Cardoso Godoi, meu orientador, pela sua liderança comprometida e aconselhamento perspicaz durante este processo. Sua orientação foi crucial para a condução da investigação e o aprimoramento deste trabalho.

Minha família é especialmente merecedora de apreço. Agradece pela paciência, compreensão e apoio inabaláveis durante os momentos difíceis desta jornada.

Expresso minha gratidão aos amigos que fiz durante o curso, em especial Vitor Hugo e Eugênio Nadolny, pela troca de experiências, incentivo e horas de estudo. Esta rede de apoio foi fundamental para vencer obstáculos e reconhecer sucessos.

RESUMO

A protonterapia é um tratamento avançado que ganhou relevância no século XIX, pois difere da radioterapia convencional porque utiliza prótons ao invés de fótons ou elétrons e através de um feixe de prótons devidamente calculado por simulações, deposita sua energia de forma precisa sobre volume tumoral, poupando os tecidos saudáveis adjacentes. O foco deste projeto é realizar um estudo sistemático sobre a protonterapia em aplicações pediátricas. Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizado buscas em 4 bases de dados eletrônicos: PubMed, ScienceDirect, Scielo, google acadêmico. Para tal, as subseqüentes palavras em português e inglês foram conduzidas: “protonterapia pediátrica”, “oncologia pediátrica”, “radioterapia e protonterapia”, “radiação de prótons”, “radiation oncology”, “proton therapy”, “pediatric proton therapy”, “pediatric oncology”, “proton beams”, “proton therapy in children”, “proton treatment in children”, “Radiotherapy”. Os critérios de inclusão para este levantamento foi a data de publicação, sendo a partir de 2009, com o critério de prioridade para as publicações mais recentes. Um dos limites para esta revisão é que foram submetidos apenas os artigos com a língua portuguesa e inglesa. Um total de 12 publicações pertinentes sobre a aplicação da terapia com prótons em pacientes pediátricos foram revisadas nesta revisão sistemática. As investigações examinadas abrangeram uma série de doenças clínicas e forneceram detalhes sobre os impactos e a eficácia deste tratamento. Os indícios da revisão ressaltam como a protonterapia está se tornando mais amplamente reconhecida como uma opção de tratamento pediátrico bem-sucedida. A diminuição da exposição a tecidos saudáveis, menos efeitos adversos e taxas mais elevadas de controlo local da doença foram todos apoiados por dados substanciais. No entanto, também foram observados problemas com a acessibilidade e o custo da terapia de prótons.

Palavras - chave: Protonterapia; Protonterapia pediátrica; Radioterapia.

ABSTRACT

Proton therapy is a recent treatment method that is based on a proton beam that penetrates the human body to a certain depth, targeting benign or malignant tumors without causing damage to adjacent tissues. The technique is showing several promising results compared to conventional radiotherapy systems. The focus of this project is to conduct a systematic study on pediatric proton therapy applications. To write this project, searches were conducted in four electronic databases: PubMed, ScienceDirect, Scielo, and Google Scholar. The following keywords in Portuguese and English were used: "Pediatric proton therapy," "pediatric oncology," "radiotherapy and proton therapy," "proton radiation", "radiation oncology," "proton therapy," "pediatric proton therapy," "pediatric oncology," "proton beams," "proton therapy in children," "proton treatment in children," and "Radiotherapy." The inclusion criteria for this review were publication dates from 2009 onwards, with a priority for the most recent publications. One of the limitations of this review is that only articles in Portuguese and English were included. A total of 12 relevant publications on the application of proton therapy in pediatric patients were reviewed in this systematic review. The examined investigations spanned a range of clinical conditions and provided details on the impacts and effectiveness of this treatment. The evidence from the review highlights how proton therapy is becoming more widely recognized as a successful pediatric treatment option. Reduced exposure to healthy tissues, fewer adverse effects, and higher rates of local disease control were all supported by substantial data. However, issues related to accessibility and the cost of proton therapy were also observed.

Keywords: Proton therapy; Pediatric proton therapy; Radiotherapy.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Incidência de câncer em crianças de 0 a 14 anos, 2001-10, por região. ...	14
Figura 2 - Estatísticas de pacientes tratados em instalações de terapia de partículas em todo o mundo.	15
Figura 3 - Diagrama esquemático de modelo simples de estrutura de três camadas.	16
Figura 4 - Exemplo de gráfico de isodose. A: Distância da fonte à superfície (DFS), feixe de ^{60}Co , DFS = 80 cm, tamanho do campo = $10 \times 10 \text{ cm}^2$ na superfície. B: Distância da fonte ao eixo (DAE), feixe de ^{60}Co , DAE = 100 cm, profundidade do isocentro = $10 \times 10 \text{ cm}^2$	18
Figura 5 - Comparação de dose entre diferentes tipos de feixes.	20
Figura 6 - Crianças tratadas com terapia de prótons em 2010	21
Figura 7 - Tendências no uso da terapia com feixe de prótons para malignidades do sistema nervoso central pediátrico.	27
Figura 8 - Planos de tratamento com 3D CRT (esquerda), VMAT (meio) e PT (direita) com LH mediastinal são mostrados em uma representação de cores para as doses.	29
Figura 9 - Planos de tratamento com terapia de prótons (esquerda) e terapia com fótons com intensidade modulada (direita) para uma criança com ependimoma infratentorial.	30
Figura 10 - Distribuição de dose no plano transversal da fossa posterior para irradiação de reforço no leito tumoral e plano sagital para irradiação craniossacral com raios-X e prótons. As cócleas estão indicadas por círculos brancos.	32
Figura 11 - Investimento típico para uma instalação de protonterapia grande e compacta.	34
Figura 12 - Dados simulados da dose média cerebral para terapia com fótons de intensidade modulada (IMRT) e terapia com prótons de intensidade modulada (IMPT) e modelos cognitivos publicados.	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos
IMRT	Radiação de intensidade modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LINAC	Acelerador de partícula linear
PBT	Protonterapia
QALYs	Quality Adjusted Life Years
DPP	Dose de profundidade percentual
PTCOG	Particle Therapy Co-operative Groupe
SNC	Sistema nervoso central
MB	Meduloblastoma
PNET	Tumor neuroectodérmico primitivo
EP	Ependimoma
RMS	Rabdomiossarcoma
ES	Sarcoma de Ewing
ATRT	Tumor teratóide rabdóide atípico
CGT	Tumor de células germinativas do SNC
NB	Neuroblastoma
NRSTS	Sarcoma de tecidos moles não RMS

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Justificativa.....	11
1.2	Objetivos Geral e Específicos	11
1.2.1	Objetivo Geral.....	11
1.2.2	Objetivos Específicos	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1	Câncer	13
2.2	Protonterapia	14
2.2.1	Blindagem para Prótons	15
2.2.2	Radiação espalhada para prótons.....	17
2.2.3	Dose de profundidade percentual e isodose para prótons	17
2.2.4	Tratamento pediátrico com prótons	20
2.2.5	Sobre os Principais Métodos de Revisão Sistemática.....	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4	REVISÃO SISTEMÁTICA DE PROTONTERAPIA INFANTIL	26
4.1	Protonterapia Pediátrica	26
4.1.1	Neuroblastoma	28
4.1.2	Linfoma de Hodgkin.....	29
4.1.3	Ependimoma	30
4.1.4	Meduloblastoma	31
4.1.5	Glioma de baixo grau	32
4.2	Mercado Mundial da protonterapia	33
4.3	Comparação da Protonterapia com Radioterapia	36

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A oncologia pediátrica é uma seção da ciência médica com o objetivo de tratar tumores e cânceres em crianças. O câncer é uma doença causada pela mutação genética do ácido desoxirribonucleico (DNA) ou um crescimento anormal da célula, gerando consequências psicológicas e físicas no indivíduo (SMELTZER, BARE, 2002). Para tal tratamento existem algumas formas como a quimioterapia, cirurgia e a radioterapia. A radioterapia é um procedimento oncológico, por meio da utilização de radiação ionizante produzido por um acelerador de partículas linear (LINAC), e seu tratamento é situado de forma precisa e sua dose total é dividida em frações que são aplicadas diariamente ao longo do tratamento, com sua duração variando para cada paciente (LORENCETTI, SIMONETTI, 2005).

O propósito da radioterapia é fornecer um tratamento visando erradicar completamente o tumor, em sua maioria, resultando em uma melhor qualidade de vida para que a criança tenha um futuro melhor. Para isso é indispensável uma análise de custo-benefício, visando a menor dose possível em tecidos adjacentes e maximizando a taxa de dose no tumor (HALL, 2006). Embora a radioterapia proporciona um tratamento eficaz, a dose depositada em estruturas não-alvo é elevada e isto pode ser prejudicial à saúde da criança. Pesquisa relata que mais de 270.000 crianças são diagnosticadas com neoplasia todos os anos, sendo os mais comuns, a leucemia, tumores no sistema nervoso central (SNC) e linfomas (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Com o avanço da tecnologia, a qualidade do tratamento torna-se possível a utilização da radioterapia para pacientes pediátricos.

A evolução tecnológica permitiu uma nova técnica empregada na radioterapia, a protonterapia. Este termo vem ganhando destaque e espaço no mercado, sendo uma terapia com pesquisas para implantação no Brasil devido aos seus benefícios encontrados, com validade científica, quando comparado com a radioterapia convencional. Um dos benefícios é a redução de dose de entrada e saída e reduz também a dose nas estruturas não-alvo focando mais na área tumoral (CLAIR *et al.*, 2004).

A protonterapia mostra uma característica diferente associada à energia depositada em relação a profundidade da estrutura. O feixe de prótons quando

penetrado na estrutura ele possui uma forma crescente em sua energia depositada conforme se aprofunda no tecido, e no momento final de sua trajetória ele alcança um pico, conhecido como pico de Bragg, depositando o máximo de energia. Esta técnica permite doses baixas em tecidos saudáveis (PAGANETTI, BORTFELD, 2006). Contudo ainda é um tema recém discutido que permitiu muitas pesquisas na área em um curto período de tempo. Com inúmeras informações circulando no ramo, percebe-se um problema inevitável: Quais são as vantagens e dificuldades do uso da terapia de prótons no tratamento do câncer em crianças? Para isso, uma revisão sistemática (AROMATARIS, MUNN, 2020) que aborde de forma clara e objetiva os conteúdos importantes poderá contribuir com a área.

1.1 Justificativa

Com diversas pesquisas realizadas no ramo da protonterapia, ainda que o tema seja pouco conhecido no Brasil, visto que não há esta modalidade de tratamento no país, portanto, com pouca base de conhecimento. Desse modo torna-se muito difícil avaliar esta ampla seção de pesquisas. Então esta revisão sistemática visa oferecer o conteúdo de forma resumida, precisa e atualizada, mostrando os principais pontos do assunto.

1.2 Objetivos Geral e Específicos

1.2.1 Objetivo Geral

Mapear as informações científicas disponíveis para estabelecer a eficácia da protonterapia em pacientes pediátricos e fornecer um resumo das evidências.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Buscar revistas e artigos relevantes para a revisão sistemática em protonterapia pediátrica.
- Analisar os benefícios da protonterapia em paciente pediátrico.
- Fornecer o conteúdo e estudos pertinentes para a área pediátrica em um único documento.

- Comparar a protonterapia com a radioterapia, incluindo custo-benefício da radioterapia com a protonterapia.

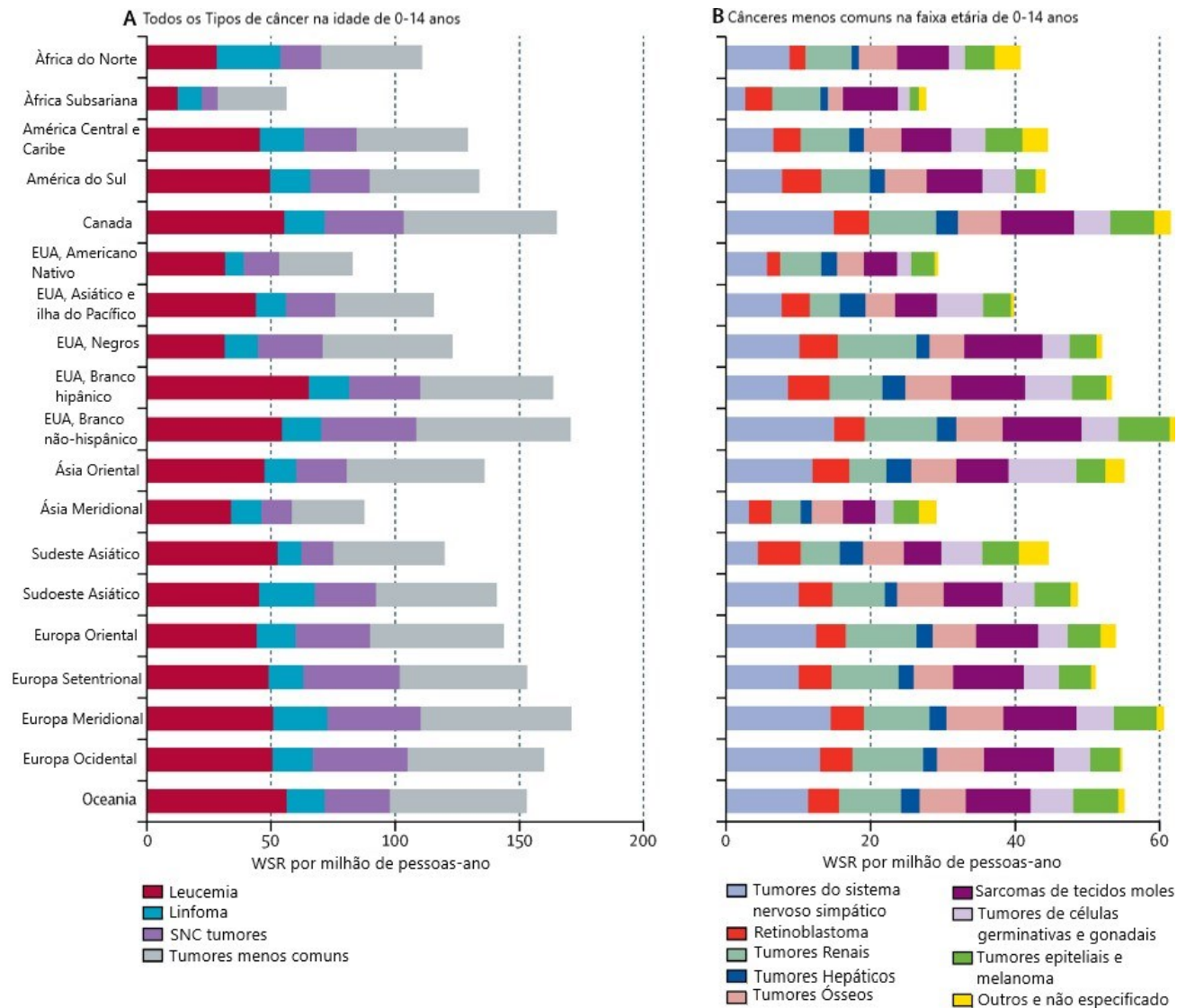
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Câncer

O câncer é uma neoplasia maligna, com crescimento, normalmente lento, de modo organizado com limites perceptíveis. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) o tumor é um aumento no volume do tecido, que pode ou não ser resultado de uma proliferação celular descontrolada. Os tumores podem ser classificados em dois grupos, os tumores malignos e tumores benignos. Os tumores benignos são essencialmente definidos como massa de células que imita o seu tecido original, cresce lentamente e raramente apresenta risco de vida. O termo "tumor maligno" refere-se a condições nas quais as células crescem de forma rápida, agressiva e incontrolavelmente fora de controle. Somente estes são considerados como câncer (THULER *et al*, 2011). Ele é responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes no mundo em 2020 e a segunda principal causa de falecimento em 2018. Os mais comuns entre os inúmeros tipos são: mama, pulmão, próstata, pele, estômago, cólon e reto. O câncer manifesta de uma célula normal, sofrendo várias mudanças até tornar-se uma neoplasia maligna. Essas mudanças ocorrem por motivo de interações entre os fatores genéticos com agentes externos: físico, químico e biológico (World Health Organization).

Um conjunto de doenças malignas complexas e variadas que afetam as crianças é conhecido como câncer infantil. Avanços significativos no diagnóstico, farmacologia, combinações terapêuticas e métodos foram feitos nas últimas décadas, o que melhorou o prognóstico para crianças com câncer e diminuiu as taxas de mortalidade relacionadas a ele. Além disso, a sobrevivência difere em diferentes locais do mundo. Isto é especialmente notório em ambientes com recursos mínimos, embora dependendo dos grupos sociais e socioeconômicos das crianças afetadas, também seja observado em regiões com alto poder aquisitivo (figura 1). As taxas crescentes de sobrevivência de crianças com câncer têm dado grande ênfase à investigação sobre as possíveis repercussões do tratamento a longo prazo. A doença e o seu tratamento podem ter uma variedade de impactos físicos e psicológicos negativos. Além disso, podem sofrer uma deterioração na sua qualidade de vida geral e saúde psicológica, além de desafios sociais e econômicos (ERDMANN *et al*, 2021).

Figura 1 - Incidência de câncer em crianças de 0 a 14 anos, 2001-10, por região.



Fonte: Adaptado de: STELIAROVA-FOUCHER (2017)

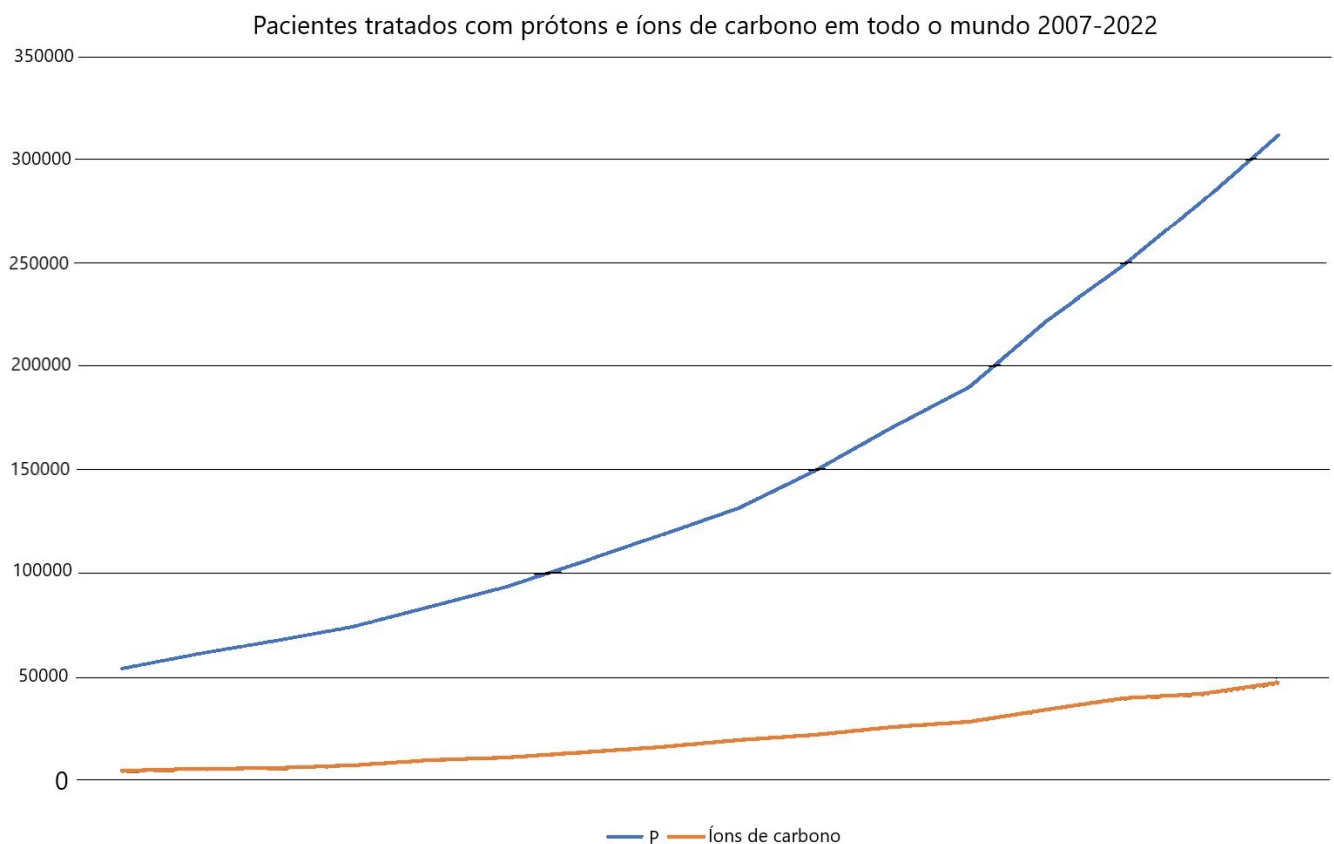
2.2 Protonterapia

Para tratamentos é importante conhecer que partículas carregadas, como o próton, há uma grande perda de energia no final de seu percurso, resultando em um pico de energia nomeado de pico de Bragg. Este próton terá interações com os elétrons ao seu redor, transferindo sua energia para os mesmos, provocando uma ionização, no qual ocasiona danos as células alvo. Também por ser uma partícula massiva, ela viaja em uma trajetória quase que reta. Isto possibilita depositar a dose desejada com acurácia em qualquer região anatômica do paciente, minimizando os

efeitos da radiação em tecidos saudáveis que circunda o local do tumor (TIAN *et al*, 2018).

A protonterapia é usada para eliminar tumores benignos e malignos realizada em pacientes oncológicos, através de um feixe de prótons. O procedimento consiste em limitar a dose depositada na área tumoral, evitando estruturas adjacentes do tumor. Além de apresentar aspectos relevante para este tratamento, como, a dose de entrada menor em relação aos outros sistemas de tratamento, permitindo uma redução na ionização dos tecidos que precedem o tumor (CASSETTA, 2013). Ainda, de acordo com a energia, os prótons são parados em certa profundidade, não ocorrendo a dose de saída. Isto resulta em uma vantagem dosimétrica comparado com os tratamentos de feixe de elétrons e fótons. Como resultado desse desfecho, a demanda e o número de pacientes tendem a aumentar (figura 2).

Figura 2 - Estatísticas de pacientes tratados em instalações de terapia de partículas em todo o mundo.

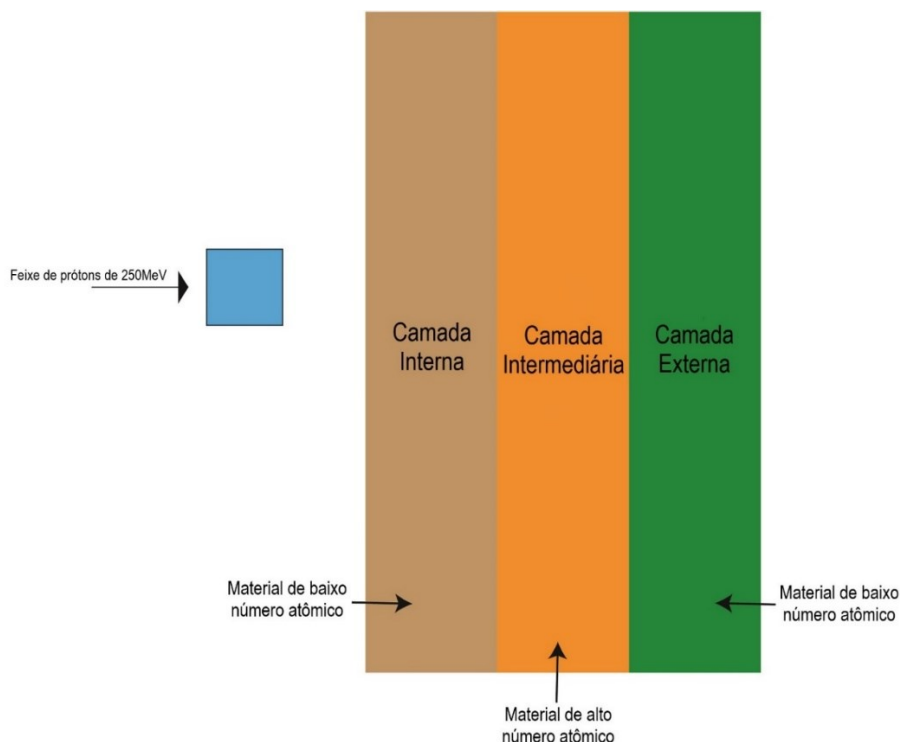


Fonte: Adaptado de: PTCOG (2022)

2.2.1 Blindagem para Prótons

Quando se trata de radiação, a blindagem é crucial. Além disso, proteção para o cenário de tratamento de prótons, que pode produzir níveis fatais de radiação dispersa. Em geral, informações sofisticadas e aceitáveis entre elementos como custo de produção, segurança, logística e conveniência são necessárias para construir um escudo adequado. Dependendo se o espaço é gerenciado ou não controlado e os público presente – funcionários, pacientes ou outros – também é necessário examinar a blindagem (NEUHAUSER, ZHANG, 2015). De forma geral as salas de protonterapia utilizam blindagens de concreto ou combinação de ferro-concreto (WANG *et al.* 2020 apud,GAO, HAN *et al.*, 2022). Ainda um estudo realizado por Gao Han e seus colegas (2022) descobriu que o concreto feito de material de tubo de raios catódicos – vidro contendo elementos de metal pesado – pode atender completamente aos requisitos de proteção de blindagem. Três camadas – um material de baixo número atômico, um material de alto número atômico e um material de baixo número atômico – se combinam para formar a blindagem. Esta construção pode manter o efeito protetor enquanto reduz o custo necessário e limita a exposição do paciente à radiação (figura 3).

Figura 3 - Diagrama esquemático de modelo simples de estrutura de três camadas.



Fonte: Adaptado de: Gao Han *et al* (2020)

A blindagem do feixe de prótons é extremamente desafiadora de desenvolver por causa de quão drasticamente eles se alteram sob a mudança de energia. Variações na energia causam perdas de prótons e geração de nêutrons. Portanto, estimativas para a energia de cada feixe de prótons são essenciais (NEWHAUSER, ZHANG, 2015). A blindagem do tratamento de prótons, no entanto, possui características similares com a radioterapia de fótons (KASE, 2008).

2.2.2 Radiação espalhada para prótons

O tratamento com prótons não é a única terapia que usa radiação de feixe externo que está sujeita aos fenômenos de radiação dispersa. De acordo com uma pesquisa usando a simulação de Monte Carlo, as exposições de nêutrons foram extremamente preocupantes, mesmo que a contribuição da dose seja menor em tecidos saudáveis (AGOSTEO 1998, apud TADDEI *et al.*, 2009). No entanto, menos radiação secundária está presente em comparação com a radioterapia convencional, sugerindo uma diminuição potencial no câncer induzido por radiação. (TADDEI *et al.*, 2009).

Segundo uma pesquisa, os nêutrons aumentam a probabilidade de causar um segundo câncer ou câncer induzido, mesmo que a dosagem recebida pelos prótons seja menor. No entanto, o tratamento com prótons tem um risco menor do que as radioterapias convencionais. É importante destacar que o estudo continha erros dosimétricos significativos (TADDEI *et al.*, 2009, apud NEWHAUSER *et al.*, 2009).

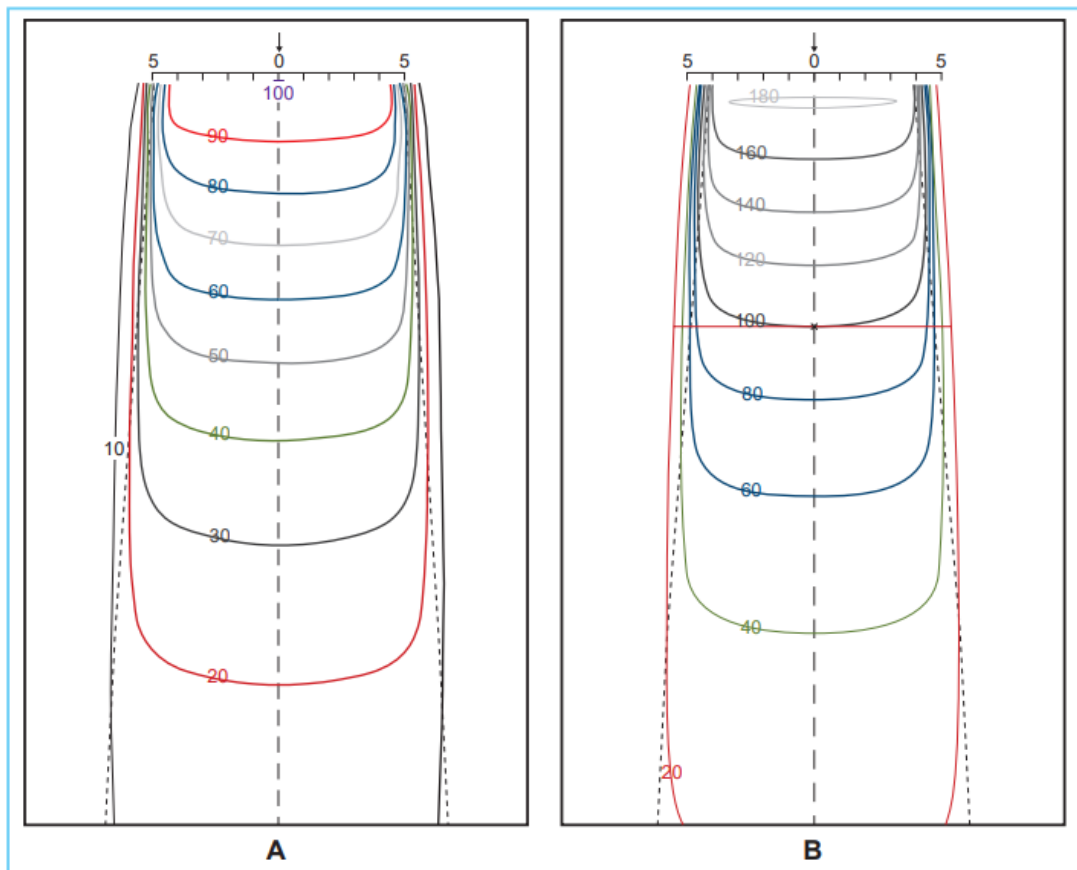
2.2.3 Dose de profundidade percentual e isodose para prótons

A dose de profundidade percentual (DPP) é essencial no planejamento da terapia porque as doses em tecidos não-alvo devem ser evitadas o máximo possível para que os tratamentos sejam eficazes. A dosagem fornecida ao tecido em uma profundidade específica é determinada pela DPP. Além disso, reduz as dosagens nos tecidos saudáveis próximos, garantindo que a dose prevista seja administrada ao volume do tumor (KHAN, GIBBONS, 2014). A DPP é frequentemente calculada usando medições feitas com um detector de radiação colocado em um ponto de referência especificado em uma substância que imita o tecido humano em testes. As

propriedades do feixe de radiação, como a energia e a massa da partícula, podem afetar a profundidade de ocorrência da DPP (PODGORSAK, 2005).

Na radioterapia, o termo "isodose" refere-se às linhas iguais de dose de radiação recebidas durante um tratamento (figura 4). Essas linhas são traçadas em um plano tridimensional que representa a região do corpo a ser tratada para determinar a quantidade de radiação que será dada a cada porção do corpo. É, portanto, uma importante ferramenta de tratamento, pois avalia a distribuição da dose em função da profundidade e da distância transversal do eixo central, garantindo que a dose seja administrada apenas na região de interesse e que as regiões próximas não sejam expostas à radiação (KHAN, GIBBONS, 2014). Ao examinar o material acessível, nenhuma informação semelhante a isodoses de fótons em material homogêneo foi encontrada. Porém, existem exemplos de comparação de isodoses entre eles em uma determinada área.

Figura 4 - Exemplo de gráfico de isodose. A: Distância da fonte à superfície (DFS), feixe de ^{60}Co , DFS = 80 cm, tamanho do campo = $10 \times 10 \text{ cm}^2$ na superfície. B: Distância da fonte ao eixo (DAE), feixe de ^{60}Co , DAE = 100 cm, profundidade do isocentro = $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

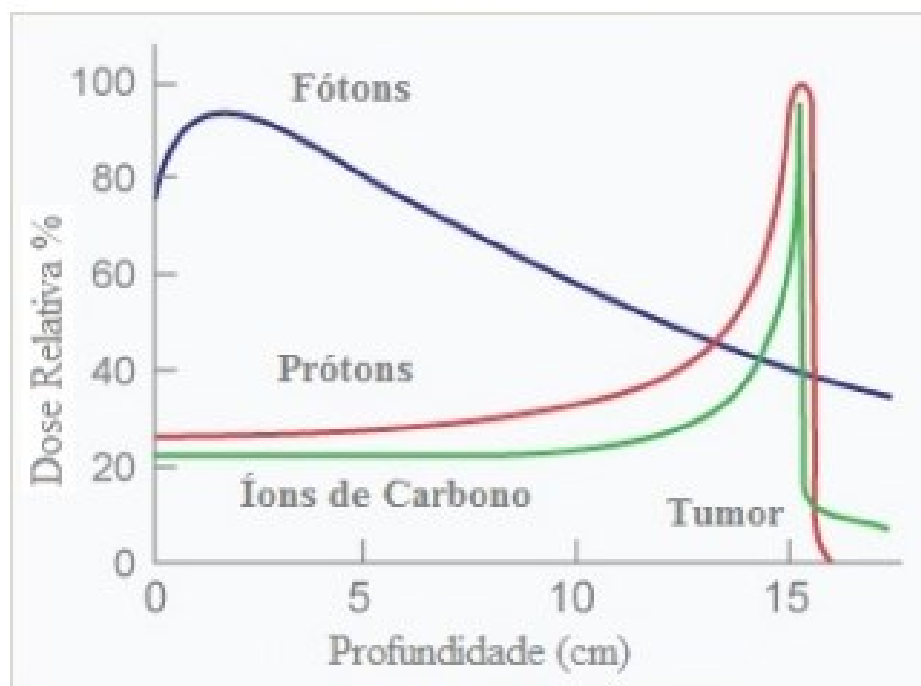


Fonte: Khan (2014)

O pico de dose mostrado na distribuição de dose de tratamento de prótons é conhecido como pico de Bragg, ou profundidade máxima na qual a dosagem de radiação é fornecida. A dosagem diminui rapidamente em profundidade após este pico para reduzir a exposição aos tecidos normais vizinhos. A isodose pode ser vista como tendo uma forma de "curva de sino" no tratamento de prótons. Isso ocorre porque a dose é administrada principalmente em um espaço restrito que corresponde à profundidade do pico de Bragg (WASHINGTON, LEAVER, 2015).

Como os prótons são mais pesados que os elétrons, há uma maior perda de energia por ionização e menos perda de energia por colisão de elétrons. Além disso, os prótons perdem energia à medida que atravessam o tecido, e o próton libera grande parte da sua energia quando sua velocidade diminui à medida que se aproxima do final de sua trajetória. Como a maior parte da energia do próton é depositada de forma mais eficiente em uma determinada profundidade, o pico de Bragg pode ser alcançado como resultado (PAGANETTI, 2018). Para um planejamento preciso do tratamento em protonterapia, é crucial o conhecimento das maneiras pelas quais vários tipos de feixes de radiação depositam energia na água. Feixes de fótons, a energia é depositada ao longo da sua trajetória, atingindo o pico próximo ao ponto de entrada onde a concentração de dosagem é mais alta. Para os íons de carbono, perto do final de sua trajetória, a deposição de dose aumenta significativamente, dando uma concentração de dose elevada. prótons e íons de carbono apresentam propriedades semelhantes de deposição de energia na água (figura 5), o que tem impacto na eficiência e segurança do tratamento.

Figura 5 - Comparação de dose entre diferentes tipos de feixes.



Fonte: Adaptado de: Khan (2009), apud Cassetta (2013)

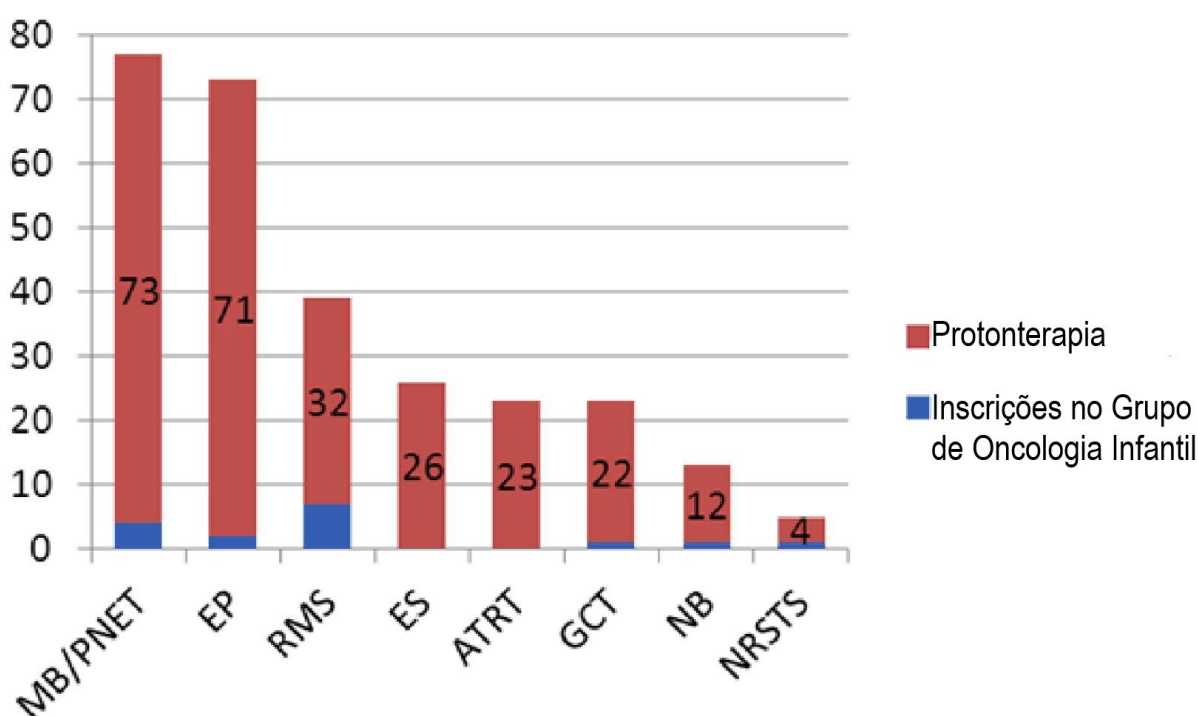
A protonterapia, por outro lado, tem uma característica semelhante à radioterapia, pois a precisão da dose direcionada ao tumor depende de quão longe o próton pode viajar através do tecido. Portanto, uma avaliação rigorosa da distribuição de dose e isodose em pacientes submetidos à terapia de prótons é necessária para garantir a dose tumoral precisa. (KNOPF, LOMAX, 2013).

2.2.4 Tratamento pediátrico com prótons

Em pacientes pediátricos sabe-se que a radioterapia é um elemento importante para o tratamento de câncer e frequentemente usado para procedimentos de tumores do sistema nervoso central. Entretanto, na radioterapia o dano causado é maior do que em pacientes adultos, visto que, a dose em tecidos secundários é maior em consequência de fatores geométricos (ATHAR. PAGANETTI, 2011). Além disso estudos mostram que as crianças são mais suscetíveis ao câncer induzido pela radiação ionizante, ocasionando uma maior probabilidade do efeito após o tratamento (HALL, 2006), (THOMAS, TIMMERMANN, 2020). Prevê-se que o tratamento com feixe de prótons diminua os efeitos tardios devido à sua baixa dosagem em tecidos

saudáveis, levando a uma melhor qualidade de vida. Embora o tratamento pediátrico com prótons e os estudos dosimétricos comecem a ser testados em clínicas, os dados disponíveis ainda são insuficientes, impedindo uma conclusão confiável. Isso porque as terapias começaram recentemente (figura 6), no entanto, apenas uma pequena parcela foi computada em ensaios clínicos devido a problemas de logística. Consequentemente, possibilita que os riscos tardios se revelem no atual momento (WEBER *et al.*, 2018).

Figura 6 - Crianças tratadas com terapia de prótons em 2010



Fonte: Adaptado de: Merchant (2013)

2.2.5 Sobre os Principais Métodos de Revisão Sistemática

É praticamente impossível que os profissionais de saúde ou as equipes clínicas se mantenham atualizados com tudo o que é relevante para a sua área devido à expansão do conhecimento e à diversidade de fontes de informação disponíveis. Esta enorme quantidade de evidências precisa ser reunida e resumida, e revisões sistemáticas são essenciais para isso. Portanto síntese completa e objetiva de numerosos estudos pertinentes em um único documento é o objetivo principal das

revisões sistemáticas. Seu objetivo é compilar e organizar todas as informações atualmente conhecidas sobre um determinado assunto (AROMATARIS, MUNN, 2020).

Seguir algumas diretrizes básicas é essencial ao fazer uma revisão sistemática. Desenvolver uma questão de pesquisa é o primeiro passo porque determina o foco e a importância do estudo. Além disso, é imperativo estabelecer critérios de inclusão e exclusão para garantir que as pesquisas mais relevantes para o assunto sejam levadas em consideração. A avaliação da qualidade dos estudos é outra etapa crucial que permite a identificação de potenciais fontes de viés que podem ter impacto nos resultados da revisão (DONATO, DONATO, 2019), (LINNENLUECKE, MARRONE, SINGH, 2020).

A fim de sintetizar os dados disponíveis e apoiar a tomada de decisões baseadas em evidências no setor da saúde e em outros domínios, as revisões sistemáticas são essenciais. Para garantir a sua qualidade e fiabilidade, devem ser realizados com rigor científico e visar a compilação de todo o conhecimento pertinente. (AROMATARIS, MUNN, 2020).

Um recurso útil para recomendações e diretrizes que abrangem uma ampla gama de técnicas de revisão sistemática e síntese de evidências é o "Manual JBI para Síntese de Evidências". Este manual, que foi criado pelo Joanna Briggs Institute (JBI), uma autoridade bem conhecida em métodos baseados em evidências, oferece um roteiro completo para a realização de revisões sistemáticas em diversos campos, como ciências sociais, educação, e saúde (AROMATARIS, MUNN, 2020).

Este manual é uma ferramenta abrangente que cobre os aspectos do procedimento de revisão sistemática, incluindo o desenvolvimento de questões de pesquisa, a localização de artigos, a avaliação da qualidade metodológica, a síntese de resultados e a interpretação de dados. Além disso, o "Manual JBI para Síntese de Evidências" está alinhado com as melhores práticas e padrões globais, o que significa que os profissionais podem confiar nele como um recurso confiável ao fazer excelentes revisões sistemáticas. Este manual é essencial para incentivar a tomada de decisões informadas e garantir que as revisões sistemáticas sejam realizadas com rigor metodológico, transparência e qualidade. O manual também fornece instruções que abrangem todos os aspectos do procedimento (AROMATARIS, MUNN, 2020).

De acordo com os padrões estabelecidos pelo Joanna Briggs Institute (JBI), avaliações sistemáticas de evidências qualitativas constituem uma estratégia essencial para sintetizar rigorosamente a pesquisa qualitativa. Estas revisões são cruciais para obter uma compreensão profunda das complexidades dos fenômenos sociais, de saúde e educacionais. Recomendações abrangentes para a condução dessas avaliações, desde a criação de questões de pesquisa até a síntese e interpretação dos resultados, são fornecidas pelo JBI, uma referência em práticas baseadas em evidências. Para isso, são necessários padrões rígidos de inclusão e exclusão, uma pesquisa minuciosa da literatura, uma avaliação do volume da pesquisa incluída e uma análise temática meticulosa dos dados. O produto final é uma coleção abrangente de evidências qualitativas que apoiam a prática baseada em evidências e o crescimento do conhecimento. Assim, as revisões sistemáticas de evidências qualitativas, de acordo com o JBI, desempenham um papel crucial no reforço da investigação e na melhoria da prestação de serviços (LOCKWOOD *et al*, 2020).

Outra revisão é a sistemáticas da eficácia, no qual é um método crucial para a avaliação completa de intervenções, terapias ou práticas em diversos campos, com foco na saúde em particular. Essas revisões também seguem um rigoroso protocolo metodológico para garantir que a coleta, avaliação e interpretação dos dados sejam realizadas de forma organizada e objetiva. Estas revisões fornecem uma abordagem organizada para sintetizar os dados disponíveis, o que ajuda a determinar as ações com base em informações fiáveis e imparciais (TUFANARU *et al*, 2020).

De acordo com o "Manual JBI para Síntese de Evidências", "Revisões Umbrella", ou revisões guarda-chuva, são uma abordagem avançada de síntese de evidências que tenta organizar e interpretar estudos sistemáticos existentes. Este método funciona particularmente bem se você deseja obter uma visão geral abrangente e abrangente de um determinado tópico de pesquisa. Os pesquisadores reúnem revisões sistemáticas distintas que analisam uma variedade de tratamentos, distúrbios médicos ou assuntos relacionados para criar uma revisão abrangente. Depois disso, combinam os resultados destas revisões sistemáticas para criar um resumo que inclui conclusões gerais, padrões e tendências (AROMATARIS *et al*, 2020).

De acordo com o JBI, "Scoping Reviews", também conhecidas como revisões de escopo são uma metodologia de pesquisa que busca delinear e examinar a literatura existente dentro de um determinado tópico, identificando os principais domínios de investigação e lacunas na compreensão. O objetivo é verificar pesquisas pertinentes e enumerar as principais características da literatura existente, incluindo as categorias de estudos realizados, os principais domínios de investigação e os principais assuntos abordados. As revisões de escopo são especialmente úteis para definir os limites de um campo de estudo, apontar novas questões de pesquisa e orientar investigações subsequentes (PETERS *et al*, 2020).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaboração do projeto a metodologia mais apropriada é a revisão sistemática de escopo da JBI Manual for Evidence Synthesis. Baseado nisso, é necessária uma fonte de informação que forneça a maior parte do conteúdo. Além de mostrar os critérios de inclusão e exclusão, deve descrever qualquer limitação do projeto e o intervalo das datas de publicações. Ainda recomenda uma avaliação crítica, seleção do estudo, extração de dados, sínteses de dados, e qualquer desvio deve ser explicado.

A buscas serão efetuadas em 4 bases de dados eletrônicos: PubMed, ScienceDirect, Scielo e google acadêmico. O limite para esta pesquisa foi o idioma utilizado, sendo valido apenas português e inglês e a data de publicação a partir dos últimos 23 anos sobre o tema relacionado a protonterapia. Considerou-se para guiar a revisão sistemática, a pergunta “Quais são as vantagens e dificuldades do uso da terapia de prótons no tratamento do câncer em crianças?”. Os subseqüentes escritores foram utilizados em idioma inglês e português: “protonterapia pediátrica”, “oncologia pediátrica”, “radioterapia e protonterapia”, “radiação de prótons”, “radiation oncology”, “proton therapy”, “pediatric proton therapy”, “pediatric oncology”, “proton beams”, “Proton beam therapy”, “proton therapy in children”, “proton treatment in children”, “Radiotherapy”.

Para o critério de inclusão foi selecionado: 1 – aqueles que abordavam o tema “próton” “protonterapia”, “câncer”; 2 – pesquisas publicadas entre 2000 e 2023; 3 – artigos com idiomas em inglês e português; 4 – estudos específicos sobre a protonterapia pediátrica. Para a exclusão foram selecionados: 1 – estudos que tratavam de outros temas que não relacionava com a protonterapia; 2 – estudos publicados antes de 2000. Para todos os artigos será realizado uma análise prévia dos títulos, resumo, introdução e conclusão. Posteriormente foi adquirido os artigos na integra e avaliados conforme os critérios de inclusão.

4 REVISÃO SISTEMÁTICA DE PROTONTERAPIA INFANTIL

Este capítulo trata dos resultados da revisão sistemática de escopo. Doze publicações foram incluídas na revisão, uma vez que a seleção dos artigos se limitou aos estudos publicados até a data da revisão e os idiomas selecionados. As doze publicações escolhidas abrangem diversos temas relacionados ao uso da terapia com prótons em pacientes pediátricos, como resultados em longo prazo, qualidade de vida, efeitos colaterais e eficácia terapêutica, entre outros. Há evidências de que o tratamento com prótons pode reduzir significativamente a quantidade de radiação exposta aos tecidos saudáveis, tornando-o particularmente útil em alguns tipos de câncer pediátrico.

Embora todas as publicações abordem o impacto do tratamento em pacientes pediátricos com terapia de prótons, uma tendência geral de adoção desta tecnologia para pacientes pediátricos também é destacada por pesquisas realizadas em 2009, 2010, 2017 e abordagens e resultados de tratamento promissores.

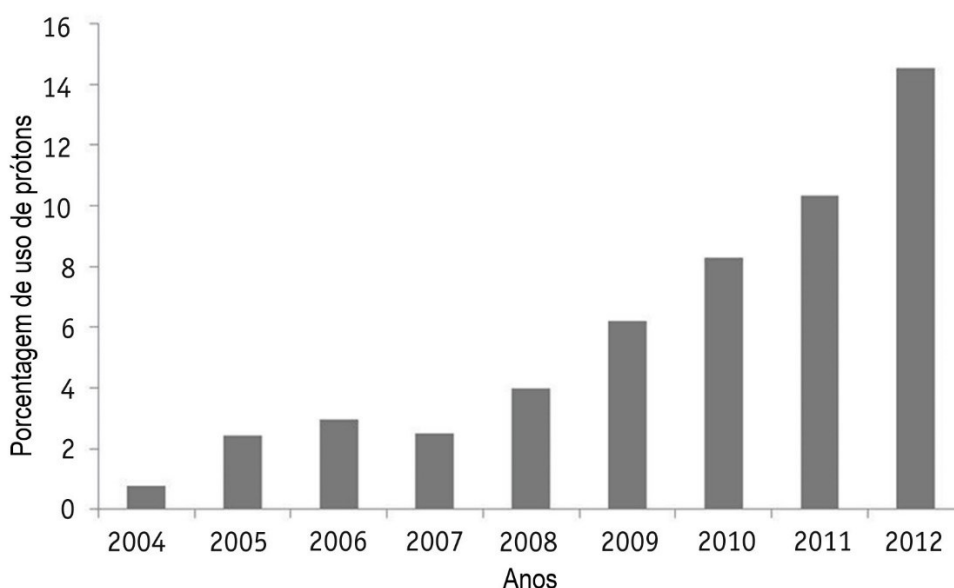
Um problema comum nos estudos avaliados foi o contraste entre o tratamento com prótons e fótons. Pesquisas publicadas em 2013, 2014, 2019 e 2020 enfatizaram que o tratamento com prótons oferece um grande benefício em relação à radioterapia convencional, pois reduz a quantidade de radiação exposta aos tecidos saudáveis. Esta diminuição pode ajudar a diminuir quaisquer consequências negativas a longo prazo.

A análise incluiu artigos de 2015, 2016, 2019 e 2021 que discutiram os custos e benefícios do tratamento com prótons em comparação com a radioterapia convencional. Estudos demonstraram que, apesar de algumas dificuldades financeiras a curto prazo, as vantagens terapêuticas a longo prazo do tratamento com prótons podem ultrapassar as despesas iniciais adicionais, especialmente quando se leva em conta a possível diminuição dos efeitos secundários.

4.1 Protonterapia Pediátrica

A terapia para o câncer infantil apresenta um problema desafiador, pois deve equilibrar cuidadosamente a eliminação do tumor com a proteção de bons tecidos à medida que ele se desenvolve. A radioterapia é um dos tratamentos para o câncer pediátrico, mas, como expõe os tecidos em crescimento a altas doses de radiação, pode ter efeitos colaterais prejudiciais. As malignidades do sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos primários mais comuns em crianças de 0 a 14 anos e também são responsáveis por uma fração considerável da mortalidade relacionada ao câncer nessa faixa etária (ODEI, *et al.*, 2017). No entanto, está claro que a radiação para tumores cerebrais pediátricos tem um impacto negativo nos resultados neurocognitivos, incluindo perda auditiva, distúrbios endócrinos e resultados ruins (ARMSTRONG, 2010). A protonterapia demonstrou potencial neste caso como um tratamento para o câncer em pacientes pediátrico (figura 7). A terapia com feixe de prótons oferece uma entrega de dose muito precisa, o que maximiza a deposição de radiação no tumor e reduz significativamente os danos aos tecidos saudáveis próximos. Isso ocorre porque os prótons têm uma característica de pico de Bragg que permite que a maior parte da energia seja liberada no local do tumor, reduzindo a dosagem para os tecidos próximos. Como seus órgãos ainda estão em desenvolvimento e eles ainda estão em estágios de crescimento, essa característica é crucial para pacientes juvenis (MERCHANT, 2009).

Figura 7 - Tendências no uso da terapia com feixe de prótons para malignidades do sistema nervoso central pediátrico.



Fonte: Adaptada de: Odei (2017)

Existem vantagens e desvantagens no uso da protonterapia do câncer em pacientes pediátrico, no entanto, é notável que várias neoplasias pediátricas, como tumores cerebrais, neuroblastomas e sarcomas, reagiram favoravelmente a essa abordagem. A terapia de prótons produziu bons resultados em termos de obtenção de altas taxas de controle do tumor e redução da frequência de efeitos colaterais a longo prazo. A atenção a vários aspectos críticos, incluindo a falta de instalações para tratamento, a natureza cara da operação e a necessidade de mais estudos comparativos para avaliar sua eficácia em comparação com a radioterapia convencional (BALIGA, YOCK, 2019).

4.1.1 Neuroblastoma

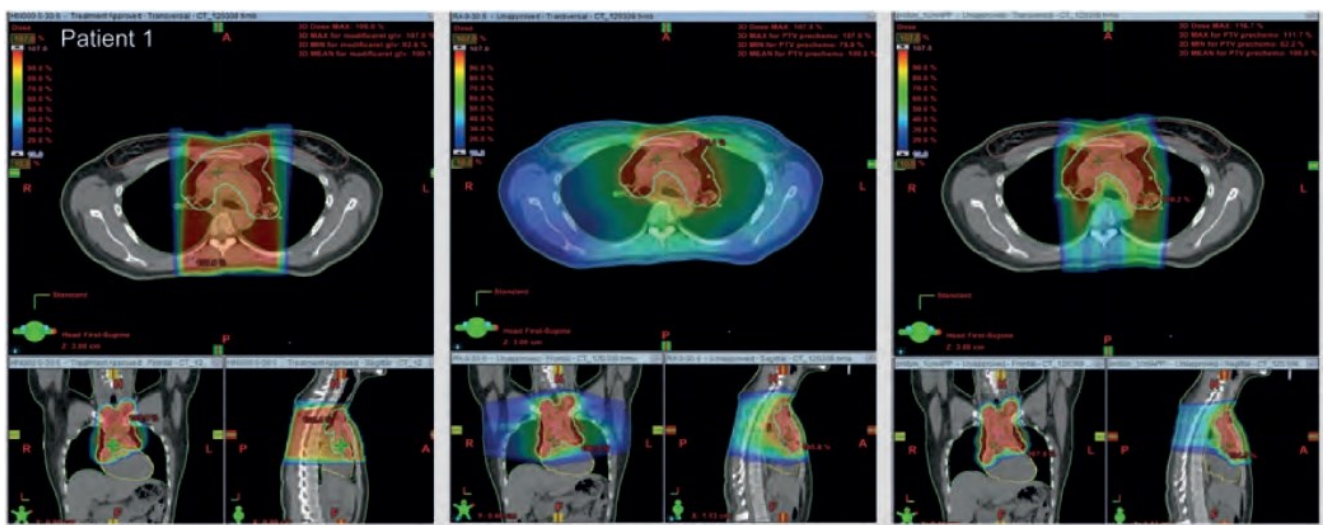
A malignidade conhecida como neuroblastoma é derivada de células neuroblásticas, células precursoras nervosas que frequentemente se desenvolvem em tecidos do sistema nervoso simpático. O neuroblastoma é mais comum em crianças pequenas – com menos de cinco anos – do que em crianças mais velhas. Uma criança de 4 anos com ressecção tardia recebeu terapia de prótons após a quimioterapia em um estudo de Merchant (2013). A protonterapia foi capaz de fornecer uma dosagem precisa para a doença residual, protegendo tecidos saudáveis, como rins e fígado. O fígado e os rins também receberam uma dosagem média menor em comparação com a radiação de fótons. Além disso, receber terapia de prótons foi associado a uma diminuição do risco de crescimento subsequente do câncer.

Doses médias mais baixas para fígado, estômago, intestino delgado, osso, pâncreas e cólon foram observadas em outra pesquisa comparando prótons com radiação de intensidade modulada (IMRT) para neuroblastoma (FUJI *et al.*, apud BALIGA, YOCK, 2019). Ainda, em um grupo de pacientes tratados com a protonterapia, os achados de investigações clínicas citados por Baliga e Yock (2019) mostram uma alta incidência de controle local, acompanhada de efeitos colaterais agudos menores e ausência de consequências tardias significativas. Com forte controle locorregional e baixa frequência de toxicidades graves agudas e tardias, essas evidências são propícias e apontam para a protonterapia como um tratamento potencialmente eficaz para o neuroblastoma.

4.1.2 Linfoma de Hodgkin

A introdução da terapia de prótons para o tratamento do linfoma de Hodgkin em crianças apresenta uma oportunidade de melhorar os resultados dos pacientes, reduzindo a incidência de cardiotoxicidade e cânceres secundários. Enquanto alguns debatem o uso de radioterapia em crianças com linfoma de Hodgkin devido a preocupações com os efeitos a longo prazo, uma abordagem equilibrada pode ser alcançada por meio da redução de volume direcionada e do avanço de novos métodos de tratamento (MERCHANT, 2013). Diante dessa circunstância, Baliga e Yock (2019) menciona estudos sobre o linfoma de Hodgkin que fornecem resultados positivos ao usar a protonterapia como alternativa à radioterapia no tratamento do linfoma de Hodgkin, com taxas favoráveis de sobrevida, baixa incidência de toxicidades agudas e tardias e diminuição na dose em tecidos não-alvo (figura 8). O tratamento com prótons provou ser eficaz no tratamento de tumores. Estes resultados implicam que a terapia de prótons pode ser uma alternativa desejável à radioterapia convencional para o tratamento do linfoma de Hodgkin, a fim de diminuir os efeitos tardios desfavoráveis.

Figura 8 - Planos de tratamento com 3D CRT (esquerda), VMAT (meio) e PT (direita) com LH mediastinal são mostrados em uma representação de cores para as doses.



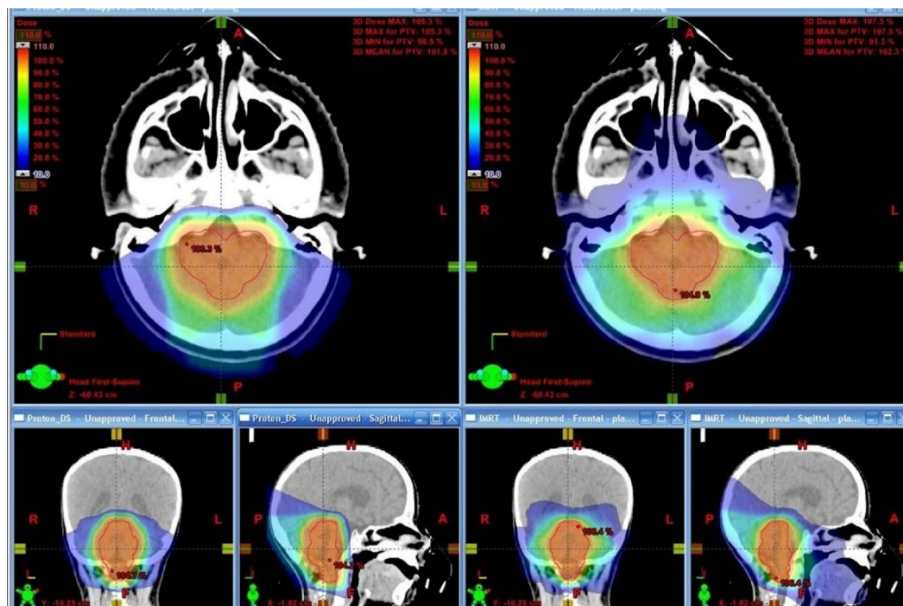
Fonte: Maraldo (2013)

Portanto, mostra um benefício em comparação com a terapia de fótons. O tratamento com prótons pode ter um grande impacto positivo na qualidade de vida e nos resultados a longo prazo, mas deve ser usado com cautela e de acordo com as necessidades específicas de cada paciente (MERCHANT, 2013), (BALIGA, YOCK, 2019).

4.1.3 Ependimoma

Ependimomas, que se formam principalmente no cérebro, é um tumor prevalente em crianças com menos de 10 anos de idade. A radiação focada no crânio seguida de excisão cirúrgica é a terapia usual para ependimomas juvenis. A protonterapia demonstrou diminuir a exposição à radiação do tecido cerebral saudável quando comparada à irradiação de fótons (figura 9). Em seguimento médio de 26 meses, pesquisa citada por Merchant (2013) mostra altas taxas de controle local, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, variando de 80% a 89%. Quando comparado ao tratamento com fótons, também oferece benefícios em termos de dosagem, incluindo uma diminuição na prevalência de perda auditiva e em regiões delicadas, como hipotálamo, cóclea e volumes cerebrais supratentoriais (MERCHANT, 2009) (MERCHANT, 2013).

Figura 9 - Planos de tratamento com terapia de prótons (esquerda) e terapia com fótons com intensidade modulada (direita) para uma criança com ependimoma infratentorial.



Fonte: Merchant (2013)

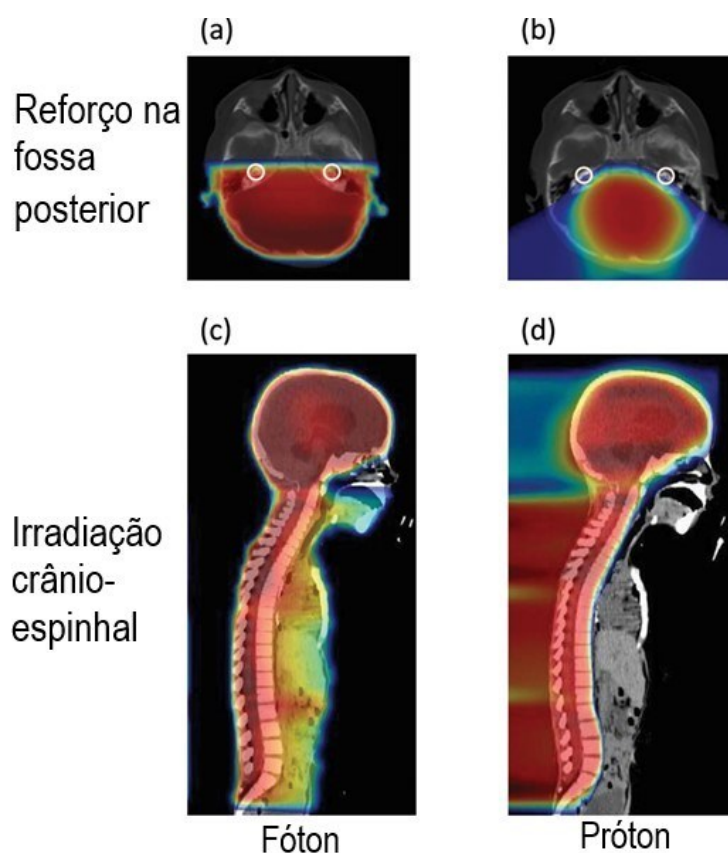
Em um estudo mais recente, a terapia com prótons demonstrou ser uma opção terapêutica segura e eficaz para ependimomas pediátricos nas regiões intracraniana e espinhal, com efeitos colaterais controláveis e resultados favoráveis para o manejo da doença e sobrevida (THOMAS, TIMMERMANN, 2020).

4.1.4 Meduloblastoma

O tumor cerebelar mais frequente em crianças é conhecido como meduloblastoma, uma forma de tumor cerebral maligno que afeta principalmente os jovens. Foi investigado se a protonterapia seria uma opção mais vantajosa. Estudos de Baliga e Yock (2019) mostram que a terapia de prótons pode melhorar os resultados neurocognitivos e psicossociais, além disso, quando comparada à radioterapia de fótons em pacientes com meduloblastoma. Esses estudos também mostraram uma diminuição significativa na dose de radiação recebida pelo cérebro e por estruturas importantes como a cóclea, hipófise, hipotálamo e outras estruturas anteriores da coluna vertebral.

Ao eliminar com eficiência a dosagem de radiação em locais como tórax, abdômen e pelve (figura 10), protonterapia demonstrou minimizar os efeitos colaterais desfavoráveis nessas áreas, de acordo com uma pesquisa comparativa apresentada por Thomas e Timmermann (2020).

Figura 10 - Distribuição de dose no plano transversal da fossa posterior para irradiação de reforço no leito tumoral e plano sagital para irradiação craniossacral com raios-X e prótons. As cócleas estão indicadas por círculos brancos.



Fonte: Adaptado de: Hirano (2014)

A conclusão do estudo mencionado acima é apoiada pelo fato de que este método de tratamento também pode diminuir a exposição à radiação no cérebro e outras estruturas vitais do SNC, incluindo a cóclea, hipófise e hipotálamo. Para proteger essas estruturas sensíveis e reduzir possíveis danos, essa precisão de dosagem é essencial. Também quando comparado ao método contemporâneo de radiação de fótons conhecido como IMRT, uma atenuação detectável da dosagem em tecidos não-alvo, além do volume de tratamento é outro fator significativo. Isso indica que a protonterapia pode focar com mais precisão a dose de radiação no alvo pretendido, diminuindo a possibilidade de danificar o tecido saudável próximo.

4.1.5 Glioma de baixo grau

As crianças que desenvolvem gliomas de baixo grau, que são tumores cerebrais, recebem cuidados multidisciplinares que incluem cirurgia, quimioterapia e

radioterapia. A radioterapia convencional embora seja eficaz no controle da doença, pode ter sérias consequências negativas na neurocognição e na função endócrina das crianças. Por causa desses efeitos adversos é sugerido uma busca por opções de tratamento que possam melhorar os resultados clínicos e reduzir as sequelas tardias. A protonterapia (PBT) surge como uma técnica com perspectiva positiva, oferecendo a possibilidade de aumentar a conformidade da radioterapia e, assim, minimizar os danos em estruturas críticas do cérebro, incluindo o nervo óptico, quiasma óptico, tálamo, hipocampo, hipotálamo e ouvido interno, sendo exposto a níveis mais baixos de radiação. Essa maior conformidade pode diminuir os efeitos colaterais desfavoráveis, mantendo a funcionalidade dessas estruturas (BALIGA, YOCK, 2019). Além disso, fornece taxas propícias para controle local, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral. Em comparação com a terapia de fótons, houve uma diminuição nas taxas de perda auditiva e degradação visual após a terapia de prótons. De acordo com esses achados, crianças com gliomas de baixo grau podem se beneficiar da manutenção de suas funções visuais e auditivas (THOMAS, TIMMERMAN, 2020).

4.2 Mercado Mundial da protonterapia

A economia da protonterapia tem sido discutida ao longo das últimas décadas, com especial atenção aos grandes investimentos iniciais necessários para estabelecer novos centros de tratamentos (figura 11) como também para o fato de as despesas anuais de funcionamento serem superiores à radioterapia convencional. Mesmo com instalações compactas, o custo ainda é muito superior ao dos sistemas de IMRT, alcançando até 5 ou 6 vezes mais elevado (GOETHALS, ZIMMERMAN, 2019).

Figura 11 - Investimento típico para uma instalação de protonterapia grande e compacta.

Tipo de Instalação	Grande Instalação de PT	Grande Instalação de PT	Instalação de PT de Tamanho Médio	Instalação de PT de Tamanho Médio	Instalação de PT Compacta de Um Quarto
Exemplo típico	HUPTI, Hampton, VA, USA	ProCure Proton Therapy Center New Jersey Somerset, USA	North Texas Proton Therapy Center (Baylor Health Care System), Irving, TX, USA	William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA	Ackerman Cancer Center (previously First Coast Oncology) Jacksonville, FL, USA
Número de Salas de Tratamento	5	4	3	2	1
Tipo de sala de tratamento	4 gantries 1 feixe fixo	1 gantry 1 feixe fixo 2 feixes inclinado de 60	2 gantries 1 feixe fixo	2 gantries	1 gantry
Rotação do Gantry	360	1 em 360 2 em 60	360	360	360
Tamanho do Edifício	98.000 Pés quadrados (9.100 M²)	60.000 Pés quadrados (5.500 M²)	50.000 Pés quadrados (4.600 M²)	25.000 Pés quadrados (2.300 M²)	8.500 Pés quadrados (790 M²)
Número de Pacientes que se espera que sejam tratados anualmente	2.000	1.500	1.000	750	300
Investimento total	US\$ 225 milhões	US\$ 160 milhões	US\$ 105 milhões	US\$ 79 milhões	US\$ 30 milhões
Custo estimado do equipamento de PT	US\$ 85-90 milhões	US\$ 50-55 milhões	US\$ 40-45 milhões	US\$ 35-40 milhões	US\$ 20-25 milhões

Fonte: (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019)

Devido ao seu alto custo de implantação e de manutenção, não há muitas instalações encontradas no mercado. Segundo os dados da Particle Therapy Co-operative Groupe (PTCOG) existem 114 Instalações de terapia de partículas em operação clínica espalhada no mundo sendo Estados Unidos (EUA) e Japão sua maior concentração, além de que 101 são de prótons e 13 de íons de carbono. Ainda, PTCOG mostra que não há nenhuma instalação disponível ainda na América Latina. Entretanto em Buenos Aires, Argentina, deve possuir uma única instalação de protonterapia totalmente nova, com três salas de tratamento, até o final de 2024.

De acordo com o relatório de Goethals e Zimmermann (2019) várias instituições de tratamento de prótons enfrentaram graves problemas financeiros nos últimos anos. ProCure Proton Treatment Center Oklahoma e Seattle Cancer Care Alliance Proton Therapy, duas instalações bem conhecidas, pediram falência em novembro de 2018. Operando desde 2013, a Seattle Cancer Care Alliance Proton Therapy relatou US\$ 173,4 milhões em passivos e US\$ 49,8 milhões em ativos. Tratou cerca de 490 pessoas em 2017, gerando receitas de 29,1 milhões de dólares, a um custo médio de 59.400 dólares por paciente.

Outros centros de terapia de prótons também enfrentaram dificuldades financeiras. Por exemplo, o Maryland Proton Treatment Center, o Scripps Proton Therapy Center e o Indiana University Health Proton Therapy Center (MPRI) fecharam em dezembro de 2014 devido a um déficit persistente provocado pelo declínio da base de pacientes, diminuição da receita e aumento dos custos operacionais (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019).

Dado que apenas 17% das instalações de terapia de prótons ativas foram capazes de tratar mais de 200 pacientes por sala de tratamento anualmente em 2017, prevê-se que vários institutos adicionais de terapia de prótons também enfrentarão desafios financeiros. Entretanto quanto mais e mais instalações de tratamento de prótons forem abertas, é possível que essas instalações comecem a produzir dados futuros sobre resultados terapêuticos e viabilidade econômica. Mas levará alguns anos para ser concluído (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019).

A economia do tratamento com prótons e a quantidade de dinheiro necessária para construir uma nova instalação não são claras. Frequentemente, os números são divulgados pelos meios de comunicação social sem uma justificativa clara do montante das despesas. Estas divulgações não incluem as variações no número de salas de tratamento e, conseqüentemente, na capacidade anual de pacientes destes institutos (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019).

Outro fato importante é as regras de reembolso, cujas especificidades diferem grandemente entre nações e regiões em todo o mundo, têm um impacto direto na protonterapia. As clínicas de tratamento Proton estão frequentemente localizadas em países com políticas de reembolso específicos, que são cobertos por seguros privados ou administrados por programas nacionais de seguro de saúde (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019).

No Japão por exemplo o sistema de seguro de saúde público não cobre atualmente a terapia com prótons ou carbono, alguns planos de seguro privados contêm uma taxa que cobre completamente as despesas do tratamento de partículas, esse preço equivale a cerca de JPY 2.980.000 (US\$ 27.000) por paciente. Um tratamento completo de terapia de prótons no Hospital Aizawa custa 3,1 milhões de ienes mais impostos (US\$ 28.100). Na Alemanha, a cobertura do tratamento de prótons ou carbono não é especificamente regulamentada por lei federal. Entretanto, vários planos de seguros locais ou privados cobrem esta modalidade, com um valor de pagamento padrão de EUR 19.500 (US\$ 22.900) por paciente (GOETHALS, ZIMMERMANN, 2019).

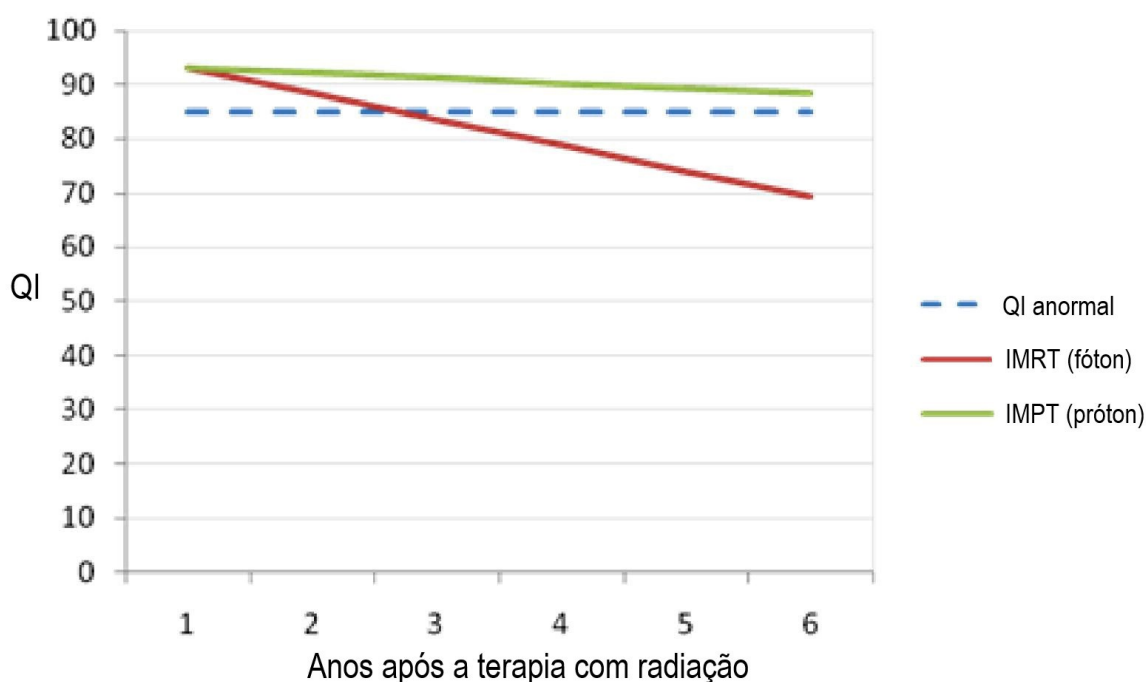
4.3 Comparação da Protonterapia com Radioterapia

Estudos comparativos com outros métodos de tratamento, inclusive com a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), foram conduzidos como resultado de sua capacidade de fornecer dosagens precisas de radiação para tumores, limitando os danos aos tecidos saudáveis. Uma análise da relação custo-benefício da terapia próton-fóton em relação ao risco de insuficiência do hormônio do crescimento em crianças foi realizada por Mailhot e seus associados (2015). Em crianças que recebem radiação craniana, a insuficiência do hormônio do crescimento é uma consequência frequente que afeta o desenvolvimento físico e cognitivo a longo prazo. As descobertas demonstram que, com relação à qualidade de vida do paciente e às despesas ao longo da vida, o tratamento com prótons é mais econômico do que a terapia com fótons. A insuficiência do hormônio do crescimento é mais improvável de ocorrer como resultado do tratamento com prótons, que também melhora a qualidade de vida das crianças que o recebem.

Outra pesquisa compara o custo-efetividade da terapia de prótons e da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento do meduloblastoma pediátrico. De acordo com os resultados, embora a protonterapia inicialmente custe mais do que a radioterapia convencional, o custo total dos efeitos colaterais foi visivelmente menor com o tratamento com prótons, resultando em uma redução geral nas despesas. Quociente de inteligência (figura 12), perda auditiva e deficiência de

hormônio do crescimento foram as características que mais afetaram os gastos com eventos adversos, segundo Verma e seus colaboradores (2016). A terapia de prótons pode ser uma alternativa melhor para crianças com meduloblastoma do que a radiação de intensidade modulada em termos de custo-efetividade e preservação da audição, de acordo com a análise (HIRANO *et al.*, 2014).

Figura 12 - Dados simulados da dose média cerebral para terapia com fótons de intensidade modulada (IMRT) e terapia com prótons de intensidade modulada (IMPT) e modelos cognitivos publicados.



Fonte: Adaptado de: Merchant (2013)

Uma análise recente de Yoshimura e colegas (2021) demonstra uma comparação entre a protonterapia com a radioterapia, no qual resultou em um aumento nos QALYs (Quality Adjusted Life Years), uma medida usada na área da saúde para avaliar o impacto de várias intervenções ou tratamentos médicos na qualidade de vida de uma pessoa ao longo do tempo. Portanto, houve uma redução dos riscos ao longo da vida atribuíveis à terapia, de acordo com uma análise recente. Além disso, apesar de ter custos iniciais maiores do que radioterapia, a terapia com prótons foi determinada como custo-efetiva em termos de aumentos de QALY.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Protonterapia, substitui as ondas eletromagnéticas de fótons pelos prótons. O tratamento com prótons é benéfico, mas existem alguns fatores pelos quais não existe este tipo de tratamento no Brasil ainda. As clínicas de terapia de prótons precisam ser construídas e administradas com investimentos consideráveis em instalações, equipamentos e blindagem. A criação destas instituições é financeiramente difícil devido ao elevado custo inicial, visto que, uma sala compacta e simples com apenas uma sala de tratamento tem uma estimativa de custo de 30 milhões de dólares, e salas maiores podem chegar a mais de 200 milhões de dólares. Outro fator é a complexidade tecnológica, como exemplo, os sistemas de controle de feixe de prótons e aceleradores de partículas. Para operar este dispositivo, são necessários profissionais qualificados e manutenção custosa.

De acordo com estudos, o principal benefício da terapia de prótons em relação a outros tipos de radiação é sua capacidade de atingir o tumor com mais precisão com a entrega de energia, causando menos danos ao tecido saudável próximo. Dado que os tecidos em desenvolvimento das crianças são mais suscetíveis à radiação do que os dos adultos, isso é vantajoso no tratamento do câncer pediátrico. Para crianças com câncer, a terapia de prótons pediátrica oferece uma série de benefícios significativos. Ajuda a reduzir a possibilidade de efeitos negativos a longo prazo, incluindo problemas de crescimento e uma chance elevada de desenvolvimento de câncer secundário. Além disso, a precisão da terapia de prótons permite a entrega de maiores doses de radiação ao tumor, melhorando as chances de controle total do câncer.

Para avançar ainda mais nesse tipo de tratamento, pesquisas e investigações clínicas adicionais estão sendo realizadas no campo da terapia de prótons pediátrica. É fornecido em instalações especializadas em terapia de prótons, que contam com profissionais médicos de ponta e tecnologia para oferecer atendimento de alta qualidade a crianças com câncer.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, Gregory T. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 14, n. 4, p. 298-303, 2010.

Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Disponível em <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-11>

AROMATARIS E, Munn Z (Editores). Manual JBI para Síntese de Evidências. JBI, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01> Disponível em <https://synthesismanual.jbi.global> .

ATHAR, Basit S.; PAGANETTI, Harald. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. **Radiotherapy and Oncology**, v. 98, n. 1, p. 87-92, 2011.

BALIGA, Sujith; YOCK, Torunn I. Proton beam therapy in pediatric oncology. **Current opinion in pediatrics**, v. 31, n. 1, p. 28-34, 2019.

CASSETTA JUNIOR, Francisco Roberto. **Avaliação do desvio lateral do feixe em protonterapia**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

CLAIR, WH St et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 58, n. 3, p. 727-734, 2004.

DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019.

ERDMANN, Friederike et al. Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. **Cancer epidemiology**, v. 71, p. 101733, 2021.

GAO, Han et al. Calculation of shielding performance of CRT concrete for proton therapy and optimal shielding design of treatment delivery room. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 189, p. 110432, 2022.

GOETHALS, P. E.; ZIMMERMANN, R. Proton Therapy World Market Report & Directory—. 2019.

HALL, Eric J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 65, n. 1, p. 1-7, 2006.

HIRANO, Emi et al. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. **Journal of radiation research**, v. 55, n. 2, p. 320-327, 2014.

KASE, K. R. Shielding of Medical Radiation Facilities-National Council on Radiation Protection and Measurements Reports No. 147 and No. 151. 2008.

KHAN, Faiz M.; GIBBONS, John P. **Khan's the physics of radiation therapy**. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

KNOPF, Antje-Christin; LOMAX, Antony. In vivo proton range verification: a review. **Physics in Medicine & Biology**, v. 58, n. 15, p. R131, 2013.

LINNENLUECKE, Martina K.; MARRONE, Mauricio; SINGH, Abhay K. Conducting systematic literature reviews and bibliometric analyses. **Australian Journal of Management**, v. 45, n. 2, p. 175-194, 2020

Lockwood C, Porrit K, Munn Z, Rittenmeyer L, Salmond S, Bjerrum M, Loveday H, Carrier J, Stannard D. Chapter 2: Systematic reviews of qualitative evidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-03>

LORENCETTI, Ariane; SIMONETTI, Janete Pessuto. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, p. 944-950, 2005.

MAILHOT VEGA, Raymond et al. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. **Cancer**, v. 121, n. 10, p. 1694-1702, 2015.

MARALDO, M. V. et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. **Annals of oncology**, v. 24, n. 8, p. 2113-2118, 2013.

MERCHANT, Thomas E. Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2013. p. 97-108.

MERCHANT, Thomas E. Proton beam therapy in pediatric oncology. **The Cancer Journal**, v. 15, n. 4, p. 298-305, 2009.

NEUHAUSER, Wayne D.; ZHANG, Rui. The physics of proton therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 60, n. 8, p. R155, 2015.

ODEI, Bismarck et al. Patterns of care in proton radiation therapy for pediatric central nervous system malignancies. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 97, n. 1, p. 60-63, 2017.

PAGANETTI, Harald (Ed.). **Proton therapy physics**. CRC press, 2018.

PAGANETTI, Harald; BORTFELD, Thomas. Proton therapy. In: **New technologies in radiation oncology**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 345-363.

Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis, JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>

PODGORSKAK, Ervin B. **Radiation oncology physics**. 2005.

PTCOG - Particle Therapy Co-operative Group. Facilities in Operation (Public). Disponível em: <https://ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>. Acesso em: 14/09/2023

SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G. Oncologia: cuidado de enfermagem à pessoa com câncer. **Smeltzer SC, Bare BG. Brunner & Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, p. 251-301, 2002.

STELIAROVA-FOUCHER, Eva et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731, 2017.

TADDEI, Phillip J. et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. **Physics in Medicine & Biology**, v. 54, n. 8, p. 2259, 2009.

THOMAS, Heike; TIMMERMANN, Beate. Paediatric proton therapy. **The British journal of radiology**, v. 93, n. 1107, p. 20190601, 2020.

THULER, Luiz Claudio Santos; SANT'ANA, Denise Rangel; REZENDE, Magda Côrtes Rodrigues. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. In: **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011.

TIAN, Xiufang et al. The evolution of proton beam therapy: Current and future status. **Molecular and clinical oncology**, v. 8, n. 1, p. 15-21, 2018.

Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-04>

VERMA, Vivek; MISHRA, Mark V.; MEHTA, Minesh P. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 10, p. 1483-1501, 2016.

WASHINGTON, Charles M.; LEAVER, Dennis T. **Principles and practice of radiation therapy-e-book**. Elsevier Health Sciences, 2015.

WEBER, Damien C. et al. Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. **Radiotherapy and Oncology**, v. 128, n. 1, p. 44-55, 2018.

YOSHIMURA, Takaaki et al. Cost-effectiveness analysis using lifetime attributable risk of proton beam therapy for pediatric medulloblastoma in Japan. **Journal of radiation research**, v. 62, n. 6, p. 1022-1028, 2021.