



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS
PROCEDIMENTOS DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE
MODULADA E DE CONFORMAÇÃO TRIDIMENSIONAL
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO**

Caio Viani Arruda

Orientador: Prof. Dr. Rogério Antônio de Oliveira

Botucatu - SP
2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS
PROCEDIMENTOS DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE
MODULADA E DE CONFORMAÇÃO TRIDIMENSIONAL
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO.**

Caio Viani Arruda

Orientador: Prof. Dr. Rogério Antônio de Oliveira

Monografia apresentada ao Instituto de Biociências, da
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
- UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Física Médica.

Botucatu - SP
2021

A779a

arruda, Caio Viani

Análise de custo-efetividade dos procedimentos de radioterapia de intensidade modulada e de conformação tridimensional utilizados no tratamento do câncer de próstata localizado / Caio Viani arruda. --

Botucatu, 2021

32 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física Médica) -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências,
Botucatu

Orientadora: Rogério Antônio de Oliveira

1. Radioterapia. 2. Tratamentos de radioterapia. 3.

~~Custo-efetividade. 4. Intensidade modulada. I. Título.~~

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a minha família, em especial, a minha esposa Melina Sauer Torres da Silva, por todo o incentivo e apoio incondicional em todo esse período, desde a minha decisão em abandonar o direito até aqui, apoio sem o qual nada disso seria possível, a nossa filha Isadora Torres Arruda que tornou esse final de trajeto menos árduo para nós, iluminando nossas vidas. Agradeço também aos meus pais que sempre me forneceram, a maneira deles, todo o suporte que era necessário para concluir essa jornada.

Gratidão ao meu orientador professor Rogério Antônio de Oliveira, por toda dedicação prestada a mim e que foi muito importante para o total desenvolvimento e êxito deste trabalho. Agradeço pela confiança depositada em mim e por dedicar tantas horas do seu tempo as atividades relacionadas a este trabalho.

Agradeço ao meu irmão Gustavo Viani Arruda, que me ajudou em muitos momentos de dificuldade durante a feitura desse trabalho, me ajudando a desenvolvê-lo da melhor maneira possível, seja tirando dúvidas ou ensinando novos conceitos e até mesmo através de conselhos.

Agradeço a todos os professores do curso de Física Médica que contribuíram de alguma forma para o meu desenvolvimento pessoal e intelectual.

Agradeço a Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", a nossa querida Unesp de Botucatu, em especial ao Instituto de Biociências, por me proporcionar um ensino gratuito e de excelência.

Por fim, agradeço ao PIBIC que me proporcionou a oportunidade de fazer esta iniciação científica, ao Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia do Instituto de Biociência e a todos que estiveram envolvidos de forma direta ou indireta neste projeto.

Resumo

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que 65.840 novos casos de câncer de próstata serão diagnosticados em 2020, portanto, é o tumor sólido mais frequente em homens brasileiros, tendo pico de incidência aos 62 anos de idade. Atualmente a maioria dos casos de câncer de próstata são diagnosticados em etapa precoce.

Neste cenário diversos estudos apontam que há várias opções de tratamento, dentre as diversas opções cabe destacar a radioterapia, existindo diversas técnicas de tratamento, como radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT), e a radioterapia conformacional 3D, as mais utilizadas na prática clínica diária. Atualmente no Brasil, o sistema único de saúde remunera os serviços de radioterapia apenas para o tratamento de câncer de próstata utilizando a técnica 3D-RT.

Entretanto, recentes evidências têm apontado o IMRT como mais efetivo no que diz respeito a toxicidade tardia, não havendo diferença de mortalidade quando comparada com a 3D-RT, existindo dúvidas quanto a sua vantagem em termos de custo efetividade. Assim, o objetivo deste estudo é abordar esta lacuna desenvolvendo um modelo de análise de decisão que integra evidências publicadas atualmente disponíveis sobre a incidência pós-tratamento de toxicidades a longo prazo para comparar o custo-efetividade incremental entre o IMRT e a 3D-RT para o tratamento do câncer de próstata localizado.

Palavras-chave: Radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT). Custo-efetividade. Modelo Markov.

Abstract

The National Cancer Institute (INCA) estimates that 65,840 new cases of prostate cancer will be diagnosed in 2020, thus being the most frequent solid tumor in Brazilian men, with peak incidence at 62 years of age. Currently, most cases of prostate cancer are diagnosed at an early stage.

In this scenario several studies point out that there are several treatment options, among the various options it is worth highlighting the radiotherapy, there are several treatment techniques, such as beam intensity modulated radiotherapy (IMRT), and 3D conformational radiotherapy, the most used in daily clinical practice. Currently in Brazil, the unique health system provides remuneration of radiotherapy services only for the treatment of prostate cancer using the RT 3D technique.

However, recent evidence has pointed out the IMRT as more effective with respect to late toxicity, with no difference in mortality when compared to the RT3D, and there are doubts about its advantage in terms of cost effectiveness. Thus, the objective of this study is to address this gap by developing a decision analysis model that integrates currently available published evidence on the incidence of long-term post-treatment toxicity to compare the incremental cost-effectiveness between IMRT and RT3D for the treatment of localized prostate cancer.

Keywords: Modulated intensity radiation therapy (IMRT). Cost-effectiveness. Markov model.

Lista de Figuras

1	Planejamentos de tratamento de câncer de próstata, mostrando a entrega de dose na próstata.(criado pelo autor)	7
2	Teletarapia de fótons de alta energia: A) Esquema de irradiação; B) gráfico de deposição de dose em função de espessura [2].	9
3	Demonstração da ocorrência dos efeitos direto e indireto [6].	11
4	Esquema de escolha dos artigos.(criado pelo autor)	13
5	Modelo de Markov caracterizando as transições entre os estados.	17
6	Árvore de decisão mostrando as possibilidades de toxicidades e seus métodos de tratamento.(criado pelo autor)	19
7	Árvore de decisão montada para à análise.(criado pelo autor)	20
8	Um dos braços da árvore de decisão, mostrando o progresso do IMRT.(criado pelo autor)	21
9	Um dos braços da árvore de decisão, mostrando o progresso do 3D-RT.(criado pelo autor)	21
10	RCEIR possibilita definir se o IMRT deve ser incorporado ou não.(criado pelo autor)	23
11	IMRT é mais custo efetivo por incremento de custo.(criado pelo autor)	23
12	NMB X Willingness-to-Pay, traz a perspectiva de quando uma determinada técnica compensa ou não, sob a ótica do pagador.(criado pelo autor)	24

Lista de Tabelas

1	Probabilidade para o cálculo do qaly [9].	14
2	Probabilidade da ocorrência dos eventos toxicidade crônica grau 2 [9].	15
3	Custos dos procedimentos de radioterapia no Brasil. (Tomografia computadorizada - TC)	15
4	Custos referentes as toxicidades.	16

Sumário

1	Introdução	6
2	Objetivos	8
3	Radioterapia	9
3.1	<i>Métodos de Radioterapia</i>	10
4	Efeitos biológicos da Radiação	11
4.1	<i>Sensibilidade celular</i>	12
5	Materiais e métodos	13
5.1	<i>Software Treeage Pro</i>	16
5.1.1	Cadeias estocásticas	17
5.1.2	Características computacionais de cadeias estocásticas	17
6	Resultados	19
7	Conclusões	25

1 Introdução

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que 65.840 novos casos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022 serão diagnosticados, correspondendo a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens.

O câncer de próstata ocupa a primeira posição em incidência no país em todas as regiões brasileiras, excluindo-se a incidência dos tumores de pele não melanoma. Atualmente a maioria dos casos de câncer de próstata são diagnosticados em etapa precoce, com a doença restrita a próstata. Neste cenário diversos estudos apontam que há várias opções de tratamento para estes pacientes, dentre as opções vale destacar a radioterapia, as técnicas mais utilizadas hoje na prática clínica são o procedimento de radioterapia de intensidade modulada (IMRT), e o procedimento de radioterapia 3D (3D-RT) [1].

Depois dessa contextualização é necessário debater alguns conceitos para compreender melhor o objeto em discussão no presente trabalho, para isso necessitamos descrever de maneira sucinta os efeitos da radiação ionizante nos tecidos, para depois tratarmos das duas técnicas de radioterapia em questão, só então será possível discorrer sobre qual tratamento de radioterapia para câncer de próstata é mais custo benéfico para o paciente e para quem paga.

O procedimento de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é um tratamento radioterápico comumente empregado para pacientes com câncer de próstata localizado, seu princípio consiste na aplicação de múltiplos feixes de radiação externos ao paciente que permite a redução de dose nos órgãos de risco, enquanto mantém a dose de prescrição no volume alvo [7].

O procedimento radioterápico de conformação tridimensional (3D-RT) é outra técnica de radioterapia que embora permita a entrega de irradiação de forma precisa ao volume de tratamento, e a avaliação de dose que cada órgão ao redor do alvo de tratamento esteja recebendo, ela possui limitações na redução de dose em órgãos próximos ao alvo como reto e bexiga no câncer de próstata, sendo possível observar na figura 1. [7].

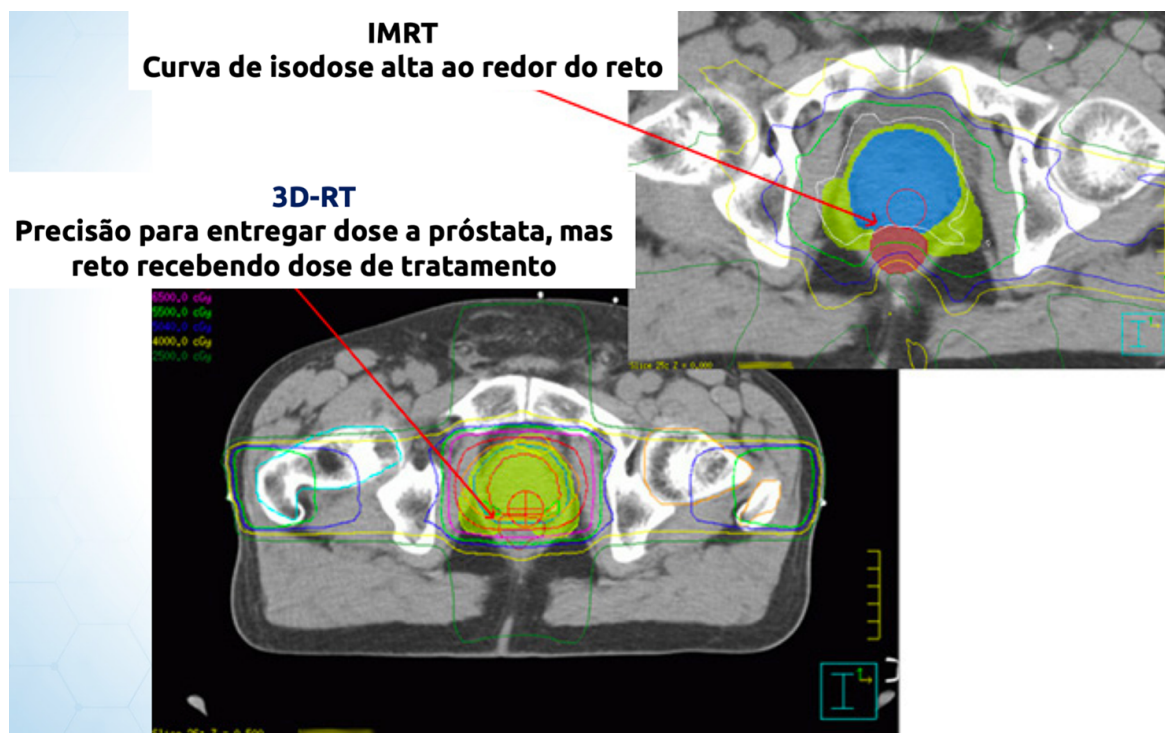


Figura 1: Planejamentos de tratamento de câncer de próstata, mostrando a entrega de dose na próstata.(criado pelo autor)

No Brasil atualmente o sistema único de saúde (SUS) remunera os serviços de radioterapia apenas o tratamento de câncer de próstata com aplicação da técnica 3D-RT. Entretanto, recentes evidências apontam que o IMRT, produz resultados similares para o controle da doença, mas reduz significativamente a toxicidade tardia, tanto gastrointestinal (GI), quanto genitourinária (GU) em paciente com câncer de próstata localizado, quando comparado ao 3D-RT [9].

O procedimento de radioterapia IMRT é mais caro que o procedimento de radioterapia 3D-RT, pois consome mais tempo do médico e equipe física para o planejamento, necessitando de um tempo maior para a sua execução na máquina, além de exigir mais performance do aparelho, aumentando assim o desgaste e necessidade de manutenção. Por isso, a discussão aqui levantada é de extrema importância para prática clínica, pois embora a incorporação do IMRT pelas fontes pagadoras, num primeiro momento, parece não ser viável devido a diferença de custos entre as duas modalidades, ainda não existe estudo comparando custo-efetividade entre elas considerando a realidade brasileira.

Portanto, nossa intenção é montar uma árvore de decisão utilizando dados da literatura como parâmetros para simularmos através da cadeia de Markov o custo-efetividade entre o IMRT e a 3D-RT para um paciente de 62 anos com câncer de próstata localizado do ponto de vista do pagador em saúde.

Logo a finalidade do estudo é demonstrar qual técnica de tratamento radioterápico para câncer de próstata localizado tem melhor custo-benefício, se o IMRT ou 3D-RT, visto que este tipo de câncer é o mais frequente em homens brasileiros, com pico de incidência aos 62 anos de idade.

2 Objetivos

O tema custo-efetividade entre duas técnicas de tratamento de radioterapia é pouco abordado no meio científico e de extrema importância no desenvolvimento do tratamento de cânceres no Brasil, isso porque sob essa ótica conseguimos visualizar de maneira lógica como empregar efetivamente recursos financeiros visando um melhor resultado. Portanto, nosso objetivo principal será determinar o custo-efetividade do procedimento radioterápico IMRT e do procedimento radioterápico 3D-RT e compará-los, tanto no aspecto financeiro, como no aspecto de qualidade de vida do paciente.

3 Radioterapia

Esta é uma especialidade médica que visa retirar do corpo do paciente uma lesão (pedaço de tecido), utilizando radiação ionizante, através da indução de morte celular, por meio de fontes seladas radioativas, equipamentos de raios X e aceleradores de partículas.

Este tratamento pode ser feito de duas maneiras, teleterapia na qual a fonte radioativa se encontra longe do corpo do paciente, ou seja, feito externamente e braquiterapia realizada intracórpore, dentro do corpo do paciente introduz-se uma fonte radioativa selada muito próxima a lesão.

Esta modalidade tem por objetivo aplicar na região da lesão (geralmente, tumor) a máxima dose possível, procurando preservar ao máximo os tecidos saudáveis adjacentes ao tumor, isso porque, normalmente as células tumorais são mais radiosensíveis, ou seja, apresentam maior sensibilidade a radiação, do que as células saudáveis, pois aquelas apresentam um processo de divisão mais frequente. Entretanto, a erradicação do tumor necessita de altas doses (da ordem de 50 a 100 Gy), o que significa que nem sempre o princípio de tratamento acima mencionado pode ser alcançado, desse modo alguns pacientes podem apresentar eritema de pele, mucosite, queda de cabelo etc.

A distribuição de dose na radioterapia externa pode ser descrita como sendo de maior deposição de dose quanto maior for a profundidade e o contrário também é verdade, sendo diretamente proporcional a energia do feixe de radiação, por exemplo quando usamos feixes de fótons de alta energia, a maior dose absorvida ($D_{máx}$) não ocorre na pele do paciente, mas a uma distância significativa dela, essa distância varia conforme a energia desses fótons, quanto maior a energia maior será a profundidade onde a dose absorvida será máxima, esse efeito é conhecido como *buildup* (crescimento) da dose [2].

Esse resultado é alcançado porque a) os fótons percorrem longos caminhos antes de interagir, portanto, pequenas porções de tecidos não atenuam tanto os números de fótons; b) os tecidos humanos apresentam baixo número atômico levando ao predomínio do Espalhamento Compton, assim o elétron liberado por fóton de alta energia recebe toda energia deste e segue na mesma direção do feixe original; c) no final da trajetória é que há maior poder de freamento, logo maior deposição de energia no final de seu alcance. Deste modo, haverá diminuição de dose em profundidades maiores que a profundidade onde ocorreu a absorção de dose máxima. Conforme figura 2.

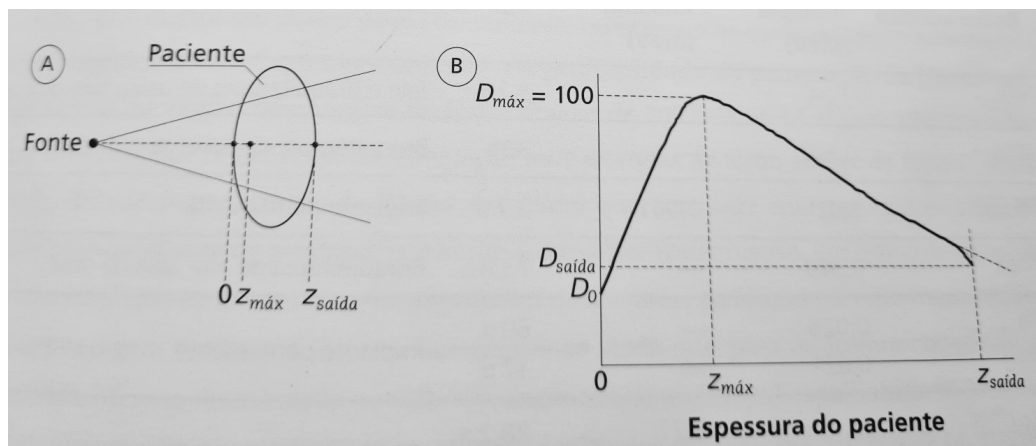


Figura 2: Teletarapia de fótons de alta energia: A) Esquema de irradiação; B) gráfico de deposição de dose em função de espessura [2].

Apenas a distribuição de dose ainda não é suficiente para se atingir a maximização de dose na região do tumor com consequente preservação dos tecidos adjacentes, sendo ainda necessário o emprego de outras estratégias como o uso de vários feixes, sempre dirigidos ao alvo, aplicando diferentes direções, onde tecidos sadios recebam doses menores; técnicas de otimização e planejamento computadorizado com colimação precisa para modular a intensidade do feixe em cada região irradiada; adequação de blindagens específicas para cada paciente, visando evitar irradiação de regiões mais sensíveis.

3.1 *Métodos de Radioterapia*

A radioterapia conformacional tridimensional (3D- RT) é um dos métodos amplamente disseminados, sendo uma forma avançada de radioterapia externa, onde um computador cria uma imagem tridimensional do tumor, baseada em informações anatômicas, por meio da utilização de campos de tratamento que se ajustam o mais próximo possível do volume alvo, possibilitando posicionar os múltiplos feixes de radiação angulares de intensidade precisamente sobre o contorno da área alvo de tratamento [17]. Permitindo ao radio-oncologista apenas saber e avaliar a dose que as estruturas críticas, ou órgãos de risco ao redor da próstata (como reto e bexiga) estão recebendo de radiação e se estão dentro dos limites aceitáveis.

A terapia tradicional de radiação de fótons por feixe externo, em sua maioria fornece tratamento com feixes de radiação que são de intensidade uniforme em todo o campo, ocasionalmente, cunhas ou compensadores são usados alterando o perfil de intensidade compensando as irregularidades de contorno e/ou produzir distribuições de dose composta mais uniformes. Este processo de mudança dos perfis de intensidade de feixe satisfazendo os objetivos de um plano composto é denominado de modulação de intensidade. Hoje esse resultado é obtido por modernos sistemas de modulação de intensidade controlados por computador, como os colimadores *multileaf* dinâmicos. O termo radioterapia com intensidade modulada (IMRT) diz respeito a uma técnica de terapia de radiação a qual fornece um feixe de fótons não uniforme ao paciente em qualquer posição que o feixe estiver visando otimizar a distribuição da dose composta.

A implementação dessa técnica em clínicas necessita de pelo menos dois sistemas: (a) um sistema computacional de planejamento de tratamento capaz de calcular mapas de fluência não uniformes para múltiplos feixes partindo de diferentes direções maximizando a dose até o volume alvo e minimizando a dose para as estruturas normais críticas; (b) um sistema de distribuição das fluências não uniformes conforme planejado.

IMRT portanto, pode ser tido como uma evolução do 3D-RT, desenvolvido no final dos anos 90. Assim como o 3D-RT, o IMRT permite a conformação da radiação para o contorno da área alvo, por meio de múltiplos feixes de radiação angulares, se diferenciando quanto a intensidade dos feixes, aqui estes são não-uniformes. Assim a modulação do feixe de tratamento, oferece maior intensidade de dose na área de interesse e poupando áreas as quais deseja-se preservar. Irradiando tumores que são irregulares, com faces côncavas e rodeados de tecidos normais, sem causar exposição excessiva destes [16, 13].

4 Efeitos biológicos da Radiação

Seja radiação natural ou produzida pelo homem, mesmo uma dose pequena ou grande de radiação será capaz de causar alguns efeitos biológicos, ao provocar ionizações nos átomos que constituem os tecidos, desencadeando uma reação em cadeia, podendo afetar moléculas, células, tecidos, órgãos ou até o corpo todo. Assim, os efeitos da radiação passam dos níveis mais baixos para os mais elevados.

Possuindo mecanismos de ocorrência, como dano direto, o qual pode ser denominado também de efeito direto, ocorre quando a radiação interage com os átomos da molécula de DNA, ou algum outro componente celular crítico de sobrevivência da célula, a qual pode afetar a capacidade de reprodução desta e por assim dizer, afetar a sua sobrevivência. Se forem causados danos suficientes nos átomos dos tecidos de modo que os cromossomos não se repliquem de forma adequada, ou alguma significativa alteração nas informações transportadas pelo DNA, de maneira direta a célula poderá ser destruída, por interferência em seu sistema de sustentação de vida [8].

Dano indireto, também chamado de efeito indireto, o qual ocorre por meio da radiólise da célula de água e como o corpo humano é constituído de 70% de água haverá uma predominância deste tipo de efeito, visto que a probabilidade de interação com o DNA é muito menor do que com a água, a qual compõe uma maior parte do volume celular. A interação da radiação com a molécula de água leva a quebra de ligações, produzindo fragmentos como hidrogênio (H) e hidroxilas (OH), conhecidos como radicais livres, os quais podem se recombinar ou interagir com outros fragmentos ou íons, formando compostos como água que não danificariam a célula. Entretanto, a recombinação pode resultar em substâncias tóxicas ao organismo, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), podendo levar a destruição celular [8]. A caracterização desses efeitos pode ser observada na figura 3.

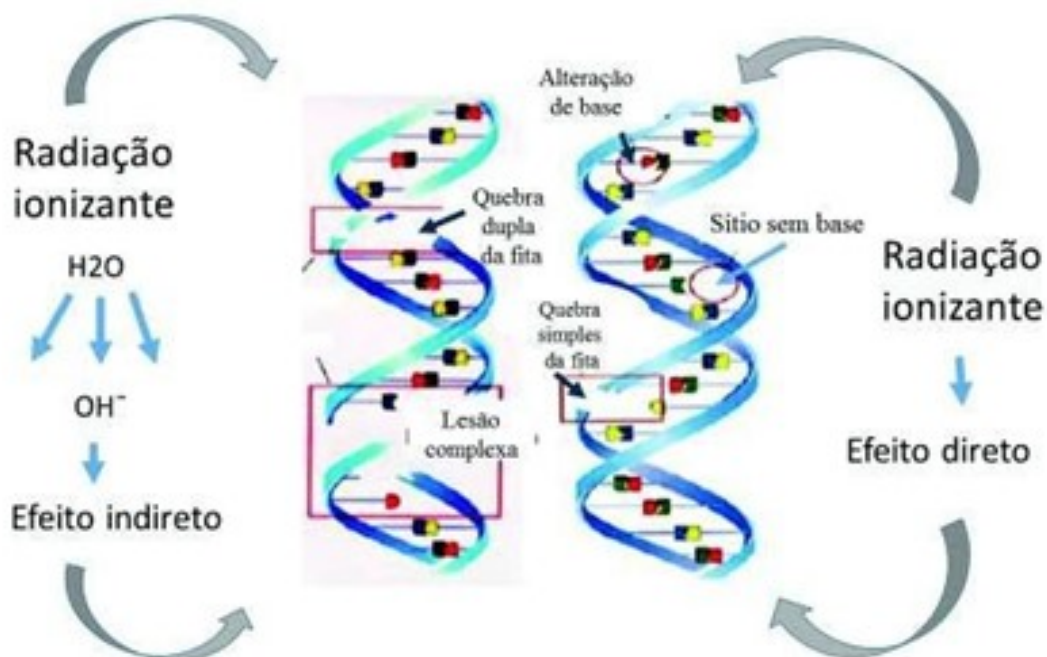


Figura 3: Demonstração da ocorrência dos efeitos direto e indireto [6].

4.1 *Sensibilidade celular*

A sensibilidade celular não se dá de maneira uniforme, ou seja, nem todas as células vivas são igualmente sensíveis à radiação, aquelas que se reproduzem mais ativamente possuem maior sensibilidade do que as que não se reproduzem, em outras palavras, uma interação direta com uma célula ativa pode resultar em morte ou mutação da célula, já com a inativa os efeitos da radiação seriam menores.

Essa taxa de reprodução celular possibilita que as células possam ser classificadas em relação a sua sensibilidade à radiação. As mais sensíveis são as células do sistema hematopoiético em razão de sua constante regeneração, menos sensíveis temos as células reprodutivas e gastrointestinais, podemos dizer que possuem uma sensibilidade intermediária e as menos sensíveis são as células nervosas e musculares muito por conta de sua baixa taxa de regeneração.

Vale ressaltar que as células do corpo humano possuem uma intensa habilidade de reparação de danos, logo nem todo efeito causado pela radiação é irreversível. Outro critério muito importante na definição da sensibilidade de um sistema é o suprimento de oxigênio desse sistema, quanto maior for a oferta de oxigênio maior será a sua sensibilidade, logo quando a célula está se reproduzindo e há um bom suprimento de oxigênio esta célula será muito sensível a radiação.

Um bom exemplo desse tipo de sensibilidade é um tumor maligno, pois sua camada externa se reproduz rapidamente com um suprimento de sangue e oxigênio considerados bons, enquanto em seu interior as células são anóxicas, ou seja, baixo suprimento de oxigênio. Portanto, à medida que o tumor é exposto à radiação, a sua camada externa é destruída causando um encolhimento em tamanho [8].

5 Materiais e métodos

O presente estudo desenvolveu-se por meio de uma vasta pesquisa bibliográfica, por meio de periódicos, artigos científicos e por meio da utilização de um software específico para esse tipo de trabalho o *Treeage Pro*.

Para a coleta de dados foi feita uma busca no MEDLINE via pubmed, baseado em evidências públicas, foram encontrados 271 artigos, sendo 269 descartados conforme apresentado na figura 4:

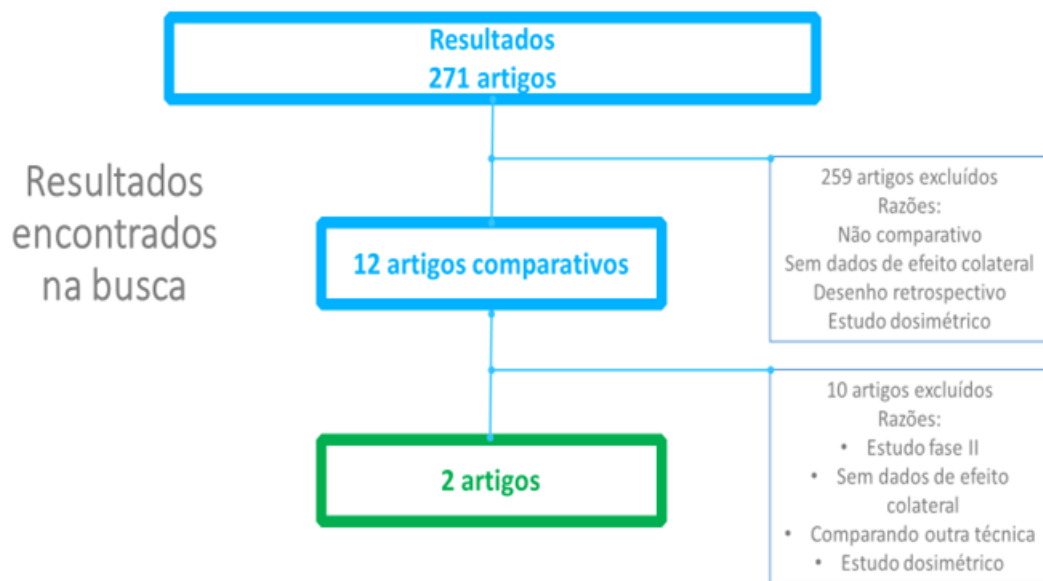


Figura 4: Esquema de escolha dos artigos.(criado pelo autor)

Dois ensaios clínicos randomizados comparando as técnicas de tratamento entre IMRT e 3D-RT para o câncer de próstata foram localizados nas bases de dados. Devido à relevância atual do tratamento hipofracionado moderado para o câncer de próstata, o ensaio clínico utilizando este esquema foi usado como base para a extração dos dados e construção do modelo.

Neste ensaio clínico os pacientes com câncer de próstata foram aleatoriamente designados para o tratamento IMRT e 3D-RT recebendo a dose de 70 Gy/25 frações, com esquema de hipofracionamento moderado. O estudo avaliou o controle do antígeno prostático específico (PSA), ou seja, moléculas produzidas pela próstata quando apresentam alterações podem ser indício de câncer, efeitos colaterais tardios gastrointestinais (GI), genitourinários (GU) e qualidade de vida [9].

Modelo de decisão:

Foi projetada uma cadeia de Markov, que consiste em um determinado caso particular de processo estocástico com estados discretos, tendo como parâmetro de um modo geral o tempo, onde os estados anteriores são irrelevantes para a predição dos estados seguintes, em outras palavras o passado não influencia na determinação do futuro, sendo

assim a distribuição de probabilidade do próximo estado depende apenas do estado atual, desde que este seja conhecido.

Deste modo usaremos este modelo para simular a história clínica de um homem de 62 anos com câncer de próstata localizado. A simulação de Markov permite que coortes hipotéticos de pacientes façam a transição entre diferentes estados de saúde em incrementos fixos de tempo. Em outras palavras, um modelo de Markov cria um paciente hipotético com câncer de próstata e simula sua vida após o tratamento, analisando todas as possíveis consequências que o tratamento pode causar em sua vida.

Sobre o tempo, o paciente pode experimentar uma toxicidade ou recorrência da doença ou morte por outras causas, cada uma associada a um custo e utilitário (veja abaixo a descrição do utilitário); cada paciente é seguido até a morte, e este processo é repetido milhares de vezes para determinar um custo médio e utilidade para um determinado tratamento.

Neste modelo, compararemos 2 técnicas de tratamento na modelagem: IMRT versus 3D-RT. Como as evidências apontam que não existe diferença de controle da doença para uma mesma dose dada entre as técnicas, consideraremos apenas as diferenças em termos de toxicidades associadas ao tratamento. Os pacientes começam bem (sem evidência de complicação) tendo recebido um destes tratamentos. Essa análise foi realizada na perspectiva do pagador. A duração do ciclo foi mensal, e usamos um tempo horizonte de vida de 5 anos.

Utilidades e estados de transição:

Os dados sobre utilidade foram extraídos de [9]. Estes dados de utilidade refletem a perspectiva do paciente para os estados de saúde e toxicidades associadas ao tratamento usando como padrão homens com 60 anos ou mais tratados para câncer de próstata. A Tabela 1 descreve as utilidades usadas no estudo. A utilidade em câncer de próstata é multiplicativa. Portanto, um determinado paciente tem uma utilidade e quando um determinado efeito colateral ocorre, a utilidade atribuída a linha de base de pré tratamento é multiplicada pela utilidade reportada na ocorrência do efeito colateral.

Os dois artigos referências para a análise, realizaram ensaios clínicos randomizados, comparando os dois tratamentos, após o estudo destes artigos passamos a fase de implementação do *software*, tentando aprender a sua linguagem, realizando a montagem da árvore de decisão, esta consiste em um mapa dos resultados possíveis de uma série de escolhas relacionadas, bem como inserindo as probabilidades para o cálculo do qaly que representa os anos de vida subseqüentes a uma intervenção de saúde, ajustados para a qualidade de vida experimentada pelo paciente durante esses anos (as probabilidades foram retiradas do artigo [9]).

Tabela 1: Probabilidade para o cálculo do qaly [9].

Estado de saúde	Valor	Desvio padrão	Fonte
Radioterapia	0.73	0.20	Stewart et al. 2005
Morte	0	-	Por definição
Complicação GI	0.71	0.09	Stewart et al. 2005
Complicação GU	0.79	0.23	Stewart et al. 2005
Ambas	0.70	0.24	Stewart et al. 2005

Toxicidades:

Estas foram definidas como a probabilidade de efeitos colaterais gastrointestinais

ou genitourinários tardios graus 2 ou maior, classificados pelos critérios de toxicidade do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Os pacientes poderiam ter qualquer combinação dessas toxicidades, com a pressuposição de que o desenvolvimento de qualquer toxicidade foi independente das outras. Todas as toxicidades do tratamento foram presumidas de ocorrerem dentro do período estabelecido para o estudo; após este nós não assumimos nenhum novo início de toxicidade.

Para o acometimento das toxicidades temos as probabilidades apresentadas na Tabela 2:

Tabela 2: Probabilidade da ocorrência dos eventos toxicidade crônica grau 2 [9].

Esquema Hipofracionado		
Toxicidade Crônica Grau 2		
Toxicidade da Radioterapia	Probabilidade de evento 3D-RT	Probabilidade de evento IMRT
Gastrointestinal	0.217	0.064
Geniturinária	0.123	0.037
Ambos	0.220	0.090

Custos:

Considerando todas as probabilidades necessárias da Tabela 2 para o cálculo objeto de estudo, necessário se faz agora obter os dados referentes aos custos de cada procedimento de radioterapia no Brasil.

Os dados referentes ao custo de tratamento entre as técnicas foram retirados da tabela constante na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM de 2016), vale ressaltar que estes valores deverão ser divididos em 12 parcelas, visto que para os cálculos que o *software* fará utilizaremos ciclos mensais. Esta tabela foi utilizada por ser amplamente praticada por convênios de saúde no país. A Tabela 3 mostra a composição dos custos referentes ao tratamento.

As visitas de acompanhamento, incluindo avaliações periódicas de PSA, não foram incluídas no modelo, visto que foram considerados idênticas entre as modalidades de tratamento.

Tabela 3: Custos dos procedimentos de radioterapia no Brasil. (Tomografia computadorizada - TC)

Custo RT	Valor
Consulta médica	R\$ 77,00
TC planejamento/simulação	R\$ 339,14
Acessório de tratamento	R\$ 564,64
Planejamento computadorizado	R\$ 1457,48
IMRT tratamento	R\$ 22.440,21
3D-RT tratamento	R\$ 16.906,48
Número de frações hipofracionado	25

A próxima etapa do estudo consiste em fixar os valores a serem dispendidos com o pós tratamento, referentes a possíveis toxicidades desenvolvidas, os quais terão um determinado valor na análise de custo, visto que do aspecto médico o procedimento de

radioterapia não acaba com o fim das sessões de radiação, é preciso seguir com um acompanhamento periódico no sentido de tentar averiguar o quanto antes o desenvolvimento de alguma dessas toxicidades, as quais devem ser agregadas ao valor do procedimento de radioterapia, posto que estão correlacionadas com o tratamento em si, os custos seguem conforme Tabela 4:

Tabela 4: Custos referentes as toxicidades.

Custos RT	Frequência/Ano	Valor/unidade
Consulta médica pós tratamento	3	R\$ 77,00
Tratamento complicação GI grau 2	3	R\$ 77,00
Visita ambulatorial medicamentos (Sulfassalazina)	12	R\$ 90,00
Tratamento complicação GI grau 2	2	R\$ 917,00
Intervenção cirúrgica		
Tratamento complicação GU grau 2	3	R\$ 77,00
Visita ambulatorial medicamentos (Anti-inflamatório)	12	R\$ 20,00
Tratamento complicação GU grau 2	2	R\$ 917,00
Intervenção cirúrgica		

5.1 *Software Treeage Pro*

Para o cálculo dos parâmetros necessários para se determinar o que buscamos com esse projeto, iremos utilizar o *software TreeAge Pro*, um dos mais completos softwares para este tipo de análise, o qual permite a utilização de um modelo de Markov, que incorporará as probabilidades de ocorrência de eventos, como por exemplo toxicidade a longo prazo devido ao tratamento de câncer utilizando uma das duas técnicas objeto de análise.

O *software* possui uma linguagem muito específica levando um certo tempo para adquirir um certo domínio no seu manuseio, conseguindo implementar os dados em seu sistema. Pode ser citado a título de exemplo a inserção dos dados de naturezas diferentes, os quais necessitam de caminhos diferentes, sendo assim o processo usado para inserir probabilidades não será o mesmo para inserir custos, logo todo esse processo demandou tempo e muita pesquisa, além de muito contato com o suporte técnico do próprio sistema operacional.

A inclusão das probabilidades foi trabalhosa pois seu processo é constituído de vários passos e é a chave de todo estudo, isto porque estas são obtidas de fontes de ensaios clínicos randomizados e literatura sendo essencial para o cálculo do qaly, assim para o cálculo deste o *software* utilizou a cadeia de Markov, a qual permite expressar o ganho mais desejável pelo paciente, ou seja, números de anos vividos ajustados pela qualidade de vida, bem como calcular o valor incremental por qaly de cada um dos tratamentos, e esse parâmetro nos permitirá dizer qual tratamento é mais custo-efetivo.

O *software Treeage Pro* implementa técnicas de análise de decisão de maneira visual e intuitiva, transformando a análise de decisão em um meio de fácil aplicação para:

1. Organizar o processo de tomada de decisão;
2. Analisar o problema em questão; e

3. Comunicar a estrutura do problema, a natureza das incertezas e a base para uma recomendação de estratégia.

5.1.1 Cadeias estocásticas

Por meio de um modelo de Markov o qual utiliza cadeias estocásticas como meio de análise de todo esse processo de decisão.

As cadeias estocásticas, introduzidas por Hazen [34, 35], apresentam um tipo de modelo de Markov projetado especificamente para modelagem de decisão médica. Estes modelos de Markov foram introduzidos na literatura médica por Beck e Pauker [33] e mais recentemente por Beck e Sonnenberg [38], os quais fornecem um meio confiável para explicar as opções de tratamento médico e os riscos que ocorrem não apenas no presente, mas também no futuro próximo e distante.

Uma cadeia estocástica pode ser caracterizada de várias formas equivalentes:

- Como uma cadeia de Markov de tempo contínuo com nós de chance e decisão adicionados;
- Como uma árvore de decisão com transições estocásticas adicionadas;
- Como uma versão em tempo contínuo de uma árvore do ciclo de Markov [37];

5.1.2 Características computacionais de cadeias estocásticas

O tempo de vida médio ajustado pela qualidade de vida pode ser calculado facilmente em cadeias estocásticas usando procedimentos de reversão não diferentes daqueles usados nas árvores de decisão. Como observado por Hazen (1992), esses procedimentos de reversão surgem da equivalência conhecida como superposição/decomposição na literatura de processos estocásticos [34].

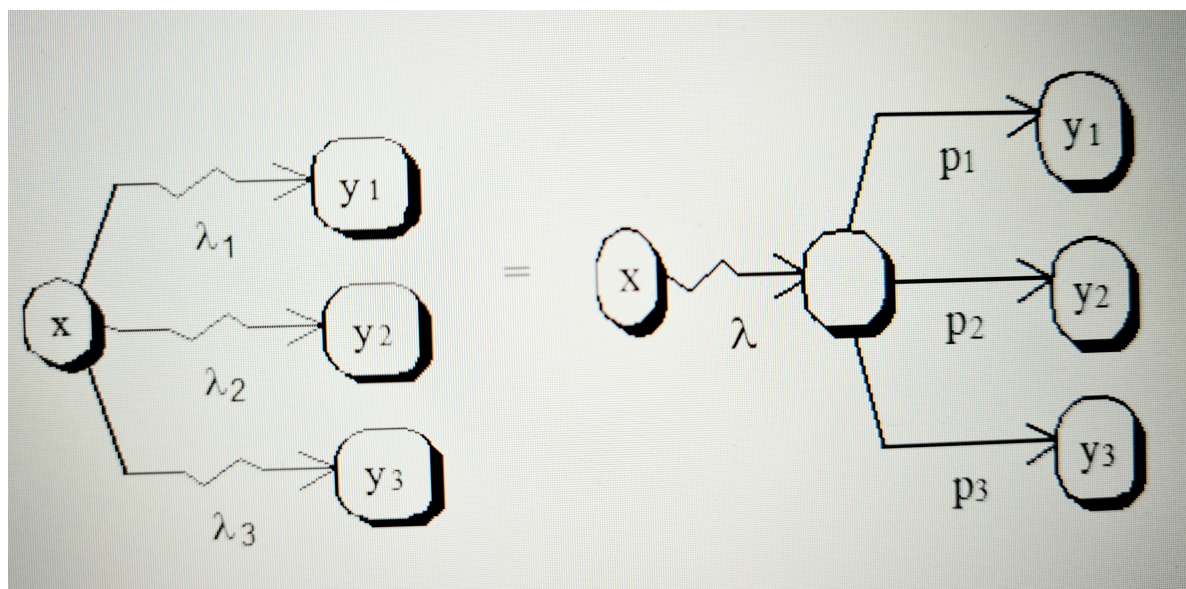


Figura 5: Modelo de Markov caracterizando as transições entre os estados.

$$\lambda = \sum_i \lambda_i \quad (1)$$

$$p_i = \lambda_i / \lambda \quad (2)$$

Este diagrama indica que múltiplas transições concorrentes fora de um estado x para estados y_1, y_2, y_3 , em taxas concorrentes 1, 2, 3, são equivalentes a uma única transição de x seguido por uma transição imediata para y_1, y_2 ou y_3 com probabilidades p_1, p_2, p_3 .

$$L(x) = v(x) \cdot 1/\lambda + \sum_i p_i L(y_i) = (v(x) \sum_i \lambda_i L(y_i)) / (\sum_i \lambda_i) \quad (3)$$

Essa equivalência leva ao seguinte procedimento de reversão: se $L(x)$ é a duração média da qualidade de vida ajustada começando no estado x , então, $L(y_i)$ é a vida útil média ajustada pela qualidade de vida, começando no estado y_i e $v(x)$ é o ajuste de qualidade do tempo gasto no estado x . O *software Treeage Pro* implementa esse procedimento de reversão.

Portanto, utilizaremos a técnica analítica de decisão a qual investiga um período de vida de um paciente através do modelo de Markov, avaliando o custo-efetividade de duas modalidades de tratamento de radiação para câncer de próstata localizado: IMRT e 3D-RT.

Pois, dependendo do tratamento utilizado o paciente corre o risco de experimentar a longo prazo uma ou mais toxicidades relacionadas ao tratamento, que são: gastrointestinal (GI), genitourinária (GU) ou ambas. Assim, podemos determinar os estados de Markov e suas transições.

Para tanto, assumiremos que as toxicidades estão relacionadas a um custo, e os qalys (ajustes de qualidade de vida ano) serão calculados seguindo a cadeia de Markov, por meio do rastreamento ao longo do tempo dos pacientes que vivenciaram alguma toxicidade, deste modo será possível relacionar os qalys com os custos que o paciente proporcionará ao longo do tempo de sobrevivência. Assim determinar qual das técnicas é mais custo-efetiva, e se implementada qual irá trazer maiores benefícios aos pacientes e maior economia ao pagador.

Neste ponto temos que inserir as probabilidades de ocorrência de cada evento desde os principais até os estados de transição e o custo do tratamento de cada problema apresentado, assim como nas evidências públicas, tanto os valores de custo e de qaly serão obtidos sobre o período em estudo. Feito todos os ajustes necessários e após rodar o *software* obtivemos:

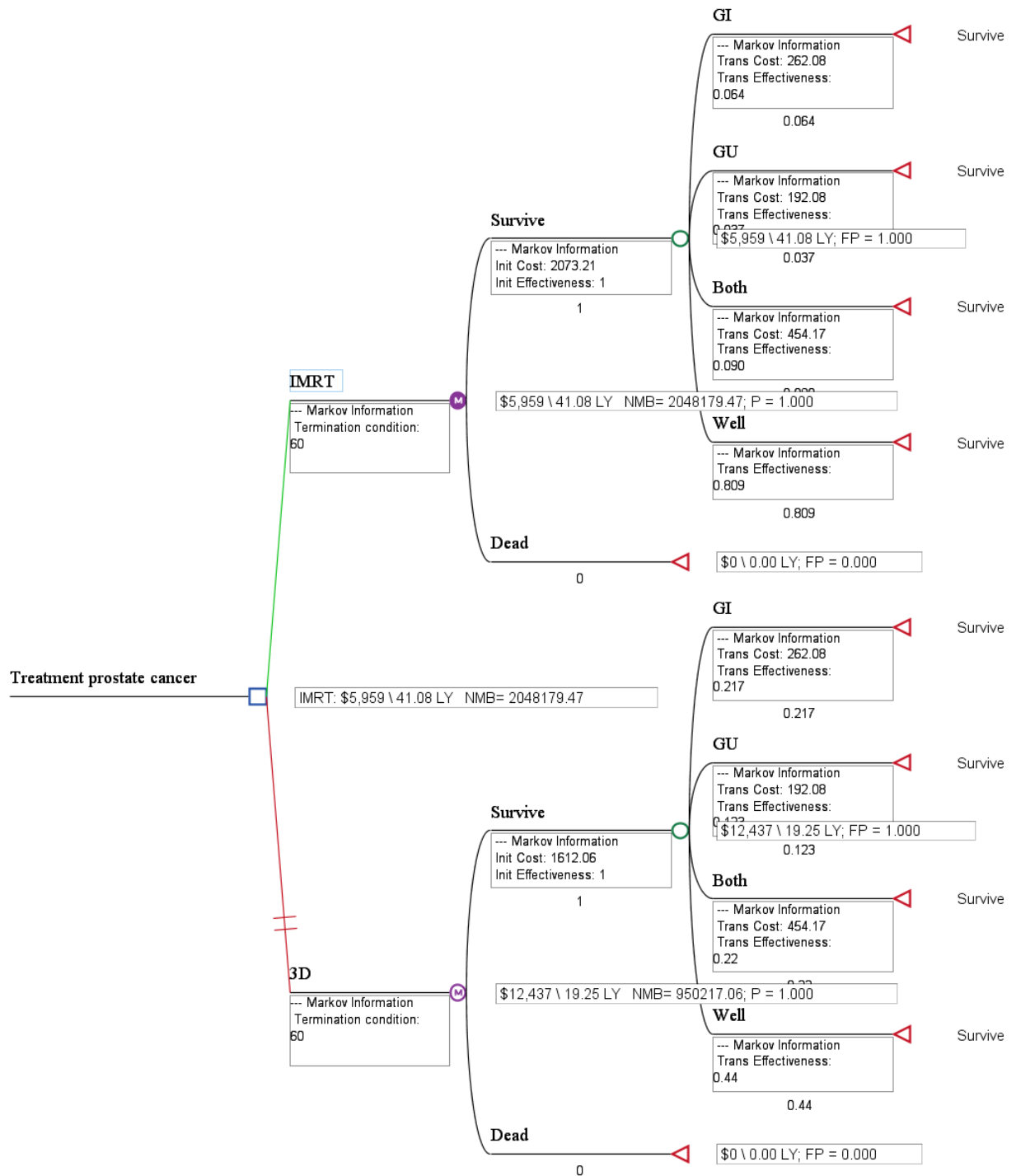


Figura 7: Árvore de decisão montada para à análise.(criado pelo autor)

A Figura 8 é trazida para uma melhor visualização do que ocorre nesse ramo e também para esclarecer os resultados nele obtidos.

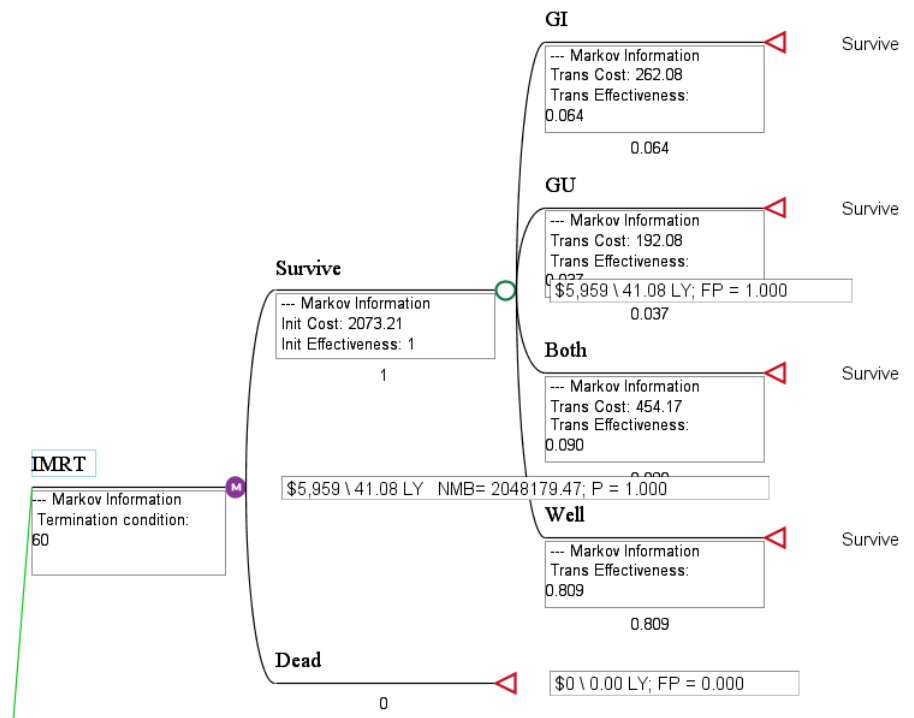


Figura 8: Um dos braços da árvore de decisão, mostrando o progresso do IMRT.(criado pelo autor)

A Figura 9 é trazida para uma melhor visualização do que ocorre nesse ramo e também para esclarecer os resultados nele obtidos.

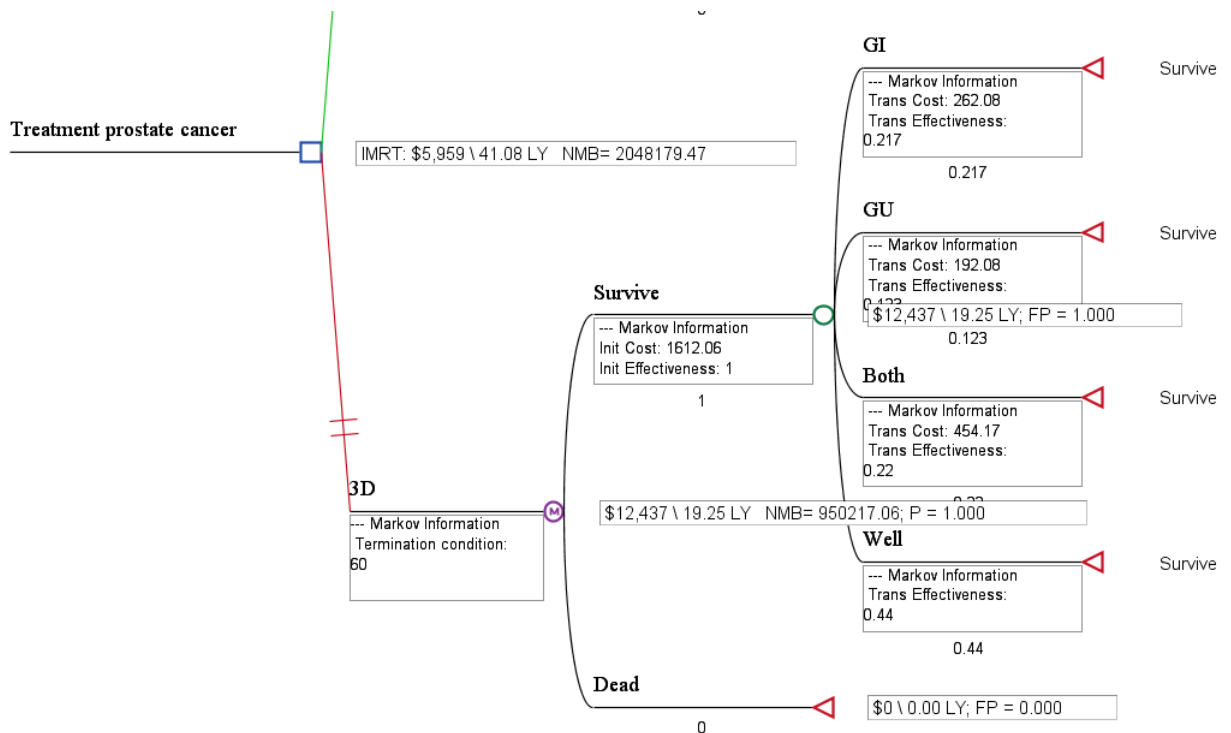


Figura 9: Um dos braços da árvore de decisão, mostrando o progresso do 3D-RT.(criado pelo autor)

O custo incremental do IMRT foi de R\$ 461,15 (quatrocentos e sessenta e um reais e quinze centavos), ou 28,60% em relação ao 3D.

Os dois procedimentos em análise foram avaliados para a técnica hipofracionada, o IMRT resultou no valor de R\$ 5.959,00 (cinco mil novecentos e cinquenta e nove reais) e o 3D-RT gerou um valor de R\$ 12.437,00 (doze mil quatrocentos e trinta e sete reais), em relação aos qalys o IMRT obteve 41,08 enquanto o 3D-RT 19,25.

Quando compara-se o IMRT e o 3D-RT, o IMRT em valor monetário apresenta-se num primeiro momento mais elevado que o 3D-RT, já que de início vimos que o IMRT tem preço estipulado em R\$ 2.073,21 (dois mil e setenta e três reais e vinte e um centavos) e o 3D-RT R\$ 1612,06 (um mil seiscentos e doze reais e seis centavos), entretanto, após o período do estudo, a pesquisa nos mostra que o 3D-RT gera um gasto muito mais elevado que o IMRT, alcançando seu valor e o ultrapassando, por uma diferença grande, a qual resulta em R\$ 6.478,00 (seis mil quatrocentos e setenta e oito reais), sendo que no início essa diferença era de R\$ 461,15 (quatrocentos e sessenta e um reais e quinze centavos), gerando um aumento de 1400% de desequilíbrio entre os dois valores.

Já em relação aos qalys, o IMRT apresentou o valor de 41,08 e o 3D-RT de 19,25, sendo assim, o IMRT gerou um incremento no qalys de 21,83 (41,08 vs 19,25), ou seja, o IMRT forneceu ao paciente ao longo do estudo uma qualidade de vida mais alta, experimentando menos complicações em decorrência do procedimento radioterápico.

Juntando custo e qalys a conclusão fica mais evidente, isso porque o IMRT apresenta um valor de R\$ 145,06 (cento e quarenta e cinco reais e seis centavos) por qalys, enquanto o 3D-RT obteve o valor de R\$ 646,08 (seiscentos e quarenta e seis reais e oito centavos) por qalys. Assim, o IMRT é R\$ 501,02 (quinhentos e um reais e dois centavos) por qalys e 445% mais custo-efetivo que o 3D-RT.

Desta forma, é possível calcular a razão de custo-efetividade incremental (RCEIR), que é dada pela variação de custo obtida na cadeia de Markov dividido pela variação do qalys entre as duas técnicas. Executando os cálculos é possível observar que RCEIR será de R\$ 296,74 (duzentos e noventa e seis reais e setenta e quatro centavos)/qaly.

Nessa análise, as opções de tratamento em comparação podem ser colocadas em um plano de custo-efetividade. Trata-se de um gráfico, cujo ponto do plano em que os eixos x e y se cruzam, indica o ponto de origem dos custos e efetividade para o fator padrão de comparação (Figura 10). Assim esta figura permite definir se o IMRT deve ser incorporado ou não.

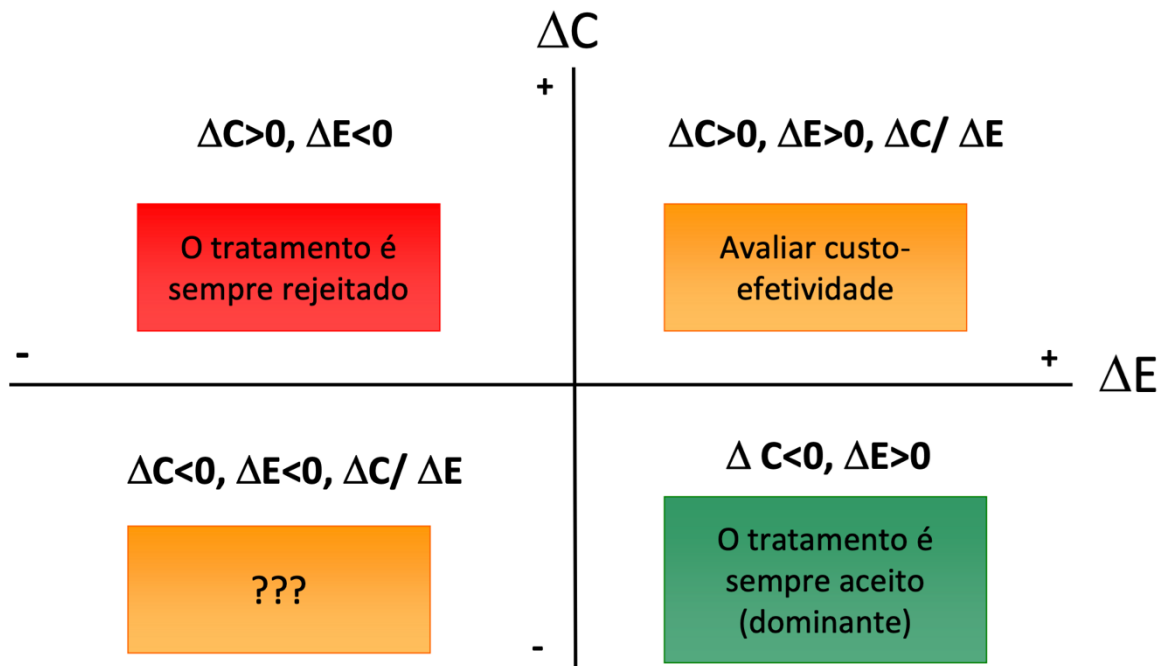


Figura 10: RCEIR possibilita definir se o IMRT deve ser incorporado ou não.(criado pelo autor)

Colocando o RCEIR obtido em nossa análise é possível demonstrar que o IMRT foi uma estratégia dominante sobre a 3D-RT, o que evidencia a sua custo-efetividade superior, como observado na Figura 11.

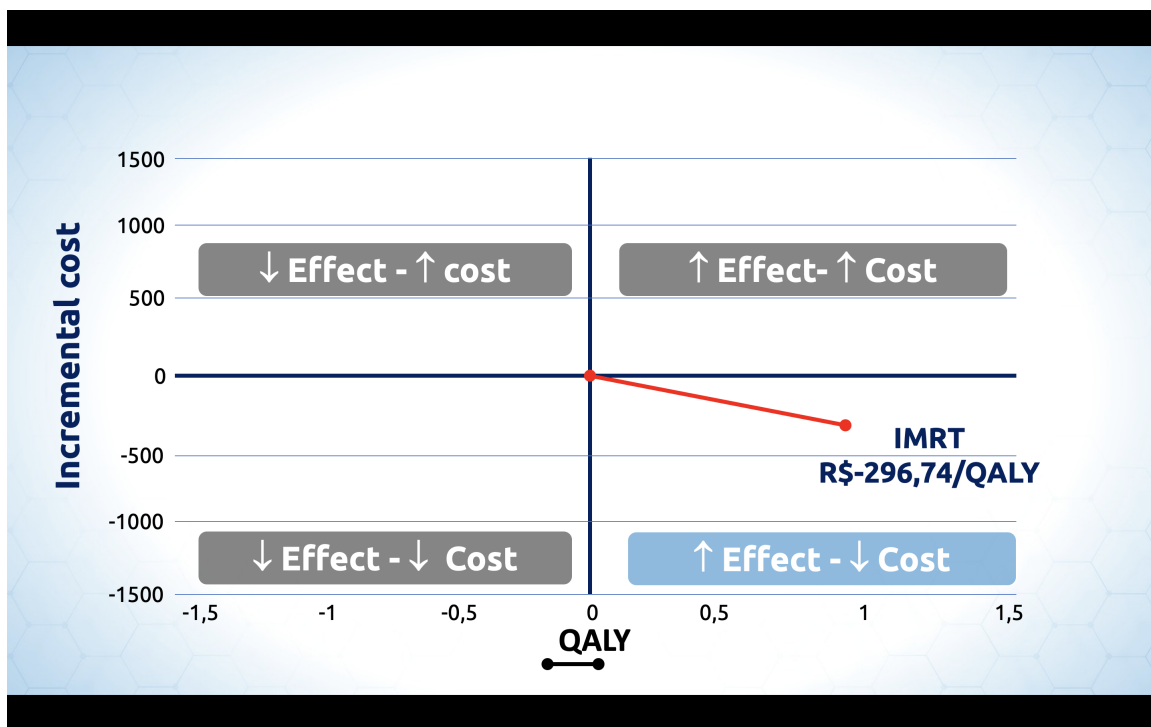


Figura 11: IMRT é mais custo efetivo por incremento de custo.(criado pelo autor)

Considerando agora o problema sob uma perspectiva do pagador pode-se apresentar uma outra forma de analisar esses dois procedimentos por meio da análise do benefício

monetário líquido ou da sigla em inglês NMB (*net monetary benefit*).

Ela deve ser interpretada da seguinte maneira, quando a variação do custo se refere a um NMB negativo, este representa um investimento não compensatório, e quando se refere a valores NMB positivos esta é uma avaliação que compensa o investimento. O gráfico abaixo nos traz uma ideia do que acontece entre os dois procedimentos.

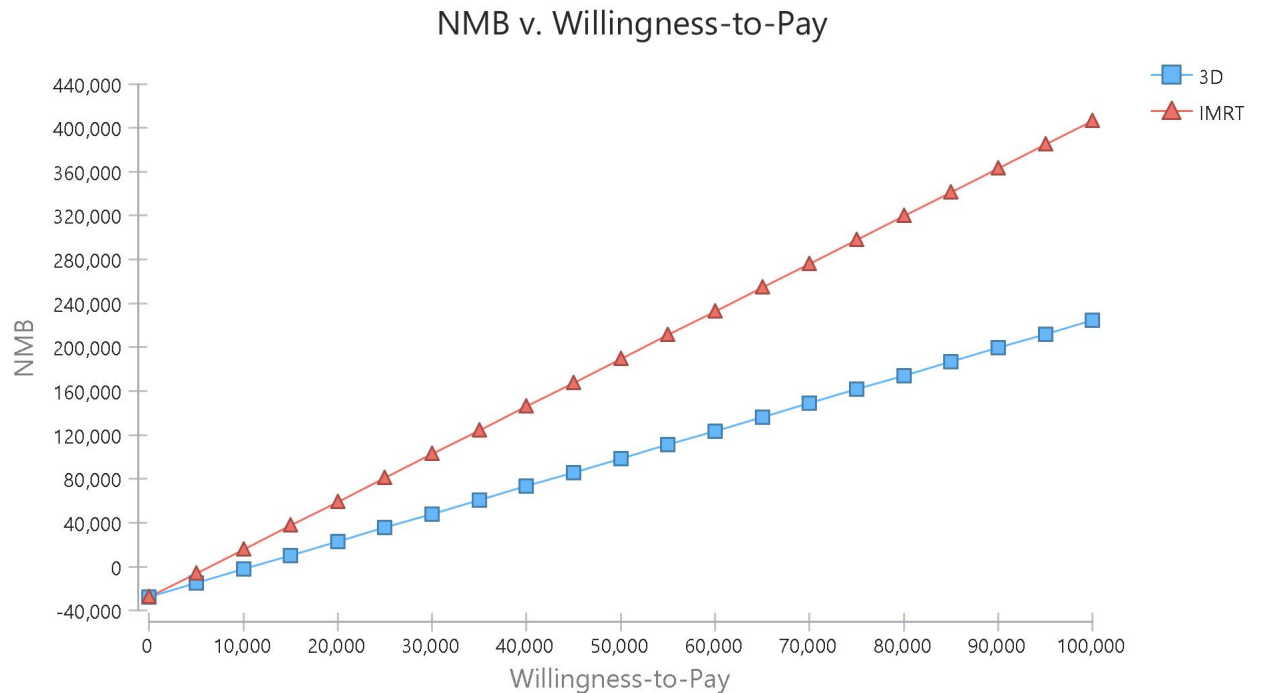


Figura 12: NMB X Willingness-to-Pay, traz a perspectiva de quando uma determinada técnica compensa ou não, sob a ótica do pagador.(criado pelo autor)

Analisando a Figura 12 em questão, fica nítido que ambos começam num patamar onde o investimento é compensatório e com o transcorrer do tempo percebemos que os dois caminham rapidamente para valores cada vez mais positivos do NMB, os tornando extremamente compensatórios. Desta forma, se o pagador estiver disposto a investir R\$100.000,00 (cem mil reais), o IMRT lhe evitará de gastar com os custos relacionados com os tratamentos envolvidos com as complicações num horizonte de 60 meses (5 anos) ao redor de R\$ 220.000,00 (duzentos e vinte mil reais), ou seja, 220% de retorno sobre o valor investido.

Relacionando os procedimentos entre si, obtemos novamente larga vantagem em favor do IMRT, sendo possível notar que a partir dos R\$ 10.000,00 (dez mil reais) a reta do IMRT se descola do 3D-RT de maneira ascendente, tornando o IMRT mesmo sob outro prisma mais custo-efetivo que o 3D-RT.

7 Conclusões

Depois de transcorrer por alguns conceitos como técnicas de radioterapia, efeitos biológicos causados pela radiação ionizante possíveis de ocorrer quando um indivíduo é submetido a uma das técnicas empregadas no tratamento de câncer de próstata localizado, passamos a implementação e utilização do *software Treeage Pro*.

Após a análise feita pelo *software* foi possível concluir que o IMRT é mais custo-efetivo que o 3D-RT, essa constatação se deu em todas as frentes as quais analisamos. Seja referente ao custo, ao qaly, ao custo por qaly, ao RCEIR e até mesmo quando submetemos o exame sob o ponto de vista do pagador, através do NMB.

Do aspecto financeiro concluí-se que o IMRT desde o início sempre foi mais caro que o 3D-RT, entretanto transcorridos o período de análise, nota-se que o valor de incremento no 3D-RT é muito maior que no IMRT, fazendo com que uma diferença que no começo do tratamento não era tão grande passasse a ser enorme, sendo notório que ao longo do tempo o 3D-RT se torna menos custo-efetivo.

Os qalys que foram gerados também dão a mesma certeza de superioridade do IMRT, já que o IMRT fornece um qaly muito maior em comparação ao qaly do 3D-RT, fornecendo uma qualidade de vida maior ao longo dos anos ao paciente.

Quanto ao custo por qaly, novamente o cenário se repete, com o IMRT tendo ampla vantagem sobre o 3D-RT, assim o IMRT é mais custo-efetivo por qaly do que o 3D-RT.

Em relação ao NMB tivemos uma nova perspectiva, onde foi possível observar que ambos procedimentos começam em um cenário de não compensação sob a ótica do pagador, entretanto, com o passar do tempo as duas técnicas vão se tornando compensatórias, mas o IMRT vai tendo sua reta deslocada para longe da reta do 3D-RT, para um cenário no qual nos permite dizer que ele é mais compensatório, juntando este com todos os outros aspectos, pode-se afirmar definitivamente que o IMRT é o procedimento radioterápico mais custo-efetivo no tratamento do câncer de próstata localizado, seja sob o ponto de vista do valor, da qualidade de vida do paciente e do pagador.

Referências

- [1] ANON. INCA - Instituto Nacional de câncer. Estimativa 2020 - Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em 22 de setembro de 2020.
- [2] OKUNO E., YOSHIMURA E. M. *Física das Radiações*, 2nd ed. Oficina de textos. 2017, 296p.
- [3] YOSHIMURA E.M. *Física das Radiações: interação da radiação com a matéria*. Revista Brasileira de Física Médica. 2009;3(1): p57-67. Disponível em: <http://www.rbfm.org.br/rbfm/article/viewFile/35/27>. Acesso em 10 de outubro de 2020.
- [4] VALENTE S.C.Q., NOGIMA H., CARVALHO W.P. *Espectroscopia de raios-X e interação da radiação com a matéria*. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Física. Departamento de Física Nuclear e Altas Energias. Disponível em: http://dfnae.fis.uerj.br/twiki/pub/DFNAE/EstruturaII/roteiro_raioX.pdf. Acesso em 10 de outubro de 2020.
- [5] DIAS B.L.N., OLIVEIRA D.F., ANJOS M.J. *A utilização e a relevância multidisciplinar da fluorescência de raios X*. Revista Brasileira de Ensino de Física. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172017000400409. Acesso em 10 de outubro de 2020.
- [6] MOTTA A.G.C. *Avaliação Citogenética de Técnicos em Radiologia Expostos Ocupacionalmente à Radiação Ionizante*. Dissertação. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/handle/tede/3996>. Acesso em 10 de outubro de 2020.
- [7] KHAN F.M., GIBBONS J.P. *The physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, EUA, 2003.
- [8] USNRC Technical Training Center. *Biological Effects of Radiation*. Disponível em: <https://www.nrc.gov/reading-rm/basic-ref/students/for-educators/09.pdf>.
- [9] STEWART S.T., *et al.* *Utilites for prostate cancer health states in men aged 60 and older*. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, EUA, 2005, 347-355.
- [10] FRENZEL L.; KRÜLL A. *The use of IMRT in Germany*. Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A1. 2015; 191:821–826.
- [11] POLGÁR C., MAJOR T., KIRÁLY R., *et al.* *Status report of Hungarian radiotherapy based on treatment data, available infrastucture, and human resources*, Magy. Onkol. 2015; 59:85–94.
- [12] PANJE C.M., DAL PRA A., ZILLI T., *et al.* *Consensus and differences in primary radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer in Switzerland: A survey on patterns of practice*. Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A.1. 2015;191:778–786.
- [13] HONG T., RITTER M., HARARI P. *Intensity-modulated radiation therapy: emerging câncer treatment technology*. British Journal of Cancer 2005; 92:1819-1824.

- [14] BAK K., MURRAY E., GUTIERREZ E., *et al.* *IMRT utilization in Ontario: qualitative deployment evaluation.* Int. J. Health Care Qual. Assur. 2014; 27:742–759.
- [15] MAVROIDIS P, KOMISOPOULOS G., BUCKEY C., *et al.* *Radiobiological evaluation of prostate cancer IMRT and conformal-RT plans using different treatment protocols.* Phys. Medica PM Int. J. Devoted Appl. Phys. Med. Biol. Off. J. Ital. Assoc. Biomed. Phys. AIFB. 2017;40:33–41.
- [16] PEARSON S., LADAPO J., PROSSER L. *Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer. Institute for Clinical and Economic Review.,Final Appraisal Document 2007.* Disponível em: <http://www.icer-review.org/index.php/Search/newestfirst.html?searchphrase=all&searchword=IMRT>. Acesso em 10 de agosto de 2020.
- [17] VAN DEN STEEN D., HULSTAERT F., CAMBERLIN C. *Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA).*, Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).
- [18] VIANI G.A., STEFANO E.J., AFONSO S.L. *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled Trials.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
- [19] MICHALSKI J.M., YAN Y., WATKINS-BRUNER D., *et al.* *Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;87:932–938.
- [20] VIANI G.A., VIANA B.S., MARTIN J.E.C., *et al.* *Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial.* Cancer. 2016;122:2004–2011.
- [21] KONSKI A., WATKINS-BRUNER D., FEIGENBERG S., HANLON A., KULKARNI S., BECK J. R., HORWITZ E. M., POLLACK A. *Using decision analysis to determine the cost effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 66, 408–415.
- [22] NGUYEN P. L., GU X., LIPSITZ S. R., CHOUERI T. K., CHOI W. W., LEI Y., HOFFMAN K.E., HU J.C. *Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer.* J. Clin. Oncol.2010; 29, 1517–1524.
- [23] CHEN R. C., CLARK J. A., TALCOTT J.A. *Individualizing quality of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function.* J. Clin. Oncol. 2009; 27, 3916–3922.
- [24] MANTINI G., ALITTO A.R., FIONDA B., *et al.* *Radiotherapy in men with prostate cancer: indications, evolutions and integrated approaches [article in italian].* Urologia. 2013; 80:188-201.
- [25] DE CREVOISIER R., CASTELLI J., GUERIF S., *et al.* *Prostate cancer: what treatment techniques for which tumors?. Ethical and methodological issues [article in French].*, Cancer Radiother. 2014; 18:369-378.

- [26] ELLIOT S.P., ADEJORO O.O., KONETY B.R., JAROSEK S.L., DUSENBERY K.E., VIRNIG B.A. *Intensity modulated radiation therapy replaces 3-dimensional conformal radiotherapy as prostate cancer treatment.* J Urol. 2012; 187:1253-1258.
- [27] VIANI G.A., STEFANO E.J., AFONSO S.L. *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74:1405-1418.
- [28] MICHALSKI J.M., YAN Y., WATKINS-BRUNER D., *et al.* *Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 87:932-938.
- [29] MIRALBELL R., ROBERTS S.A., ZUBIZARRETA E., HENDRY J.H. *Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in 7 international institutional datasets: a/b51.4 (0.9-2.2) Gy.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012;82: e17-e24.
- [30] DEARNALEY D., SYNDIKUS I., SUMO G., *et al.* *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiPrandomised controlled trial.* Lancet Oncol. 2012; 13:43-54.
- [31] SVEISTRUP J., AFROSENSCHOLD P.M., DEASY J.O., *et al.* *Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance [serial online].* Radiat. Oncol. 2014; 9:44.
- [32] BECK J.R., KASSIRER J.P., PAUKER S.G. "A Convenient Approximation of Life Expectancy (the "DEALE"): I. Validation of the method", Am J Med 73, p883-888, 1982.
- [33] BECK J.R., KASSIRER J.P., PAUKER S.G. "The Markov Process in Medical Prognosis," Medical Decision Making 3, p419-458, 1983.
- [34] HAZEN G.B. "Stochastic Trees: A New Technique for Temporal Medical Decision Modeling," Medical Decision Making 12, p163-178, 1992.
- [35] HAZEN G.B. "Factored Stochastic Trees: A Tool for Solving Complex Temporal Medical Decision Models," Medical Decision Making 13, p227-236, 1993.
- [36] HAZEN G.B., MORROW M., VENTA E.R., "Patient Values in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ", Society for Medical Decision Making Annual Meeting, Reno, Nevada, October 1999.
- [37] HOLLENBERG J.P. "Markov Cycle Trees: A New Representation for Complex Markov Processes", Medical Decision Making 4, p529, 1984.
- [38] SONNENBERG F.A., BECK J.R. "Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide", Medical Decision Making 13, p322-338, 1993.