



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Isabella Paziam Fernandes Nunes**

**Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e  
socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores  
da próstata**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

**Botucatu  
2018**

Isabella Paziam Fernandes Nunes

Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Nunes, Isabella Paziam Fernandes.

Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata / Isabella Paziam Fernandes Nunes. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Capes: 10500006

1. Neoplasias da Próstata. 2. Câncer - Tratamento. 3. Física médica. 4. Radioterapia Conformacional. 5. Radioterapia de Intensidade Modulada.

Palavras-chave: Câncer de próstata; Física médica; Radioterapia conformacional tridimensional; Radioterapia de intensidade modulada; Sistema de planejamento de tratamento.

**Isabella Paziam Fernandes Nunes**

**Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão Examinadora



---

Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP



---

Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP



---

Profa. Dra. Talita Salles Coelho  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN - USP

Botucatu, 23 de fevereiro de 2018.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Marco Antônio Rodrigues Fernandes, os meus mais sinceros agradecimentos pela orientação, estímulo e apoio que foram fundamentais para elaboração desta dissertação.

Ao Doutor Cazuô Arakawa e sua equipe de profissionais da Clínica de Radioterapia Arakawa do Hospital Unimed de Bauru, pelos ensinamentos para compreensão da rotina de um serviço de radioterapia, bem como à idealização deste trabalho.

Ao Hospital Unimed de Bauru, às pessoas responsáveis pelos setores técnicos e administrativos, em especial ao Dr. Paulo Eduardo de Souza (Conselho Técnico), Dr. Orlando Costa Dias (Conselheiro) e Marcus Vinicius Marques (Diretor Administrativo), os quais permitiram a elaboração da pesquisa, visando sempre a melhoria da qualidade dos atendimentos do Programa Unimed Bauru.

Aos meus pais, familiares e amigos pelo apoio.

## Resumo

NUNES, I. P. F. **Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata**. 2018. 73 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2018.

O presente estudo consiste na análise da viabilidade econômica e financeira da implantação da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento do câncer de próstata e comparar seus benefícios clínicos frente aos procedimentos similares custeados pelos sistemas de saúde públicos e privados. Para tanto, foram analisadas as distribuições de dose de radiação preconizadas nos planejamentos radioterápicos com as técnicas de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) e de intensidade modulada (IMRT), prescrita para 20 pacientes com câncer de próstata tratados em um serviço de radioterapia privado. Para verificação da qualidade da distribuição de dose de radiação no volume de tratamento, foram analisados os índices de homogeneidade (IH) e de conformidade (IC) de cada um dos planos radioterápicos estudados. Em comparação com a técnica 3D-CRT, a técnica de IMRT permitiu uma melhor cobertura e conformação da dose prescrita no volume alvo de planejamento (PTV), porém distribuída de forma mais heterogênea. Além disso, avaliou-se os custos financeiros para aquisição dos equipamentos de irradiação e manutenção dos tratamentos, bem como os valores de repasses feitos pelos sistemas de saúde para os procedimentos de radioterapia em próstata.

**Palavras-chave:** câncer de próstata, física médica, radioterapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidade modulada, sistema de planejamento computacional.

## Abstract

NUNES, I. P. F. **Methodology for the evaluation of the clinical and socioeconomic benefits of IMRT technique in prostate tumors.** 2018. 73 f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2018.

The present study consists in analyzing the economic and financial viability to establish the intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment for prostate cancer and compare its clinical benefits to similar procedures funded by public and private health systems. In order to do so, the radiation absorbed-dose distributions recommended in the radiotherapy plans with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) techniques, prescribed for 20 patients with prostate cancer treated in a private radiotherapy clinic, were evaluated. To verify the quality of the radiation dose distribution in the treatment volume, the homogeneity index (HI) and the conformity index (CI) of each radiotherapy plans studied were analyzed. In contrast to the 3D-CRT technique, the IMRT technique allowed a better coverage and conformation of the radiation dose prescribed in the planning target volume (PTV), but distributed in a more heterogeneous way. It was also evaluated the financial costs for the acquisition of the irradiation equipment and for the maintenance of the treatments, as well as the values of the on-lending made by the health systems for the radiotherapy procedures for the prostate.

**Key word:** intensity-modulated radiotherapy, medical physics, prostate cancer, three-dimensional conformal radiotherapy, treatment planning system.

## Lista de ilustrações

Figura 1 - Seção sagital da pelve mostrando a anatomia da próstata.....	13
Figura 2 - Anatomia zonal da próstata.....	14
Figura 3 - Inserção de sementes radioativas guiada por ultrassom transretal.....	18
Figura 4 - Equipamentos: (A) Ortovoltagem e (B) Unidade de Telecobaltoterapia...	19
Figura 5 - Sistemas de colimação do feixe: (A) Blocos de “cerrobend” e (B) MLC...	20
Figura 6 - Volume alvo tratado com 3D-CRT (esquerda) e com IMRT (direita).....	24
Figura 7 – “ <i>Beamlets</i> ” para campo anterior de próstata: (A) 3D-CRT e (B) IMRT ....	25
Figura 8 - Acelerador Linear da marca Elekta, modelo Precise.....	28
Figura 9 - Representação dos volumes alvo definidos pela ICRU.....	32
Figura 10 - Histograma dose-volume (Dose prescrita: 7020 cGy).....	35
Figura 11 - Representação das regiões de sobreposição .....	51
Figura 12 - IC em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT .....	53
Figura 13 - IH em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT .....	53
Figura 14 - D <sub>95%</sub> em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT .....	54
Figura 15 - IC em função do volume do PTV para a técnica IMRT.....	54
Figura 16 - IH em função do volume do PTV para a técnica IMRT.....	55
Figura 17 - D <sub>95%</sub> em função do volume do PTV para a técnica IMRT.....	55
Figura 18 - IC em função da D <sub>95%</sub> para a técnica 3D-CRT .....	56
Figura 19 - IH em função da D <sub>95%</sub> para a técnica 3D-CRT .....	57
Figura 20 - IC em função da D <sub>95%</sub> para a técnica IMRT.....	57
Figura 21 – IH em função da D <sub>95%</sub> para a técnica IMRT.....	58
Figura 22 - Distribuição dose na fase 1 do caso 1 com 3D-CRT .....	58
Figura 23 - Distribuição dose na fase 2 do caso 1 com 3D-CRT .....	59
Figura 24 - Histograma dose-volume da fase 1 para o caso 1 com 3D-CRT.....	59
Figura 25 - Histograma dose-volume da fase 2 para o caso 1 com 3D-CRT.....	60
Figura 26 - Distribuição de dose da fase final para o caso 1 com IMRT.....	60
Figura 27 - Histograma dose-volume da fase final para o caso 1 com IMRT .....	61
Figura 28 - DVH comparativo para 3D-CRT e IMRT para o caso 1.....	62

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Classificação de D'Amico .....	16
Tabela 2 - Limitações de dose para OARs - QUANTEC .....	33
Tabela 3 - Casos clínicos analisados na pesquisa .....	40
Tabela 4 – Comparação entre as técnicas 3D-CRT e de IMRT.....	42
Tabela 5 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 1 .....	44
Tabela 6 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 2 .....	44
Tabela 7 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 3 .....	45
Tabela 8 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 4 .....	45
Tabela 9 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 5 .....	45
Tabela 10 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 6 .....	46
Tabela 11 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 7 .....	46
Tabela 12 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 8 .....	46
Tabela 13 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 9 .....	47
Tabela 14 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 10 .....	47
Tabela 15 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 11 .....	47
Tabela 16 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 12 .....	48
Tabela 17 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 13 .....	48
Tabela 18 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 14 .....	48
Tabela 19 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 15 .....	49
Tabela 20 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 16 .....	49
Tabela 21 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 17 .....	49
Tabela 22 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 18 .....	50
Tabela 23 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 19 .....	50
Tabela 24 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 20 .....	50
Tabela 25 - Valores médios dos parâmetros analisados nos 20 casos clínicos .....	51
Tabela 26 - Análise da correlação entre IC, IH e $D_{95\%}$ com volume do PTV.....	52
Tabela 27 - Análise da correlação entre IC e IH em relação à $D_{95\%}$ .....	56
Tabela 28 - Procedimentos de radioterapia em próstata pagos pelo SUS .....	63
Tabela 29 - Procedimentos indicados pela CBHPM para radioterapia em próstata .	64

## Lista de abreviaturas e siglas

$\beta$	Emissão beta
$\gamma$	Raio gama
2D-RT	Radioterapia convencional
3D-CRT	Radioterapia conformacional tridimensional
ADT	Terapia de privação de andrógeno
AL - CLINAC	Acelerador linear clínico
AMB	Associação Médica Brasileira
BEV	Visão do feixe
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CO	Custo operacional
CTV	Volume alvo clínico
CV	Coefficiente de variação
DAP	Distância anterior-posterior
DMLC	Colimador multi-lâminas dinâmico
EBRT	Radioterapia de feixe externo
GTV	Volume tumoral grosseiramente visível
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDR/BATD	Braquiterapia de alta taxa de dose
IC	Índice de conformidade
ICRU	Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação
IGRT	Radioterapia guiada por imagem
IH	Índice de homogeneidade
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
ITV	Volume alvo interno
kV	Quilovoltagem
LDR/BBTD	Braquiterapia de baixa taxa de dose
MeV	Mega-eletronvolt
MLC	Sistema de colimadores multi-lâminas
NTCP	Probabilidade de complicação do tecido normal
OAR	Órgão de risco

PET-CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
PRV	Órgão de risco de planejamento
PSA	Antígeno prostático específico
PTV	Volume alvo de planejamento
r	Coefficiente de correlação de Pearson
RMN	Ressonância magnética nuclear
SAD	Técnica de posicionamento de isocentro
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCP	Probabilidade de controle tumoral
TPS	Sistema de planejamento de tratamento
UCO	Unidade de custo operacional
UM	Unidade monitora
VMAT	Terapia volumétrica com arcos modulados

## Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	13
2.1 A próstata.....	13
2.2 O câncer de próstata.....	14
2.3 A radioterapia no tratamento do câncer de próstata .....	16
2.3.1. Braquiterapia em tumores da próstata.....	17
2.3.2 A radioterapia de feixe de externo - EBRT .....	18
2.3.3. A EBRT em tumores da próstata .....	21
2.4 A radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT.....	23
2.5 A radioterapia de intensidade modulada – IMRT .....	24
2.6 Sistemas de planejamento computadorizado.....	25
3 JUSTIFICATIVA.....	26
3.1 Objetivo .....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	28
4.1 Acelerador linear .....	28
4.2 Sistema de planejamento.....	29
4.2.1 Aquisição das imagens de TC .....	30
4.2.2 Delimitação das estruturas de interesse.....	31
4.2.3 Planejamento conformacional tridimensional .....	33
4.2.4 Planejamento com a técnica de IMRT .....	36
4.3 Índice de conformidade e homogeneidade .....	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
5.1 Análise dos parâmetros de cálculos dos casos tratados.....	40
5.2 Análise dos custos operacionais e repasses financeiros dos procedimentos .	62
5.2.1 Valores de repasses financeiros dos procedimentos.....	62
5.2.2 Estimativa dos custos de realização dos procedimentos de radioterapia em tumores de próstata.....	66
6 CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS .....	70

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é definido como um conjunto de manifestações patológicas, que têm como características fundamentais a perda no controle da proliferação celular e a capacidade de invadir tecidos adjacentes ou de espalhar-se (metástases) para tecidos distantes (PINTO; FELZENSZWALB, 2003). As causas do câncer podem estar relacionadas a fatores externos, como o meio ambiente e o estilo de vida do indivíduo, ou a fatores internos, como predisposições genéticas hereditárias ou alterações genéticas que aconteceram de forma aleatória (PINTO; FELZENSZWALB, 2003; TOMASETTI; LI; VOLGELSTEIN, 2017).

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais diagnosticada e a quinta causa de morte entre homens no mundo (TORRE et al., 2015). No Brasil, para o biênio 2016-2017, estima-se a ocorrência de aproximadamente 61 mil casos novos de câncer de próstata, sendo o mais incidente em homens de todas as regiões do país, depois do câncer de pele do tipo não melanoma (BRASIL, 2015b). No entanto, é considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado de forma adequada, apresentando uma taxa de sobrevida relativa em cinco anos acima de 95% durante os anos de 2005 a 2009 (BRASIL, 2015b).

As principais formas de tratamento para o câncer de próstata são a prostatectomia radical, a radioterapia e a hormonioterapia. Esses tratamentos buscam prevenir a morte e a incapacidade por câncer de próstata, minimizando os efeitos colaterais devido as intervenções. Logo, a escolha pela melhor opção terapêutica baseia-se no grupo de risco no qual o paciente se encontra e nas suas características, como idade, condições clínicas e volume da próstata (BRASIL, 2008a).

A radioterapia é um procedimento médico que utiliza radiação ionizante para tratar neoplasias malignas (SCAFF, 2010; KHAN; GIBBONS, 2010). No tratamento do câncer de próstata, a radioterapia pode ser utilizada com finalidade curativa ou paliativa em todos os grupos de risco, podendo ser de forma exclusiva ou associada a outros métodos terapêuticos (BRASIL, 2008a).

O planejamento do tratamento é a etapa inicial e crucial para se obter o sucesso da radioterapia, buscando sempre conseguir concentrar altas doses de radiação nas células tumorais, e minimizar as doses nas células sadias circunvizinhas. Por esse motivo, é imprescindível a localização precisa do volume tumoral para o cálculo da distribuição de dose de radiação. Além disso, a dosimetria e o controle de

qualidade dos feixes de radiação também são uma etapa fundamental para se garantir a qualidade da dose liberada pelo equipamento emissor de radiação ionizante (NUNES, 2014).

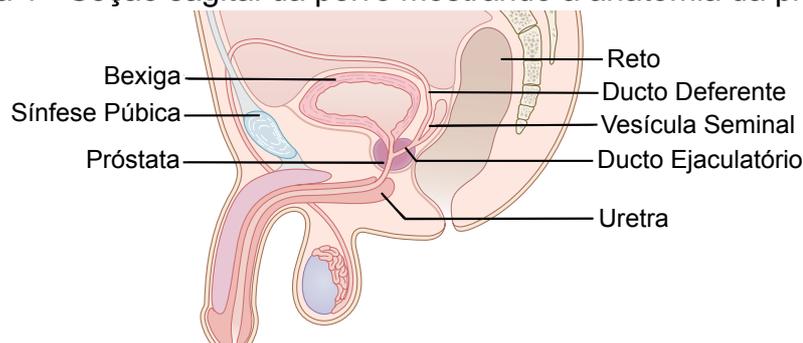
Nos últimos anos, duas técnicas avançadas de radioterapia externa ganharam destaque no tratamento do câncer de próstata: a radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT). Na literatura científica, existem poucos dados que comprovem as diferenças na efetividade clínica dessas técnicas, dificultando a escolha do melhor tratamento pelos especialistas (BRASIL, 2008a). Além disso, a implementação de tecnologias mais sofisticadas exige altos investimentos em aceleradores lineares clínicos (AL) e equipamentos para controle de qualidade específicos que, no geral, por serem importados apresentam dificuldade burocrática e a morosidade imposta pelos organismos responsáveis para sua liberação (FERNANDES; CORRÊA, 2011).

## 2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 2.1 A próstata

A próstata é um órgão fibromuscular e uma glândula exócrina do sistema reprodutor masculino, situada logo abaixo da bexiga, e atravessada por toda a sua extensão pela uretra (Figura 1) (DANGELO; FATTINI, 2010). As vesículas seminais e o ducto deferente inserem-se na próstata dando origem aos ductos ejaculatórios, que irão desembocar na uretra (OLDER; WATSON, 1996). Logo, a função da próstata é produzir e armazenar um fluido incolor e ligeiramente alcalino que, junto à secreção das vesículas seminais, constitui o volume do líquido seminal (DANGELO; FATTINI, 2010; SILVA et al., 2013).

Figura 1 - Seção sagital da pelve mostrando a anatomia da próstata

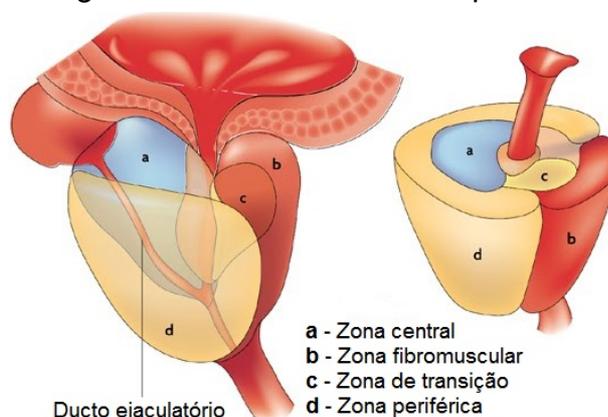


Fonte: Adaptado de BARRETT et al. (2009).

Normalmente, a próstata pesa aproximadamente 20 gramas, mas em casos de hipertrofia prostática benigna, pode chegar a pesar entre 30 a 80 g (OLDER; WATSON, 1996). Seu suprimento sanguíneo deriva das artérias vesical inferior, pudenda interna e retal média, enquanto que as veias da próstata drenam o sangue para o plexo periprostático. A rede de vasos linfáticos da próstata termina nos linfonodos ilíacos interno e externo, sacrais e vesicais. Além disso, a próstata recebe inervação dos plexos nervosos simpáticos e parassimpáticos (TANAGHO, 2017).

A próstata pode ser dividida em quatro zonas distintas, denominadas como zona central, zona periférica, zona de transição e zona fibromuscular anterior (Figura 2). A zona periférica corresponde a 70% do volume prostático no adulto jovem e corresponde ao sítio de origem da maioria dos cânceres de próstata diagnosticados. A zona central é constituída por tecido glandular envolto por ductos ejacutórios, representando 20% do volume prostático. Já a zona de transição é representada pelo desenvolvimento de glândulas periuretrais e corresponde de 5% a 10% do volume. Por fim, tem-se a zona fibromuscular anterior que é formada por fibras musculares lisas não glandulares (SILVA et al., 2013).

Figura 2 - Anatomia zonal da próstata



Fonte: Adaptado de Marzo et al. (2007).

## 2.2 O câncer de próstata

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum em homens no mundo e, nos últimos anos, nota-se uma elevação na sua incidência devido ao aumento da expectativa de vida e à melhoria na sensibilidade das técnicas de diagnóstico. Por outro lado, a taxa de mortalidade por câncer de próstata vem diminuindo em virtude dos avanços nos tratamentos oncológicos (SILVA et al., 2013; BRASIL, 2015a, b).

Os fatores de risco associados ao câncer de próstata ainda não são bem compreendidos, porém são considerados os fatores associados à idade, ao histórico familiar de câncer, à etnia/cor da pele e ao estilo de vida, como por exemplo, maior consumo de gorduras animais e sedentarismo (BRASIL, 2015b; TORRE et al., 2015). No entanto, observa-se uma relação bem estabelecida entre a idade e a incidência da neoplasia prostática maligna, visto que a maioria dos homens diagnósticos estão acima dos 65 anos e somente menos de 1% dos diagnósticos são em homens abaixo dos 50 anos (BRASIL, 2015b).

O Antígeno Prostático Específico (PSA), desde sua introdução no final da década de 1980 e início da década de 1990, tornou-se uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce, tratamento e seguimento de pacientes com câncer de próstata (SILVA et al., 2013; TORRE et al., 2015). No entanto, a contribuição do teste de PSA ainda é questionável, uma vez que o risco de sobrediagnóstico é alto e os efeitos colaterais do tratamento são frequentemente sérios (TORRE et al., 2015; DAL PRA; SOUHAMI, 2016). Sendo assim, o Ministério da Saúde do Brasil não recomenda a organização de programas de rastreamento de câncer de próstata e propõe que as ações de controle da doença se baseiem em prevenção primária e diagnóstico precoce (BRASIL, 2015a, b).

Durante o diagnóstico, os pacientes com câncer de próstata geralmente se apresentam assintomáticos, exceto para doença localmente avançada ou metastática. Investigações adicionais, como exames de imagem e biópsia da próstata, para diagnóstico definitivo são necessários quando há alteração no exame de toque retal e/ou aumento no nível de PSA (SILVA et al., 2013; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Uma vez diagnosticado o câncer de próstata, o médico escolherá a melhor opção terapêutica de acordo com o grupo de risco no qual o paciente se encontra. Tal classificação é dada pela combinação dos resultados do PSA, do estadiamento clínico e do grau histológico do tumor (SILVA et al., 2013; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

O estadiamento clínico é dado pela classificação TNM, que descreve a extensão do tumor primário (T), a ausência ou presença de propagação para os gânglios linfáticos próximos (N) e a ausência ou presença de metástase (M) (BRASIL, 2008a). Já o grau histológico do tumor é dado pela Escala ou Pontuação de Gleason, que atribuiu uma pontuação de 2 a 10 com base em quanto as células do tecido tumoral se parecem com o tecido normal da próstata (SILVA et al., 2013; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Para avaliação do grupo de risco, umas das principais classificações utilizadas é a classificação de D'Amico (Tabela 1), que leva em consideração os resultados das taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica e da mortalidade relacionada ao câncer após o tratamento com radioterapia ou prostatectomia (SILVA et al., 2013).

Tabela 1 - Classificação de D'Amico

<b>Grupo de Risco</b>	<b>Fatores Prognósticos</b>	<b>SLRB em 10 anos</b>
Baixo Risco	T1-T2a e Gleason $\leq$ 6 e PSA $\leq$ 10	80% - 85%
Risco Intermediário	T2b e/ou Gleason 7 e/ou PSA 10 - 20	65%
Alto Risco	$\geq$ T2c ou Gleason 8 – 10 ou PSA $\geq$ 20	35%

SLRB: Sobrevida livre de recidiva bioquímica.

Fonte: Adaptado de Silva et al. (2013).

No geral, para pacientes com câncer de próstata localizado, os tratamentos mais recomendados são a prostatectomia radical, a radioterapia e a vigilância ativa. Já a radioterapia ou a prostatectomia radical associada a hormonioterapia é indicada para pacientes com doença localmente avançada. Por outro lado, para o câncer de próstata que desenvolveu metástases, o tratamento mais aconselhável é a hormonioterapia (BRASIL, 2015a; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Embora sejam escassos os ensaios clínicos prospectivos que comparem a efetividade da cirurgia e da radioterapia em contraste com seus efeitos colaterais, a radioterapia é um tratamento curativo bem estabelecido para o tratamento do câncer de próstata (DAL PRA; SOUHAMI, 2016). No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Portaria nº 931 de 10 de maio de 2012 criou o Plano de Expansão da Radioterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), no qual foi possível ampliar em 17% o número de sessões de radioterapia, passando de 7,6 milhões para mais de 9 milhões. Com a criação do Plano, o Governo brasileiro realizou a compra de 80 aceleradores lineares, em outubro de 2013, o que resultará na expansão de 25% na oferta de tratamento radioterápico (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014).

### **2.3 A radioterapia no tratamento do câncer de próstata**

A radioterapia é um tratamento médico capaz de destruir e/ou inibir o crescimento de células tumorais através do uso de radiações ionizantes, sempre buscando minimizar a exposição das células sadias circunvizinhas (KHAN; GIBBONS,

2010; SCAFF, 2010; BASKAR et al., 2012). A radiação pode ser administrada com a intenção de curar ou como um tratamento paliativo para aliviar os sintomas causados pelo câncer. Além disso, pode ser utilizada em combinação com outras modalidades de tratamento, como a cirurgia, a quimioterapia ou a hormonioterapia (BASKAR et al., 2012).

A radioterapia divide-se em duas modalidades de acordo com a posição da fonte de radiação. A radioterapia de feixe externo (EBRT – sigla do inglês “*external beam radiotherapy*”) ou teleterapia utiliza uma fonte de radiação externa de alta energia a uma certa distância do paciente. Já na braquiterapia, fontes de radiação seladas em cateteres ou sementes são inseridas diretamente no tumor (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010; BASKAR et al., 2012).

### **2.3.1. Braquiterapia em tumores da próstata**

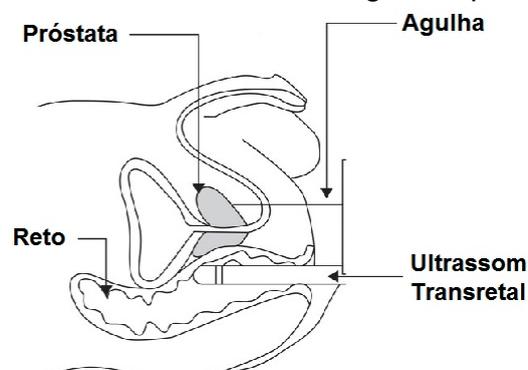
A braquiterapia é a técnica radioterápica mais antiga utilizada para o tratamento de câncer de próstata. O primeiro relato de seu uso data por volta de 1911, quando o médico Octave Pasteau publicou um relatório descrevendo os efeitos terapêuticos da inserção de cateteres de rádio na uretra sobre o câncer de próstata. No entanto, a técnica se tornou inviável, uma vez que as fontes radioativas eram implantadas sem qualquer tipo de orientação, o que acarretava efeitos colaterais significativos aos pacientes (WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Na década de 1970, uma nova técnica de braquiterapia que se baseava na colocação de fontes de I-125 seladas com titânio, através de uma abordagem retropúbica aberta mostrou uma baixa taxa de complicações. No entanto, apesar das sementes radioativas serem colocadas de forma adequada na próstata, as distribuições de dose eram inconsistentes, com regiões recebendo mais dose de radiação do que outras, o que acarretava sérias complicações e uma alta taxa de falha local. Portanto, em relação a prostatectomia radical, a braquiterapia ainda se apresentava pouco vantajosa (WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

A braquiterapia reaparece novamente como uma opção terapêutica para o câncer de próstata em 1983, quando adotou-se o uso da ultrassonografia transretal (Figura 3) para implantação das sementes de I-125 na próstata. Essa nova abordagem, além de poupar o paciente a um procedimento cirúrgico aberto, traz uma distribuição de dose mais precisa, minimizando os riscos de lesão próximos à bexiga

e ao reto. Sendo assim, surge a braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR ou BBTD) em tumores da próstata (WARD et al., 2014).

Figura 3 - Inserção de sementes radioativas guiada por ultrassom transretal



Fonte: Adaptado de BARRETT et al. (2009).

Em 1990, surge então a braquiterapia de alta taxa de dose (HDR ou BATD), na qual se baseia no uso de uma fonte temporária de Ir-192 com alta atividade, em vez das sementes permanentes de I-125. A vantagem dessa técnica está na avaliação da distribuição de dose antes da implantação das fontes radioativas. São utilizados sistemas de planejamentos computadorizados que, através de imagens de ultrassonografia transretal, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN), permite definir as estruturas de interesse e, com isso, a melhor distribuição das fontes radioativas que garanta uma maior dose no tumor e uma menor dose nos tecidos saudáveis (SILVA et al., 2013; WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

### **2.3.2 A radioterapia de feixe de externo - EBRT**

Até os anos 50, a maior parte da EBRT era feita através de equipamentos de quilovoltagem (Figura 4-A) emissores de feixes de raios X com energia entre 150 a 500 kV. No entanto, estes equipamentos não eram efetivos no tratamento de tumores profundos, uma vez que o poder de penetração dos raios X era muito baixa devido a atenuação dos tecidos. Logo, altas doses de radiação eram depositadas na pele, acarretando em reações agudas e danos tardios nesse tecido. Além disso, os equipamentos de quilovoltagem exigiam tempo de tratamentos curtos, a fim de evitar o superaquecimento no tubo de raios X (BERNIER; HALL; GIACCIA, 2004; KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Os equipamentos de quilovoltagem foram gradualmente substituídos pelos equipamentos de teleterapia de megavoltagem, tais como as bombas de rádio e de céσιο, os quais também foram substituídas pelas unidades de telecobaloterapia (Figura 4-B) e os aceleradores lineares (AL). Estes equipamentos possuem a capacidade de girar a fonte de radiação em 360° em torno de um eixo horizontal, no qual a intersecção deste eixo horizontal com o eixo central do feixe forma um ponto virtual chamado de isocentro. As unidades de telecobaloterapia são caracterizadas por possuírem um isocentro de 80 cm, enquanto que nos aceleradores essa distância é de 100 cm (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Figura 4 - Equipamentos: (A) Ortovoltagem e (B) Unidade de Telecobaloterapia



Fonte: Adaptado de FONTANA (2014).

A unidade de telecobaloterapia utiliza uma fonte de Co-60 para a irradiação de tumores. A fonte de Co-60 possui uma meia-vida física de 5,25 anos e decai em Ni-60 através de uma emissão beta ( $\beta$ ) e dois fótons de raios gama ( $\gamma$ ) de energias, respectivamente, iguais a 1,17 MeV e 1,33 MeV. O raio  $\gamma$  com energia média de 1,25 MeV constitui o feixe útil de tratamento, enquanto que a emissão  $\beta$  é absorvida pelo material que sela a fonte, que normalmente é de Chumbo (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

O AL utiliza ondas eletromagnéticas de alta frequência para acelerar elétrons com energia na ordem de dezenas de MeV (mega-eletronvolt) através de uma estrutura tubular linear de aceleração. O feixe de elétrons de alta energia pode ser usado na rotina clínica no tratamento de lesões superficiais ou serem redirecionados a colidirem com um alvo para gerar fótons de raios X de alta energia

através do processo de “*breamsstrahlung*”. Esses feixes de raios X de megavoltagem diminuiram a dose absorvida na pele e nos ossos (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

A partir da década de 1970, imagens de raios X começam a ser utilizadas para planejar o tratamento radioterápico, seja em uma unidade de telecobaltoterapia ou um AL. O uso das imagens para determinar o tamanho e a localização do tumor permitiu criar arranjos de feixes de radiação que garantissem uma maior dose no tumor e menor dose nos tecidos sadios circunvizinhos. Buscando otimizar mais ainda o planejamento radioterápico, sistemas computacionais de planejamento baseados em imagens tridimensionais, como TC e RMN, foram incorporados ao AL. (BERNIER; HALL; GIACCIA, 2004; KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Contudo, a radioterapia convencional não conseguia gerar campos conformados ao volume tumoral, visto que os colimadores tradicionais permitiam apenas aberturas de campos retangulares, variando entre 3 x 3 cm<sup>2</sup> a 40 x 40 cm<sup>2</sup>. Buscando conformar o feixe de radiação ao tumor, primeiramente, foram utilizados blocos de colimação (Figura 5-A) feitos com liga metálica de alta densidade e baixo ponto de fusão, conhecido como “*cerrobend*”, colocados entre o foco do feixe e o paciente (BERNIER; HALL; GIACCIA, 2004; KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Posteriormente, os blocos de colimação foram substituídos pelos colimadores multi-lâminas (MLC – *multileaf colimator*) (Figura 5-B), que é composto por 80 a 120 lâminas com dimensão de até 1 cm, que se movem independentemente uns dos outros por comandos motores individuais durante o tratamento. Sendo assim, o MLC permitiu a modulação da intensidade do feixe através do campo de radiação, possibilitando a conformação do feixe a geometrias complexas (BERNIER; HALL; GIACCIA, 2004; KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Figura 5 - Sistemas de colimação do feixe: (A) Blocos de “*cerrobend*” e (B) MLC



Fonte: (A) Adaptado de FONTANA (2014) e (B) Adaptado de ELEKTA (2011).

Tais inovações técnicas trouxeram uma maior precisão ao tratamento radioterápico, permitindo uma maior dose no tumor e maior proteção dos órgãos sadios, levando a um maior controle tumoral e minimizando os efeitos colaterais.

### **2.3.3. A EBRT em tumores da próstata**

Embora o tratamento do câncer de próstata com radioterapia de feixe externo (EBRT) tenha sido usada pela primeira vez em 1904, essa técnica se demonstrou ineficaz para a cura do câncer de próstata até a década de 1950. A ineficiência da EBRT se deu devido à alta deposição de dose na pele fornecida pelos equipamentos de raios X com energia de quilovoltagem (kV) utilizados, e as deficiências de localização da próstata. Outro fator que implicou para a sua impopularidade foi a descoberta da terapia de privação de andrógeno (ADT) ou hormonioterapia (WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

A partir da década de 1950, a EBRT conseguiu notoriedade com o advento da terapia de megavoltagem que implementou dois novos equipamentos para o tratamento do câncer de próstata: a unidade de telecobaltoterapia e o AL. (WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016). A eficácia do tratamento com esses equipamentos se baseia na emissão de fótons de alta energia, capazes de depositar maior dose em tumores profundos e menor dose na pele e em tecidos sadios do paciente. Além disso, o uso de imagens de raios X para estimar a localização do tumor e delimitar o formato dos campos de radiação trouxe maior precisão ao tratamento (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010).

Ao longo dos anos, computadores foram incorporados aos aceleradores lineares, a fim de otimizar os cálculos de distribuição de dose que eram feitos de forma manual. Com o surgimento da tomografia computadorizada (TC) e os recursos de processamento de dados, foi possível realizar o primeiro planejamento tridimensional para o tratamento do câncer de próstata em 1977 (WARD et al., 2014). Essa nova modalidade radioterápica recebeu o nome de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), visto que o feixe de radiação era conformado de acordo com volume alvo através do uso de blocos colimadores ou MLC. Logo, essa técnica permitiu que a próstata fosse tratada com doses mais altas, mantendo a dose nos tecidos normais circunvizinhos abaixo da tolerância (KHAN; GIBBONS, 2010; SCAFF, 2010; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Com o aperfeiçoamento dos softwares de sistema de planejamento de tratamento (TPS), surge a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) que é um refinamento a técnica 3D-CRT. A técnica de IMRT utiliza o método de planejamento inverso, no qual se baseia em um algoritmo de otimização para determinar a melhor configuração dos feixes de radiação, a fim de garantir uma distribuição de dose próxima a definida pelo físico (ALMEIDA, 2012; WARD et al., 2014). Logo, o software controla a modulação da intensidade do feixe criando subcampos, ou segmentos, através de diferentes configurações de posicionamento das lâminas do MLC. Visto que a técnica de IMRT oferece uma distribuição de dose em conformidade com o volume alvo muito superior à da técnica de 3D-CRT, a adesão da técnica de IMRT para o tratamento de câncer de próstata foi generalizada (WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Apesar das novas técnicas de radioterapia conformacional apresentarem maior precisão na entrega da dose, ainda existia o erro do posicionamento devido ao movimento diário da próstata. Além disso, essas técnicas permitiram o aumento da dose no volume alvo, acarretando ainda mais a necessidade do acompanhamento da movimentação dos órgãos. Dessa forma, surge a radioterapia guiada por imagem (IGRT), que se fundamenta na aquisição de imagens diárias por TC, ultrassom ou raios X antes e durante o tratamento, para serem comparadas as imagens adquiridas no processo de planejamento e, então, fazer os ajustes necessários (ALMEIDA, 2012; WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

Nos últimos anos, a radioterapia com feixes de prótons ganhou popularidade, uma vez que, teoricamente, poupa os tecidos normais circunvizinhos. Sua vantagem física quando comparada as terapias com feixes de fótons é que o feixe de radiação incidente possui uma baixa energia e apresenta um pico de dose (Pico de Bragg) no final do seu alcance no tecido biológico, o que proporciona melhor distribuição de dose, e permite regular o intervalo de penetração da radiação no tecido. No entanto, a relação custo-benefício dessa técnica ainda é controversa. Atualmente, para manter uma construção de uma unidade de radioterapia com feixes de prótons, o custo encontra-se entre US\$ 100 milhões a US\$ 200 milhões (ZAORSKY et al., 2013; WARD et al., 2014; DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

## 2.4 A radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT

A radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) baseia-se em imagens anatômicas tridimensionais para criar campos de tratamento com distribuições de dose de intensidade uniforme que se ajustem o mais próximo possível do volume alvo (KHAN; GIBBONS, 2010). A distribuição de dose é calculada em cortes tomográficos a partir de um processo conhecido como “*forward planning*” ou planejamento direto. Nesse tipo de planejamento, os arranjos de feixes são criados a partir da determinação da quantidade de campos, as angulações de gantry, formatos dos campos abertos com base na visão do feixe (*Beam’s Eye View* – BEV) e o peso de cada campo (ALMEIDA, 2012). A conformação do feixe ao volume alvo de tratamento é alcançada pelo uso de blocos de colimação ou MLC.

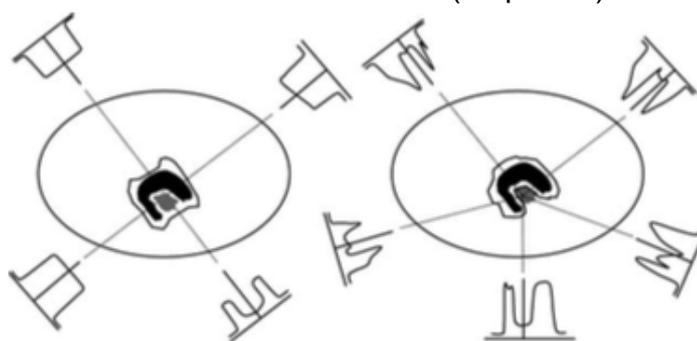
Com a introdução da 3D-CRT, houve a necessidade de definir os volumes relacionados aos tecidos tumorais e sadios, visto que, segundo a ICRU (1993), a dose não pode ser prescrita, registrada ou relatada sem tais definições. Os volumes são definidos de acordo com as concentrações de células tumorais ou suspeitas e de células normais que se pretende proteger, levando em consideração as possíveis mudanças na posição espacial entre os volumes e o feixe durante o tratamento, movimento de órgãos e do paciente e possíveis incertezas quanto ao “*setup*” de tratamento (LAVOR, 2011). Sendo assim, a técnica 3D-CRT engloba os fundamentos físicos e biológicos para obter resultados clínicos que visem maximizar a probabilidade de controle tumoral (TCP) e minimizar a probabilidade de complicação de tecido normal (NTCP) (KHAN; GIBBONS, 2010).

Em relação a radioterapia convencional, a superioridade da técnica de 3D-CRT encontra-se na utilização de sistemas computacionais de planejamento que permitem basear-se nas imagens anatômicas do paciente para conformar o feixe de maneira tridimensional ao volume alvo de tratamento, poupando os tecidos sadios. Além do mais, os feixes são criados de modo a garantir uma margem de erro devido a real localização do volume alvo durante o tratamento. Com isso, são alcançadas distribuições de doses mais conformadas e homogêneas.

## 2.5 A radioterapia de intensidade modulada – IMRT

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é um avanço da técnica 3D-CRT, uma vez que possibilita modular a intensidade do feixe de radiação em cada campo de tratamento, garantindo uma melhor conformação da distribuição de dose no volume alvo (Figura 6). O objetivo do tratamento com IMRT é aplicar uma alta dose de radiação no volume alvo e, conseqüentemente, poupar tecidos saudáveis, visando minimizar a toxicidade do tratamento. Essa técnica permite uma maior precisão no tratamento de volumes tumorais complexos e/ou regiões côncavas, além de permitir a irradiação simultânea de diferentes volumes alvos com doses de prescrição distintas (ICRU, 2010; ALMEIDA, 2012).

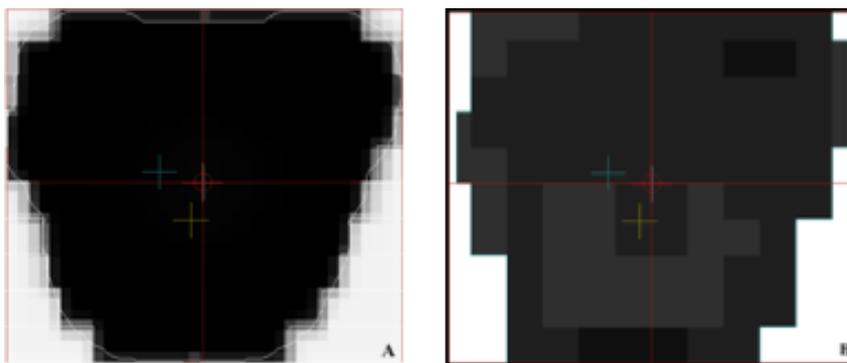
Figura 6 - Volume alvo tratado com 3D-CRT (esquerda) e com IMRT (direita)



Fonte: Adaptado de ICRU (2010).

A variação da intensidade do feixe de radiação (fluência) é alcançada através da divisão do feixe em uma série de segmentos menores de diferentes intensidades, que são conhecidos como “*beamlets*” (Figura 7). O cálculo de fluência, ou seja, o número de fótons por unidade de área, é realizado a partir de um algoritmo de otimização de planejamento inverso, no qual por meio das especificações de dose para os volumes pré-definidos pelo médico, é calculado uma distribuição de dose que busca a solução mais próxima da desejada para cada volume. Com base nas características mecânicas e dosimétricas das lâminas do sistema de colimadores multi-lâminas (MLC), o sistema de planejamento de tratamento calcula a sequência de movimentos de cada uma das lâminas (ICRU, 2010; ALMEIDA, 2012).

Figura 7 – “*Beamlets*” para campo anterior de próstata: (A) 3D-CRT e (B) IMRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Existem dois métodos principais para segmentação do feixe de radiação, que são as técnicas de “*Step-and-Shoot*” e “*Sliding Window*”.

Na técnica de “*Step-and-Shoot*” ou modo estático, o formato das lâminas de MLC é mantido constante durante a irradiação, sendo apenas modificado entre irradiações sucessivas com o feixe desligado. Para essa técnica, a fluência desejada é obtida pela soma dos padrões de fluência de cada subcampo (ALMEIDA, 2012).

Na técnica de “*Sliding Window*” (janela deslizante) ou modo dinâmico, as lâminas se movem continuamente com o feixe de radiação constantemente ligado, em um movimento unidirecional, da esquerda para direita. Para essa técnica utiliza-se o sistema de colimadores multi-lâminas dinâmico (DMLC), que exige um controle rigoroso da velocidade de deslocamento de cada lâmina e da posição de cada uma delas durante a irradiação (ALMEIDA, 2012).

Por permitir uma maior precisão da distribuição de dose, a técnica de IMRT permite o uso de doses mais altas, não existindo um limite máximo a ser alcançado, desde que as limitações de dose sejam respeitadas (ICRU, 2010). Portanto, é necessário ter maior controle das incertezas associadas ao posicionamento do paciente e ao movimento interno dos órgãos, assim como uma rotina de controle de qualidade mais exigente e específica para cada paciente.

## 2.6 Sistemas de planejamento computadorizado

O primeiro sistema de planejamento de tratamento (TPS) computadorizado foi desenvolvido por Tsien (1995), em meados da década de 1950. O cálculo da distribuição de dose era feito a partir da soma das cartas de isodoses digitalizadas em

cartões perfurados, isto é, cartões que armazenam a informação digital através da presença ou ausência de furos em posições predefinidas. O processo de cálculo demorava em torno de 10 a 15 minutos por campo (TSIEN, 1995; KHAN; GIBBONS, 2010).

Ao longo dos anos, o progresso na tecnologia computacional e a introdução das imagens médicas geradas por TC e RNM, durante a década de 1970, trouxeram grandes avanços no planejamento oncológico (WARD et al., 2014). Atualmente, TPS é definido como um “*software*” que armazena informações dos feixes clínicos de radiação e permite delinear órgãos em imagens tridimensionais e, através destas, calcular a distribuição de dose de radiação e avaliar a dose recebida por cada órgão envolvido no planejamento. Esses sistemas operam em Linux e Windows e utilizam diferentes algoritmos de cálculo, que no geral são divididos em três grupos: métodos baseados em correções, métodos baseados em “modelos” (não estatísticos) e métodos baseados em técnicas de Monte Carlo Logo (KHAN; GIBBONS, 2010).

Os principais sistemas de planejamento comercialmente disponíveis para realização da técnica 3D-CRT e IMRT são o Eclipse e o XiO. O TPS Eclipse é oferecido pela Varian Medical Systems e, para feixe de fótons, utiliza o algoritmo AAA (sigla em inglês de “*Analytical Anisotropic Algorithm*”). Já o TPS XiO, da marca Elekta, utiliza os algoritmos Superposição, Superposição Rápida e Convolução de Transformação Rápida de Fourier para planejamentos com feixes de fótons.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Os trabalhos científicos da área oncológica, em sua grande maioria, apontam para os benefícios do uso da técnica de IMRT para o tratamento de tumores de próstata e ilustram que os pacientes apresentam melhor qualidade de vida, uma vez que essa técnica incide altas doses de radiação na próstata quando comparada com outras técnicas de radioterapia, enquanto garante a proteção dos órgãos sadios adjacentes. No entanto, o constante aumento do uso desta técnica exige a realização de estudos independentes e individualizados em conformidade com as especificidades de cada centro radioterápico e suas realidades socioeconômicas para se avaliar a viabilidade da implantação de IMRT.

A literatura especializada realça que a técnica de IMRT exige altos investimentos e elevados custos operacionais. No entanto, há poucos trabalhos

disponíveis que apresentem de fato os valores pagos pelos equipamentos necessários para a aplicação da técnica, nem mesmo são abordadas as estimativas dos valores dos honorários médicos e profissionais da equipe envolvida.

A falta de informações mais precisas sobre os custos operacionais, os preços dos equipamentos e dos insumos necessários para a realização da técnica de IMRT, muitas vezes tornam subjetiva a análise da viabilidade socioeconômica da implantação desta modalidade radioterápica, o que leva ao desinteresse por parte dos investidores e gestores interessados. Este fato pode estar dificultando o acesso dos pacientes aos tratamentos modernos e tecnologicamente mais avançados.

O Setor Técnico de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) adquiriu recentemente um sistema de planejamento computadorizado que, juntamente com adequações no equipamento de teleterapia acelerador linear, poderão permitir a realização da técnica de IMRT. Neste sentido, os resultados deste trabalho podem contribuir para a facilitação da implantação desta técnica no HC-FMB ajudando os profissionais do serviço na alimentação dos dados técnicos dos feixes de radiação exigidos pelo novo sistema de planejamento.

O trabalho poderá contribuir para uma melhor orientação dos órgãos de financiamento das políticas de saúde pública quanto à atualização dos procedimentos oncológicos custeados.

### **3.1 Objetivo**

Analisar as distribuições de dose de radiação preconizadas nos planejamentos radioterápicos com as técnicas de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) e de intensidade modulada (IMRT), prescritas para pacientes com tumores de próstata.

Aplicar os conceitos de índices de homogeneidade (IH) e índice de conformidade (IC), fornecidos pelo sistema de planejamento de tratamento (TPS) XiO®, para estudo da homogeneidade da dose de radiação distribuída no volume de tratamento dos planos radioterápicos analisados.

O trabalho visa desenvolver uma metodologia independente, ou seja, puramente acadêmica e sem indicadores de fabricantes de equipamentos ou sistemas de planejamentos de tratamentos (TPS), para avaliação dos benefícios clínicos e

terapêuticos da implantação da técnica de IMRT em pacientes com câncer da próstata.

Pretende-se também analisar a precificação deste tipo avançado de radioterapia frente aos repasses dos procedimentos similares custeados pelos sistemas de saúde públicos e privados, e assim estimar a relação custo-benefício do uso desta modalidade radioterápica.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados 20 casos de pacientes com câncer de próstata tratados em uma clínica privada de radioterapia. Os equipamentos e técnicas utilizados serão descritos a seguir.

### 4.1 Acelerador linear

O Setor de Radioterapia dispõe de um Acelerador Linear Digital de uso clínico da marca Elekta Medical S.A., modelo Precise, série 15-3609, que está representado pela Figura 8. O equipamento possui isocentro com distância de 100 cm da fonte e produz feixes de fótons com energias de 6 MV e 10 MV e feixes de elétrons com energias de 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV e 12 MeV e taxa de dose de até 600 unidades monitoras (UM) por minuto. O campo de radiação máximo permitido é de 40 cm x 40 cm no isocentro. O “*gantry*” possibilita rotação de 360° ao redor do isocentro, o qual é precisamente localizado com o uso de três dispositivos de lasers posicionados nas duas paredes laterais e na parede frontal.

Figura 8 - Acelerador Linear da marca Elekta, modelo Precise



Fonte: Elaborado pela autora

A distribuição de dose de radiação pode ser ajustada com o filtro em cunha, o qual está integrado (“*auto wedge*”) no sistema de colimação do cabeçote, e permite variar a angulação do filtro de 1° a 60°.

Os feixes de fótons são modulados por sistema de colimadores multi-lâminas (MLC), modelo MLCi2, composto de dois bancos de lâminas com 40 lâminas cada um (total de 80 lâminas) com largura de 1,0 cm e altura de 6,0 cm cada lâmina. As lâminas se movem perpendicularmente à direção da radiação. Elas são feitas de tungstênio com densidade de 18 g/cm<sup>3</sup> (ELEKTA, 2011).

A mesa de tratamento possui capacidade para até 180 kg. O sistema de gerenciamento dos tratamentos é feito pelo Mosaiq da Elekta. A clínica usa o sistema XiO de planejamento de tratamento (TPS) tridimensional computadorizado.

## 4.2 Sistema de planejamento

Os planos de tratamento foram criados utilizando o sistema computacional de planejamento de tratamento (TPS) XiO versão 5.00, da marca Elekta. O sistema divide-se em três áreas, com diferentes objetivos de armazenamento de dados, que são (ELEKTA, 2015):

- “*Patient File Maintenance*”: armazena dados demográficos e anatômicos do paciente;
- “*Teletherapy*”: armazena as informações referentes aos planos de tratamento;
- “*Source File Maintenance*”: armazena informações sobre as fontes de radiação utilizadas para configurar os planos de tratamento e calcular a dose.

Para realização do contorno do volume de interesse, são utilizadas imagens de TC, que podem ser fundidas com imagens de RMN ou de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), ou imagens radiográficas que são enviadas para o sistema através de uma mesa digitalizadora.

O sistema XiO também disponibiliza ferramentas para realização do controle de qualidade dos planos de tratamento.

#### **4.2.1 Aquisição das imagens de TC**

Antes de iniciar o tratamento radioterápico de câncer de próstata, o paciente é encaminhado para o Setor de Diagnóstico por Imagem para aquisição das imagens de TC da região pélvica. O setor conta com um equipamento da marca Toshiba Medical, modelo Alexion Advance, número de série 1WC1442027 e tensão de 380 V e potência de alimentação de 75 kVa.

Para a realização do exame, é prescrita uma dieta ao paciente, para garantir que o intestino não apresente nenhum material que possa obstruir sua visão interna. Além disso, recomenda-se que na hora do exame, assim como antes da aplicação das sessões diárias do tratamento, o paciente mantenha a bexiga sempre cheia, a fim de minimizar o movimento da próstata. No tomógrafo, o paciente é posicionado de forma idêntica ao posicionamento que será realizado durante todo o tratamento na mesa do AL. Em geral, os acessórios de posicionamento utilizados são um travesseiro para conforto da cabeça, suportes de joelhos e tornozelos e um apoio para manter as mãos juntas ao peito.

Em seguida, com o auxílio de uma caneta de retroprojeter são feitas três marcações na região pélvica, próxima à direção da próstata do paciente, uma anterior e duas laterais, para localização do isocentro de tratamento. A marcação anterior é feita medindo-se 5,0 cm a partir da raiz do pênis, enquanto que as marcações laterais são feitas em uma altura equivalente à metade da DAP (distância anterior-posterior) do paciente.

Posteriormente, as marcações são alinhadas com os lasers do TC e, então, são colocados marcadores radiopacos, conhecidos como bibs, na intersecção desses lasers.

Um “*scout*” tomográfico é realizado para verificar se o paciente está alinhado corretamente ao eixo da mesa de exame. Caso haja algum problema, reposiciona-se o paciente; caso contrário, inicia-se a aquisição de imagens.

A técnica utilizada para tomografia de pelve é 120 kV e 150 mA, com exceção dos pacientes mais magros, no qual se utiliza 120 kV e 50 mA.

Para planejamentos utilizando a técnica de 3D-CRT, os cortes tomográficos devem possuir uma espessura de no máximo 4 mm, enquanto que para a técnica de IMRT, normalmente utiliza-se cortes com 3 mm de espessura.

Por fim, as imagens adquiridas são gravadas em um CD e, também, enviadas pelo setor de tomografia, por sistema PACs, para o TPS XiO instalado na sala da física médica da clínica de radioterapia.

#### **4.2.2 Delimitação das estruturas de interesse**

Com as imagens da região anatômica a ser irradiada do paciente no sistema de planejamento, o médico irá contornar as estruturas de interesse. Para tanto, no XiO, utiliza-se a área "*Patient File Maintenance*", na qual estão disponíveis as ferramentas para contorno.

Conforme preconizado pelos relatórios anteriores da ICRU (ICRU, 1993; ICRU 1999; ICRU, 2010), a definição dos volumes relacionados aos tecidos tumorais e aos tecidos sadios é um passo obrigatório no processo de planejamento, visto que a dose absorvida não pode ser prescrita, registrada e relatada sem tais especificações. Os protocolos de planejamento definem seis estruturas que devem ser consideradas no contorno da região de irradiação: GTV, CTV, ITV, PTV, OAR e PRV, definidas abaixo:

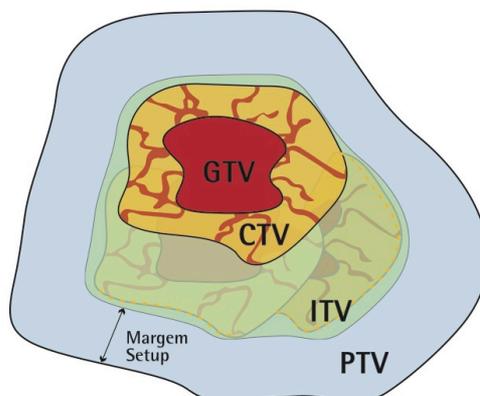
- GTV ("*Gross Tumor Volume*" ou volume tumoral grosseiramente visível): corresponde ao volume de doença palpável ou visível. Esse volume não é definido em casos pós-operatórios ou após ressecção completa do tumor;
- CTV ("*Clinical Target Volume*" ou volume alvo clínico): volume que contém o GTV e/ou doença subclínica não grosseiramente visível, mas com probabilidade de ocorrência relevante ao tratamento;
- ITV ("*Internal Target Volume*" ou volume alvo interno): volume correspondente ao CTV acrescido de uma margem que leva em consideração as incertezas quanto ao tamanho, formato e posição do CTV relativo a pontos anatômicos de referência, como enchimento da bexiga, movimentos de respiração, etc.;
- PTV ("*Planning Target Volume*" ou volume alvo de planejamento): volume do CTV ou ITV acrescido de uma margem devido as incertezas geométricas, tais como movimento dos órgãos e variações de "*setup*". O PTV é um conceito geométrico, no qual o formato da distribuição de dose nele deva garantir que todo o CTV tenha recebido a dose prescrita com uma probabilidade clinicamente aceitável;

– OAR (“*Organs at Risk*” ou órgãos em risco): volume correspondente as estruturas normais, sem doença, próximas ao tumor que podem ser atingidas pelos feixes de radiação e podem sofrer morbidade significativa, devendo serem protegidas ao máximo durante o planejamento;

– PRV (“*Planning Risk Volume*” ou órgão de risco de planejamento): volume correspondente ao OAR com uma margem que leva em consideração as incertezas e variações na posição do OAR, a fim de evitar complicações.

Na Figura 9, tem-se a representação esquemática das estruturas acima definidas.

Figura 9 - Representação dos volumes alvo definidos pela ICRU



Fonte: Adaptado de ALMEIDA (2012).

Os pacientes indicados para radioterapia de fase única tiveram definido apenas um único CTV, que correspondente a região prostática. Para os casos de duas fases, foram definidos dois CTVs: CTV1 inclui próstata mais vesícula seminal e CTV2 inclui apenas a próstata. Portanto, para ambos os casos, o PTV será uma expansão do CTV, a partir de margens laterais de 0,8 mm, margem anterior de 0,8 mm e margem posterior de 0,6 mm. A margem na região posterior é menor, a fim de evitar a mínima região de sobreposição entre o PTV e o reto.

Para o planejamento de tratamento de próstata, as principais estruturas consideradas como OAR são: bexiga, reto e cabeças de fêmures. Na rotina clínica do setor de radioterapia, no qual o estudo foi desenvolvido, as restrições de doses ou “*constraints*” para esses órgãos são aquelas determinadas pela QUANTEC (“*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*”) e são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Limitações de dose para OARs - QUANTEC

Órgão de Risco	Volume (%)	Dose Máxima (cGy)
<b>Reto</b>	15	7500
	20	7000
	25	6500
	35	6000
	50	5000
<b>Bexiga</b>	15	8000
	25	7500
	35	7000
	50	6500
<b>Cabeça de Fêmur Direita e Esquerda</b>	5	5000
	15	4500
	Dose Máxima	5500

Fonte: Adaptado de Marks et al. (2010).

As complicações mais frequentes devido a radioterapia são a toxicidade em órgãos gastrointestinais e geniturinários. Os sintomas mais comuns são cólicas abdominais, dor ao urinar, alterações na frequência de evacuações ou de urinar, sangramento, obstrução intestinal ou da bexiga. No geral, estes efeitos são reversíveis e podem ser controlados com o uso de medicamentos. No entanto, podem ser tornar crônicos, necessitando de intervenções cirúrgicas para minimizar os sintomas (BARRET, 2009; JOÃO, 2009).

#### **4.2.3 Planejamento conformacional tridimensional**

Os planos de tratamentos são definidos por um físico especialista através da área “*Teletaphy*” do sistema XiO. Nessa área estão disponíveis as ferramentas necessárias para planejamentos utilizando tanto a técnica de 3D-CRT como a de IMRT.

Primeiramente, são estabelecidos os campos de radiação e suas características geométricas, como angulação de *gantry*, energia do feixe de radiação e peso do campo. Para planos de próstata, o setor de Radioterapia utiliza a técnica de posicionamento de isocentro (SAD), definindo sempre o centro do PTV como o centro comum de todos os raios centrais dos feixes de radiação aplicados, ou seja, todos os campos de radiação são direcionados para este ponto no centro do PTV.

O físico precisa ainda determinar o ponto de cálculo da dose de radiação prescrita no tratamento. Por conveniência, e sempre que possível, o ponto de cálculo de dose é escolhido no centro do PTV, que já foi escolhido com o centro de incidência dos raios centrais dos feixes de radiação.

Não é recomendado que se escolha o ponto de cálculo em um OAR ou em regiões de grande heterogeneidade, pois os algoritmos computacionais podem causar incertezas no cálculo final da distribuição de dose, o que pode sub ou superestimar o valor das unidades monitoras (UM), alterando a intensidade do feixe de radiação.

O TPS XiO versão 5.10 oferece três diferentes algoritmos para o cálculo da distribuição da dose de radiação: a) Superposição, b) Superposição Rápida e c) Convolução de Transformação Rápida de Fourier. Os algoritmos de cálculo de dose são um conjunto de princípios, modelos e fórmulas usados para calcular a dose por toda a região de cálculo, volume ou conjunto de pontos de interesse. O sistema de planejamento XiO está operando em uma estação de trabalho Hp Z820 com sistema operacional Linux.

Neste estudo foi utilizado o algoritmo “Superposição”, uma vez que ele é adotado na rotina dos planejamentos radioterápicos da clínica e por apresentar melhor acurácia independente da heterogeneidade do meio (CAMPANELLI, 2018).

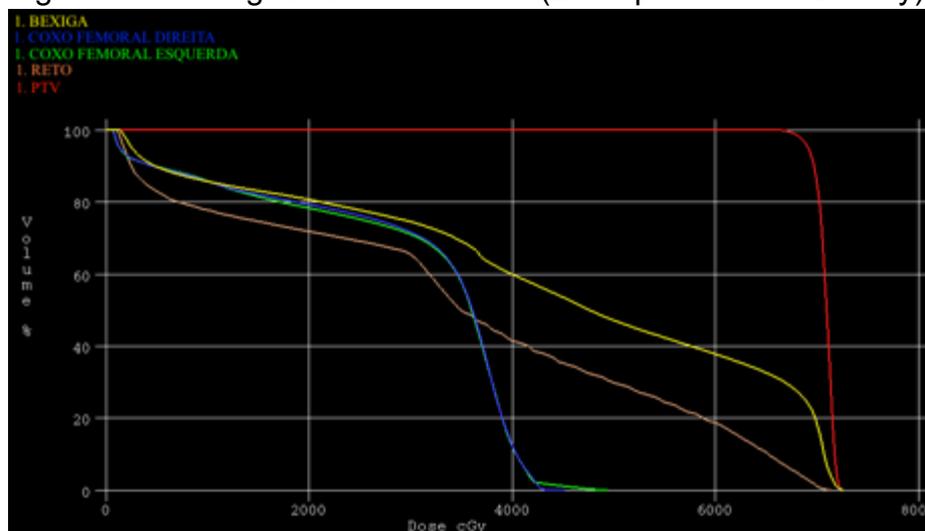
Definido o arranjo de campos, o próximo passo é conformar as MLCs de acordo com o PTV. Para tanto, o TPS XiO oferece uma ferramenta que permite o físico escolher qual a estrutura volumétrica a conformar, no caso o PTV, e qual a margem além dela se deve considerar. Para se minimizar os efeitos de espalhamento de radiação devido à lâmina do MLC. Recomenda-se que para o AL Elekta, modelo Precise, que utiliza o MLCi2, a margem dada deve ser em torno de 0,8 cm.

Em seguida, o plano deve ser normalizado para a dose de prescrição no ponto de referência correspondente ao centro do PTV, para que a curva de isodose de 100% corresponda à dose de prescrição.

É importante nesta fase analisar a distribuição e geometria das curvas de isodose dentro do volume de irradiação. Estando satisfatórias, o próximo passo é analisar a distribuição de dose para cada volume de estrutura anatômica contornada, no volume alvo e nos órgãos de risco. A análise da distribuição dose-volume (DVH) é feita na forma de um histograma de dose por volume (Figura 10), no qual espera-se que 100% do volume alvo receba a dose prescrita sem grandes variações e os OARs

recebam o mínimo possível dessa dose, sempre buscando respeitar as limitações de dose prescrita na Tabela 2.

Figura 10 - Histograma dose-volume (Dose prescrita: 7020 cGy)



Fonte: Elaborado pela autora.

Além de fornecer informações quantitativas quanto à quantidade de dose absorvida em uma parcela do volume, o DVH também resume a distribuição de dose total em uma única curva para cada estrutura anatômica de interesse (KHAN; GIBBONS, 2010). Além de avaliar um determinado plano, o sistema XiO permite comparar diferentes planos, a partir da sobreposição dos DVHs de cada plano.

Para o PTV, segue-se as recomendações da ICRU 50 (1993) e 62 (1999), que diz que a subdose em qualquer parte do PTV não exceda 5% da dose prescrita e a sobredose não exceda 7%. Na hipótese de um desses parâmetros estarem insatisfatórios, tenta-se alterar a distribuição do peso dos campos ou o arranjo geométrico de campos através de novas angulações ou na inserção de novos campos.

Em geral, a técnica de 4 campos, com o “*gantry*” angulado de: 0°, 90°, 180° e 270°, conhecida como técnica “*in box*” (em caixa), com feixes paralelo-opostos, oferece uma boa configuração de ângulos para planos de próstata tratados com 3D-CRT. No entanto, se a dose que atinge os OARs está acima dos limites, ou a cobertura do PTV não está ideal, é necessário o replanejamento, a inserção de mais campos com diferentes angulações ou com diferentes conformações das lâminas do MLC.

#### **4.2.4 Planejamento com a técnica de IMRT**

Diferentemente da técnica de 3D-CRT, na qual o físico define quais serão os pesos de cada campo, a técnica de IMRT utiliza um algoritmo de otimização de planejamento inverso, no qual, a partir dos objetivos de distribuição de dose definidos pelo físico, ele calcula a distribuição de feixes e padrões de fluência que melhor se aproxima da solução ideal. Ademais, o algoritmo também estabelece a melhor configuração de subcampos para modulação do feixe de radiação (ALMEIDA, 2012).

O planejamento inverso tem início com a definição do número de campos a serem utilizados, os ângulos de incidência e energia do feixe. Em seguida, deve-se configurar automaticamente a abertura dos colimadores “*jaws*”, com a intenção de criar tamanhos de campos que abranjam todas as áreas de tratamento (PTV) e minimizem a exposição nos OARs (ELEKTA, 2015).

Recomenda-se que a margem de abertura dos colimadores “*jaws*” seja maior do que a margem de otimização (ELEKTA, 2015). Na rotina clínica do setor, é utilizado a margem de 1,0 cm.

O próximo passo é entrar com os objetivos (doses de cobertura) de tratamento para que o algoritmo construa uma função objetiva com base nos dados oferecidos e através de uma otimização iterativa, encontre uma solução que minimiza o custo computacional ou maximiza a qualidade. Ou seja, o sistema considera custo computacional o processo de cálculo matemático e de lógica computacional para se atingir os objetivos de doses prescritas. O ideal é que se consiga atingir os objetivos, proporcionando a melhor distribuição de dose no volume de tratamento, com o mínimo de tempo de máquina.

Em alguns casos, para se conseguir uma distribuição de dose ótima, o processo computacional torna-se muito lento.

Os objetivos definidos para os OARs são os mesmos apresentados na Tabela 2. Para o PTV define-se uma dose mínima correspondente a dose de prescrição e uma dose máxima correspondente a cerca de 5% da dose prescrita.

A função objetiva (ou função custo) é uma medida do quadrado da diferença entre as doses estabelecidas pelo físico e a dose produzida pela fluência de cada um dos campos. Representa, portanto, uma medida da qualidade do planejamento: a diferença entre a distribuição de dose desejada e a alcançada com o planejamento (ALMEIDA, 2012).

Os “*beamlets*” agora criados pela técnica de IMRT apresentam intensidades de radiação não-uniformes, diferente do 3D-CRT que apresentavam intensidades uniformes, como apresentado na Figura 7.

Durante a prescrição, o sistema XiO permite estabelecer três parâmetros que irão definir uma importância particular a cada objetivo estabelecido. São eles (ELEKTA, 2015):

- “*Rank*”: determina como o otimizador irá tratar os “*voxels*” no volume onde as estruturas se sobrepõem. Como por exemplo, PTV com “*rank*” igual a 1 e reto com “*rank*” igual a 2. O otimizador aplicará os objetivos associados ao PTV na região de sobreposição.

- “*Weight*”: aumenta a importância relativa de um objetivo. Deve ser utilizado para melhorar a cobertura mínima do alvo. Seu valor numérico varia de 1 a 1000.

- “*Power*”: aumenta a penalidade nos “*voxels*” de uma estrutura na qual a dose infringe a dose objetiva. No geral, é utilizada quando o aumento do “*weight*” não atinge os objetivos desejados. Seu valor numérico varia de 2,0 a 5,0.

Definido os objetivos, o próximo passo é definir os critérios para a otimização. Esses critérios estão pré-definidos no TPS e podem ser alterados conforme necessário. Ao iniciar a otimização, por um processo iterativo, o algoritmo irá buscar minimizar o valor da função objetiva, através da manipulação da intensidade de cada “*beamlet*” de cada campo. Quanto menor o valor da função objetiva, mais próxima a distribuição de dose produzida pela fluência atual dos campos estará em relação àquela definida pelo físico como objetivo de planejamento (ALMEIDA, 2012).

Após cada otimização, um novo DVH é disponível para avaliar se os objetivos foram atingidos. Caso não os sejam, pode-se alterar os objetivos fornecidos, através da mudança do “*rank*”, “*weight*” e “*power*”. No entanto, se o DVH estiver de acordo com o desejado, segue-se para a próxima etapa que é a segmentação.

A técnica de modulação do feixe utilizada no setor de radioterapia é a técnica “*Step-and-Shoot*” e, para essa técnica, o TPS XiO permite dois tipos de métodos de segmentação, que são (ELEKTA, 2015):

- “*Sliding Window*”: produz segmentos tipicamente longos e de forma vertical, que progridem de forma lisa e lógica de um lado para o outro do campo.

- “*Smart Sequencing*”: utiliza um segmentador baseado em “*clusters*” ou

grupos de intensidades iguais para produzir segmentos na forma de quadrados e retângulos, não seguindo uma sequência lógica.

Os casos planejados em IMRT nesse trabalho utilizaram o método de segmentação "*Sliding Window*". Esse tipo de segmentação exige que sejam escolhidos valores para os níveis de intensidade discreta e o tamanho mínimo do segmento. Ambos os parâmetros afetam o número de segmentos que serão gerados. O tamanho mínimo de segmento elimina segmentos gerados menor que o mínimo estabelecido. Quanto maior o número de níveis de intensidade, melhor será a resolução, no entanto, mais segmentos serão gerados. Por isso, deve-se encontrar um valor médio que entregue a melhor resolução para o tamanho mínimo de segmento escolhido. Para o trabalho, estabeleceu-se o tamanho mínimo de 3 cm para o segmento e o nível de intensidade foi de 15 para a maioria dos casos e 10 para os casos em que o uso de 15 aumentava demais o número de segmentos e as unidades monitoras.

Após a segmentação, é necessário reavaliar o DVH, a fim de verificar se nenhuma restrição de dose foi violada. Também é possível analisar cada subcampo criado e excluir ou editar os segmentos que não estejam satisfatórios.

No geral, para planejamento de próstata em IMRT recomenda-se o uso de arranjos de 5, 7 ou 9 campos não paralelos-opostos.

No entanto, diferentemente do 3D-CRT que recomenda que a dose dentro do volume esteja entre 95% e 107% da dose prescrita, o relatório do ICRU 83 (2010) recomenda que para IMRT pelo menos 50% do volume receba a dose prescrita, não determinando um limite de dose máxima e mínimo.

As doses absorvidas mínimas e máximas não são recomendadas pela ICRU 83 (2010), mas são substituídas pelos valores de dose quase-mínima,  $D_{98\%}$ , e dose quase-máxima,  $D_{2\%}$ . Recomenda-se também que a dose absorvida média,  $D_{50\%}$ , seja relatada, uma vez que corresponde melhor com a dose previamente definida no ponto de referência da ICRU, ou seja, no centro do PTV.

### **4.3 Índice de conformidade e homogeneidade**

Uma maneira de comparar e avaliar a qualidade de planos de tratamento radioterápicos utilizando 3D-CRT e IMRT é através dos índices de homogeneidade (IH) e conformidade (IC). O IH representa a uniformidade da distribuição da dose

absorvida dentro do volume alvo, enquanto que o IC caracteriza o grau em que a região de alta dose está em conformidade com o volume alvo (ICRU, 2010).

Nos documentos anteriores da ICRU, era recomendado que a dose absorvida no PTV estivesse confinada dentro de 95% a 107% da dose prescrita, sendo então necessário o registro da dose máxima e mínima no PTV (ICRU, 1993; ICRU,1999). No entanto, na ICRU 83 (2010), essas restrições são desnecessárias para o uso de IMRT, desde que a proteção dos tecidos sadios adjacentes seja mais importante do que a homogeneidade de dose. Logo, é recomendado o registro da dose absorvida em 98% e 2% do volume do PTV e que pelo menos 50% do volume receba a dose prescrita. Sendo assim, o ICRU 83 (2010) sugere que o cálculo do IH seja feito através da Equação 1.

$$IH = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (\text{Equação 1})$$

Para o cálculo do IC, existe uma variedade de equações propostas (FEUVRET et al., 2006), sendo qualquer uma aceitável pela ICRU 83 (2010), exceto aquela que exija que o volume de tratamento (TV) inclua todo o PTV. Na prática, recomenda-se que  $D_{98\%}$  seja usado para delinear o TV. Para o presente trabalho, utilizou-se a Equação 2 para o cálculo de IC.

$$IC = \frac{\text{VOLUME DO PTV COM A DOSE PRESCRITA}}{\text{VOLUME DO PTV}} \quad (\text{Equação 2})$$

Uma distribuição de dose perfeitamente homogênea apresentaria um valor de IH igual a 0 e, uma distribuição de dose perfeitamente conformada ao volume do PTV, apresentaria um valor de IC igual a 1 (ICRU, 2010). No entanto, na rotina dos serviços de física médica, é pouco provável que se consiga produzir um valor de IH perfeito, desta forma, recomendasse que o físico encontre um valor médio entre seus planejamentos para escolher um valor de IH padrão para a sua rotina.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Análise dos parâmetros de cálculos dos casos tratados

A Tabela 3 apresenta as informações iniciais dos casos clínicos tratados e analisados neste trabalho, tais como a dose de radiação e o número de sessões prescritas pelo médico radioterapeuta, além do número de campos planejados e o total de unidades monitoras (UM) do acelerador linear, necessárias para a liberação da dose de radiação prescrita para o volume alvo de tratamento.

Tabela 3 - Casos clínicos analisados na pesquisa

Caso	Energia (MV)	Dose Prescrita (cGy)			Nº de sessões		Campos	UM Total
		Fase 1	Fase 2	Total	Fase 1	Fase 2		
1	10,0	5000	2400	7400	25	12	8	557,0
2	10,0	5000	2200	7200	25	11	8	574,4
3	10,0	7020	-----	7020	39	-----	4	258,1
4	6,0	5000	2200	7200	25	11	11	1353,1
5	10,0	7200	-----	7200	36	-----	5	282,7
6	10,0	6840	-----	6840	38	-----	8	234,7
7	10,0	7200	-----	7200	36	-----	8	266,5
8	6,0	5000	2400	7400	25	12	8	584,9
9	10,0	6600	-----	6600	33	-----	4	270,0
10	10,0	7400	-----	7400	37	-----	4	258,0
11	10,0	5000	2200	7200	25	11	7	581,0
12	10,0	5000	2400	7400	25	12	8	542,5
13	10,0	7020	-----	7020	39	-----	8	251,6
14	10,0	5000	2200	7200	25	11	9	573,6
15	10,0	7400	-----	7400	37	-----	4	328,9
16	10,0	7000	-----	7000	35	-----	5	290,0
17	6,0	6660	-----	6660	37	-----	4	260,2
18	6,0	5000	2200	7200	25	11	8	605,5
19	10,0	7200	-----	7200	36	-----	5	368,6
20	10,0	7020	-----	7020	39	-----	4	238,0

O caso 9 foi tratado com a técnica convencional (2D-RT), os casos 4, 15 e 19 foram tratados com a técnica de IMRT, e os demais foram tratados com a técnica 3D-CRT. A escolha da técnica de tratamento foi feita pelo médico radioterapeuta, e limita-se às aprovações do plano de saúde do paciente conveniado.

Vale ressaltar que os pacientes indicados para tratamento em duas fases são aqueles que trataram primeiramente próstata mais vesícula seminal com 5.000 cGy e, após atingido essa dose, tratou-se apenas a próstata com 2.200 cGy ou 2.400 cGy. Já os pacientes indicados para tratamento de fase única, a dose prescrita é inteiramente administrada apenas no volume prostático.

Percebe-se que a dose total prescrita variou entre 6.600 cGy e 7.400 cGy. A escolha da dose de radiação é feita pelo médico radioterapeuta e é influenciada principalmente pelas condições clínicas do paciente e estadiamento da doença, o que também interfere na quantidade de sessões de radioterapia, as quais variaram entre 33 a 39 sessões, procurando-se não se afastar muito da dose diária de 180 a 200 cGy, que é o fracionamento “tradicional” utilizado em radioterapia externa.

A escolha da energia se faz em função da profundidade do tumor, procurando aquela que proporcione a melhor distribuição de dose no volume de tratamento, onde se deve conseguir a melhor cobertura de dose no PTV e a menor dose nos órgãos de risco atingidos pelos feixes de radiação. Nos casos analisados, 80% foram tratados com a energia de 10 MV.

Durante o acompanhamento da rotina dos planejamentos, verificou-se que alguns pacientes, não constantes na Tabela 3, foram tratados com a técnica de 2D-RT (convencional), nestes casos, a dose total prescrita foi de 6600 cGy, com 33 sessões diárias de 200 cGy cada.

A Tabela 4 faz uma comparação entre as técnicas de tratamento 3D-CRT e IMRT, considerando-se a quantidade total de UM e números de campos usados nos planejamentos, assim como os valores dos índices de conformidade e homogeneidade e a dose recebida por 95% do volume do PTV. Está ilustrada também a quantidade de segmentos que a técnica de IMRT utilizou no processo de otimização da distribuição de dose.

Tabela 4 – Comparação entre as técnicas 3D-CRT e de IMRT

Caso	3D-CRT					IMRT					SG
	UM	CP	IC	IH	95%	UM	CP	IC	IH	95%	
1	557,0	8	0,632	0,078	7150	725,0	10	0,615	0,168	6790	78
2	574,4	8	0,597	0,042	7080	706,5	10	0,936	0,042	7180	65
3	258,1	4	0,296	0,064	6760	304,5	7	0,837	0,027	6980	42
4	564,4	10	0,458	0,210	6570	1353,1	11	0,959	0,119	7240	114
5	282,7	5	0,330	0,234	6140	480,8	7	0,644	0,252	6180	79
6	234,7	8	0,686	0,141	6260	576,5	6	0,991	0,105	6760	146
7	266,5	8	0,138	0,227	5750	497,2	7	0,629	0,246	6180	77
8	584,9	8	0,178	0,057	7120	822,6	10	0,708	0,165	6790	86
9	280,0	4	0,441	0,053	6390	494,9	7	0,893	0,111	6470	100
10	258,0	4	0,264	0,102	6980	329,7	4	0,823	0,135	7130	36
11	581,0	7	0,954	0,036	7200	676,6	10	0,957	0,041	7210	69
12	542,5	8	0,730	0,050	7250	682,9	10	0,890	0,057	7280	78
13	251,6	8	0,456	0,153	6470	391,9	6	0,685	0,177	6380	93
14	573,6	9	0,557	0,109	6940	871,3	10	0,578	0,230	6270	57
15	299,2	4	0,442	0,043	7210	328,9	4	0,949	0,050	7400	18
16	290,0	5	0,968	0,042	7030	405,0	7	0,910	0,078	6900	87
17	260,2	4	0,550	0,033	6550	397,8	5	0,976	0,052	6700	44
18	605,5	8	0,490	0,057	7010	1047,1	10	0,687	0,119	6800	69
19	280,4	5	0,362	0,187	6540	368,6	5	0,947	0,070	7190	46
20	238,0	4	0,654	0,052	6870	310,0	7	0,735	0,063	6830	91
<b>MD</b>	389,1	6,5	0,509	0,099	6763,5	588,5	7,7	0,817	0,115	6833,0	73,8
<b>DP</b>	151,2	2,0	0,219	0,067	403,3	269,9	2,2	0,138	0,069	369,2	28,5
<b>TD</b>	443,1	7,6	0,429	0,126	6654,9	707,1	8,9	0,799	0,142	6790,3	86,5

UM = Unidades monitoras usadas no planejamento.

CP = Número de campos usados no planejamento.

IC = Índice de conformidade atingido para o PTV total (fase final do tratamento).

IH = Índice de homogeneidade atingido para o PTV total (fase final do tratamento).

95% = Dose de radiação em cGy que cobriu 95% do volume do PTV planejado.

SG = Número total de segmentos dos campos usados na otimização por IMRT.

MD = Média aritmética dos valores.

DP = Desvio padrão dos valores.

TD = Tendência estatística dos valores.

A quantidade de UM aplicada representa a intensidade de radiação direcionada ao alvo, e variaram de 234,7 a 605,5 para a técnica de 3D-CRT e de 304,5 a 1.353,1 para a técnica de IMRT. O cálculo das UM dependem de vários fatores, tais como da energia e fator de calibração do feixe, dose prescrita para cada campo de

radiação, além de fatores geométricos, dimensões e densidades de atenuação dos tecidos atravessados pelos campos de tratamento. O algoritmo de cálculo usado pelo TPS também poderá alterar levemente o valor da UM.

O número de campos de radiação planejados para cada caso clínico é definido pelo físico médico em função da necessidade de se conseguir uma melhor distribuição de dose de radiação no volume de tratamento. Para os 20 casos clínicos analisados, o mínimo de campos usados foi de 4 e o máximo de 10, para 3D-CRT e de 4 a 11 para IMRT.

Verifica-se que a técnica de IMRT aumenta em cerca de 1,51 vezes a quantidade de UM quando comparada com a técnica de 3D-CRT, e em 1,19 vezes a quantidade de campos de radiação. Logo, quanto maior o número de campos e quantidade de UM, maior o tempo de uso do feixe de radiação, e, portanto, mais demorado fica a sessão de radioterapia, e maior o desgaste dos dispositivos de produção e aceleração dos elétrons e produção dos fótons de raios X.

É importante salientar que a técnica de IMRT aumenta a quantidade de UMs para compensar as dimensões diminutas dos subcampos gerados durante a segmentação e, também, devido ao aumento da radiação espalhada pelo sistema MLC.

Para os cálculos feitos com a técnica 3D-CRT, o menor valor de IC (0,138) se deu para o caso 7, e o máximo (0,968) para o caso 16. Para o IH, os valores mínimos (0,033) e máximos (0,234) ocorreram para os casos 17 e 5, respectivamente. Para os cálculos feitos com a técnica de IMRT, o menor valor de IC (0,578) se deu para o caso 14, e o máximo (0,991) para o caso 6. Para o IH, os valores mínimos (0,027) e máximos (0,252) ocorreram para os casos 3 e 5, respectivamente.

A técnica de IMRT apresentou-se mais efetiva para o tratamento de próstata dos 20 casos avaliados, uma vez que atingiu maior conformação da dose prescrita ao PTV (IC médio de 0,817) quando comparada a técnica de 3D-CRT (IC médio de 0,509). No entanto, a técnica de IMRT apresentou uma distribuição de dose mais heterogênea.

As Tabelas 5 a 24 apresentam, individualmente para os 20 casos clínicos estudados, os principais parâmetros analisados durante um planejamento computadorizado de radioterapia. O médico radioterapeuta, para aprovar o plano de tratamento feito pelo físico com o TPS, verifica se os principais órgãos de risco

atingidos pelos campos de radiação não estão recebendo dose de radiação acima dos limites preconizados. Além disto, é preciso analisar a melhor cobertura dos PTV's.

Tabela 5 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 1

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	176,72	158,91	64,17	228,47	183,57	183,97
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4044,0		366,0	236,0	42,0	47,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5106,0		5048,0	5082,0	3444,0	3456,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4987,0		3062,0	3017,0	2127,0	2094,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4290,0	6145,0	601,0	282,0	57,0	64,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7537,0	7537,0	7482,0	7511,0	4909,0	4942,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7262,0	7385,0	4532,0	4004,0	2983,0	2984,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4817,0		893,0	202,0	29,0	27,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5256,0		5216,0	5201,0	3205,0	2958,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5118,0		4130,0	3137,0	852,0	930,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	5140,0	5728,0	1041,0	236,0	48,0	49,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7867,0	7867,0	7496,0	7867,0	5281,0	4910,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7305,0	7407,0	4747,0	3950,0	1929,0	2221,0

CFE = Articulação coxo-femural esquerda.

CFD = Articulação coxo-femural direita

Volume (cc) = Volume do órgão em centímetros cúbicos.

Dmín F1 = Dose de radiação mínima que atingiu o órgão na fase 1 do tratamento.

Dmáx F1 = Dose de radiação máxima que atingiu o órgão na fase 1 do tratamento

Dmed F1 = Dose de radiação média que atingiu o órgão na fase 1 do tratamento.

Dmín F2; Dmáx F2 e Dmed F2 = idem para a fase final do tratamento.

Tabela 6 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 2

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	218,13	165,94	97,48	626,80	228,12	221,32
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4682,0		133,0	35,0	44,0	44,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5111,0		4993,0	5115,0	3324,0	3334,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5004,0		3153,0	1942,0	1844,0	1820,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4810,0	6741,0	181,0	39,0	57,0	58,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7354,0	7354,0	7179,0	7344,0	4657,0	4669,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	6962,0	7212,0	4287,0	2421,0	2544,0	2533,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4657,0		108,0	11,0	35,0	36,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5237,0		5137,0	5192,0	3106,0	3335,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5062,0		3109,0	1904,0	1894,0	1885,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	4767,0	6908,0	149,0	12,0	47,0	51,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7461,0	7461,0	7434,0	7434,0	4187,0	4598,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7015,0	7335,0	4173,0	2321,0	2650,0	2775,0

Tabela 7 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 3

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	276,14	55,20	184,52	187,21	193,54
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6332,0	121,0	189,0	84,0	86,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7121,0	6940,0	7119,0	4551,0	4669,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6962,0	3663,0	4380,0	3390,0	3406,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6717,0	96,0	133,0	43,0	44,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7195,0	7134,0	7155,0	4293,0	4088,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7063,0	4135,0	4513,0	2199,0	2107,0

Tabela 8 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 4

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	254,16	234,55	91,21	696,89	155,91	153,25
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4066,0		176,0	33,0	51,0	55,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5595,0		4889,0	5580,0	3692,0	3790,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4937,0		3018,0	1715,0	1978,0	1886,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4250,0	5950,0	228,0	41,0	74,0	78,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	8065,0	8067,0	7055,0	8040,0	5303,0	5460,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7075,0	7178,0	4243,0	2235,0	2857,0	2749,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4828,0		175,0	16,0	46,0	52,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5520,0		5353,0	5432,0	4139,0	4303,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5237,0		3574,0	1786,0	2280,0	2289,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	4992,0	6391,0	216,0	25,0	54,0	65,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	8165,0	8165,0	7916,0	7960,0	4889,0	5113,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7480,0	7576,0	4358,0	2277,0	2935,0	2597,0

Tabela 9 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 5

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	150,31	50,14	86,28	197,64	191,42
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5103,0	130,0	1212,0	19,0	22,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7541,0	7346,0	7437,0	4915,0	4944,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6972,0	3990,0	5732,0	1685,0	1982,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	5410,0	202,0	1922,0	22,0	23,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7802,0	7669,0	7779,0	4744,0	4770,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7205,0	4825,0	6341,0	1649,0	1778,0

Tabela 10 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 6

	<b>PTV66</b>	<b>PTV45</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	172,86	561,57	53,63	163,61	165,85	157,85
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4406,0	3507,0	375,0	3635,0	312,0	211,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7001,0	6952,0	6755,0	7001,0	5441,0	4974,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6659,0	5501,0	4199,0	6164,0	2756,0	2714,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6225,0	3575,0	217,0	3639,0	81,0	82,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7682,0	7581,0	7209,0	7334,0	5205,0	5248,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7054,0	4979,0	4489,0	6191,0	2754,0	2640,0

Neste caso 6, o paciente apresentava comprometimento da cadeia linfática, desta forma, o volume equivalente à PTV45 engloba a cadeia linfonodal envolvente à próstata. O PTV66 refere-se mais a área de indicação prostática.

Tabela 11 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 7

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	143,05	39,73	75,74	141,30	141,04
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5394,0	136,0	2348,0	72,0	68,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7274,0	7198,0	7251,0	3880,0	4337,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6705,0	4044,0	6188,0	2382,0	2881,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	5378,0	117,0	1207,0	57,0	57,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7711,0	7587,0	7607,0	5351,0	5172,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7162,0	3996,0	6210,0	2461,0	2428,0

Tabela 12 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 8

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	161,78	137,63	71,02	423,45	125,50	126,80
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4367,0		192,0	60,0	45,0	46,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5185,0		5107,0	5181,0	3365,0	3421,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5057,0		3429,0	2206,0	2094,0	2118,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4515,0	6364,0	235,0	72,0	62,0	64,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7464,0	7464,0	7364,0	7459,0	4861,0	4927,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7123,0	7309,0	4599,0	2835,0	3036,0	3059,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4754,0		242,0	44,0	41,0	40,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5207,0		5195,0	5156,0	3611,0	3454,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5081,0		3960,0	2499,0	1864,0	1931,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	4927,0	5975,0	296,0	56,0	55,0	57,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7969,0	7969,0	7627,0	7981,0	5450,0	5186,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7276,0	7448,0	4694,0	3282,0	2640,0	2671,0

Tabela 13 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 9

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	178,58	81,52	181,26	168,85	173,04
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5913,0	220,0	2085,0	75,0	72,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6665,0	6634,0	6657,0	4316,0	4276,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6562,0	4833,0	5195,0	2660,0	2506,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	5693,0	168,0	1763,0	59,0	57,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7182,0	7097,0	7127,0	4606,0	5104,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	6815,0	4530,0	5598,0	1756,0	1928,0

Tabela 14 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 10

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	174,43	78,45	552,74	138,67	130,13
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6153,0	250,0	56,0	78,0	101,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7588,0	7380,0	7572,0	4976,0	5480,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7299,0	4593,0	3129,0	2775,0	2958,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6332,0	351,0	53,0	85,0	199,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	8115,0	7802,0	8115,0	4771,0	4907,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7566,0	5041,0	3602,0	2655,0	3520,0

Tabela 15 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 11

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	155,24	132,00	55,87	465,67	173,00	169,76
<b>D mín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4702,0		91,0	30,0	42,0	45,0
<b>D máx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5170,0		5102,0	5136,0	3386,0	3314,0
<b>D med F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5075,0		2831,0	1835,0	2031,0	1994,0
<b>D mín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4965,0	6937,0	139,0	39,0	71,0	77,0
<b>D máx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7455,0	7455,0	7331,0	7386,0	4880,0	5231,0
<b>D med F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7199,0	7300,0	4040,0	2282,0	2824,0	2946,0
<b>D mín F1 (cGy) IMRT</b>	4763,0		79,0	11,0	27,0	30,0
<b>D máx F1 (cGy) IMRT</b>	5184,0		5156,0	5203,0	3227,0	3420,0
<b>D med F1 (cGy) IMRT</b>	5079,0		2869,0	1826,0	1684,0	1719,0
<b>D mín F2 (cGy) IMRT</b>	4916,0	6847,0	111,0	13,0	40,0	46,0
<b>D máx F2 (cGy) IMRT</b>	7500,0	7500,0	7399,0	7545,0	4734,0	4904,0
<b>D med F2 (cGy) IMRT</b>	7186,0	7356,0	3812,0	2294,0	2548,0	2529,0

Tabela 16 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 12

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	217,05	180,14	121,85	227,46	198,47	209,35
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4612,0		121,0	138,0	56,0	47,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5144,0		5097,0	5118,0	2992,0	3103,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5012,0		3343,0	3288,0	1856,0	1916,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4908,0	6928,0	184,0	179,0	85,0	72,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7565,0	7565,0	7519,0	7526,0	4357,0	4507,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7297,0	7416,0	4770,0	4512,0	2765,0	2841,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4663,0		113,0	100,0	52,0	41,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5183,0		5171,0	5151,0	3325,0	3396,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5079,0		3490,0	3564,0	1686,0	1984,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	4796,0	6806,0	164,0	125,0	75,0	64,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7612,0	7612,0	7594,0	7595,0	4984,0	5013,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7281,0	7481,0	4675,0	4617,0	2586,0	2958,0

Tabela 17 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 13

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>	<b>HÉRNIA</b>
<b>Volume (cc)</b>	156,62	62,78	104,10	163,92	167,91	153,51
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5600,0	120,0	1118,0	58,0	64,0	4,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7348,0	7317,0	7238,0	4628,0	4876,0	4154,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6961,0	3964,0	5737,0	2574,0	2761,0	908,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	5160,0	174,0	1106,0	53,0	64,0	2,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7530,0	7244,0	7530,0	5257,0	5219,0	4017,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7028,0	4127,0	6008,0	2359,0	2257,0	581,0

Tabela 18 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 14

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	309,08	256,49	79,72	304,40	207,06	210,03
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	3951,0		218,0	90,0	61,0	64,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5240,0		4837,0	5259,0	4380,0	4315,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4935,0		3012,0	2622,0	2963,0	2833,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4450,0	5796,0	325,0	126,0	72,0	77,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7617,0	7617,0	7123,0	7612,0	4934,0	4925,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7090,0	7254,0	4772,0	3572,0	3233,0	3089,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4748,0		289,0	72,0	26,0	29,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5187,0		5174,0	5146,0	3351,0	3298,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5057,0		4146,0	3052,0	1227,0	1214,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	5002,0	5319,0	358,0	84,0	39,0	43,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7850,0	7850,0	7149,0	7668,0	4863,0	4886,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	7019,0	7154,0	4615,0	3889,0	1941,0	1932,0

Tabela 19 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 15

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	180,80	107,15	503,21	196,09	189,17
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7052,0	318,0	56,0	89,0	70,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7523,0	7506,0	7330,0	4564,0	4565,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7371,0	4445,0	2167,0	2488,0	2227,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	7043,0	246,0	37,0	64,0	49,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7728,0	7636,0	7609,0	4581,0	4532,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7561,0	4361,0	2070,0	2507,0	2267,0

Tabela 20 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 16

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	126,41	59,07	186,70	168,31	172,23
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6727,0	183,0	836,0	100,0	91,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7285,0	7184,0	7285,0	5171,0	4861,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7171,0	4592,0	5081,0	3164,0	3261,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6462,0	120,0	285,0	63,0	64,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7471,0	7352,0	7364,0	5447,0	5356,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7160,0	4004,0	4895,0	1921,0	2072,0

Tabela 21 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 17

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	143,26	55,90	417,56	159,36	153,36
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6353,0	154,0	63,0	47,0	51,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6723,0	6710,0	6718,0	5355,0	4843,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6652,0	4185,0	2787,0	2608,0	2560,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6330,0	153,0	29,0	31,0	36,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7053,0	7003,0	7035,0	5444,0	5373,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	6851,0	4116,0	2842,0	2536,0	2374,0

Tabela 22 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 18

	<b>PTV1</b>	<b>PTV2</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	185,30	140,58	53,03	645,89	180,49	179,72
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4257,0		401,0	65,0	65,0	71,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	5080,0		4984,0	5078,0	3840,0	3675,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	4980,0		3332,0	2182,0	2104,0	2235,0
<b>Dmín F2 (cGy) 3D-CRT</b>	4530,0	6329,0	547,0	76,0	87,0	93,0
<b>Dmáx F2 (cGy) 3D-CRT</b>	7348,0	7348,0	7156,0	7342,0	5336,0	5100,0
<b>Dmed F2 (cGy) 3D-CRT</b>	6926,0	7186,0	4815,0	2721,0	2935,0	3082,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	4801,0		409,0	41,0	46,0	48,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	5310,0		5238,0	5234,0	3188,0	3529,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	5103,0		4155,0	2458,0	1901,0	1782,0
<b>Dmín F2 (cGy) IMRT</b>	4868,0	6116,0	507,0	47,0	74,0	75,0
<b>Dmáx F2 (cGy) IMRT</b>	7610,0	7599,0	7013,0	7603,0	5034,0	5483,0
<b>Dmed F2 (cGy) IMRT</b>	6946,0	7247,0	4764,0	2964,0	3193,0	2942,0

Tabela 23 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 19

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	173,18	52,52	357,59	176,81	172,19
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6190,0	301,0	161,0	51,0	52,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7824,0	6995,0	7819,0	4450,0	4413,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7082,0	4601,0	4552,0	2416,0	2232,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6693,0	276,0	120,0	42,0	43,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7663,0	7554,0	7657,0	4502,0	4710,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7422,0	4642,0	4612,0	2958,0	2654,0

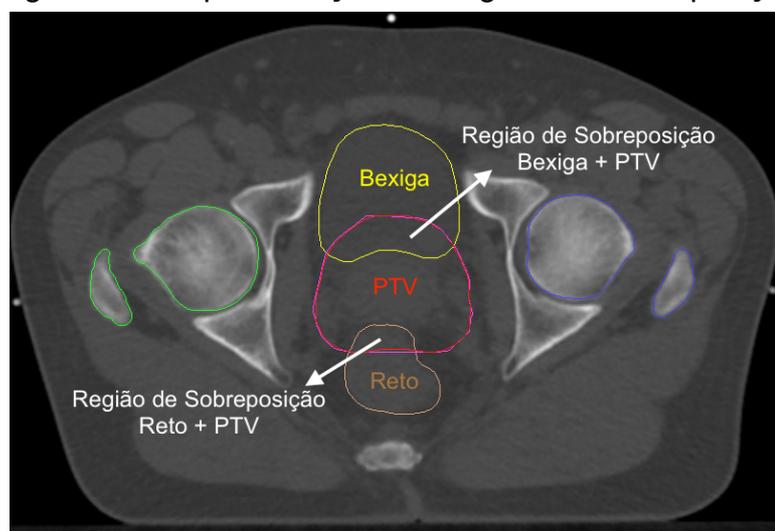
Tabela 24 - Dose em PTV's e OAR's - Caso Clínico 20

	<b>PTV</b>	<b>RETO</b>	<b>BEXIGA</b>	<b>CFE</b>	<b>CFD</b>
<b>Volume (cc)</b>	200,44	112,11	449,00	155,98	154,34
<b>Dmín F1 (cGy) 3D-CRT</b>	6110,0	172,0	88,0	112,0	97,0
<b>Dmáx F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7134,0	7086,0	7132,0	4254,0	4456,0
<b>Dmed F1 (cGy) 3D-CRT</b>	7021,0	4259,0	3427,0	2881,0	2634,0
<b>Dmín F1 (cGy) IMRT</b>	6459,0	141,0	59,0	74,0	71,0
<b>Dmáx F1 (cGy) IMRT</b>	7247,0	7222,0	7247,0	5481,0	5373,0
<b>Dmed F1 (cGy) IMRT</b>	7066,0	4427,0	3399,0	2539,0	2609,0

Quando utilizada a técnica de IMRT, na maioria dos casos, nota-se um aumento da dose média recebida, principalmente, pela bexiga e o reto. Tal fato se justifica por existir uma região de sobreposição entre essas estruturas e o PTV (Figura 11). Uma vez que a técnica de IMRT consegue aumentar a dose dentro do PTV, essas

regiões de sobreposição acabam recebendo maior dose e, conseqüentemente, aumentando a dose recebida pelo reto e a bexiga. É importante destacar que apesar desse aumento nenhuma das restrições de dose foram violadas.

Figura 11 - Representação das regiões de sobreposição



Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 25 apresenta a dispersão estatística dos parâmetros de planejamento analisados (volumes do PTV, do reto e da bexiga, índices IC e IH e a dose de cobertura do PTV, calculados com as técnicas de 3D-CRT e IMRT).

Tabela 25 - Valores médios dos parâmetros analisados nos 20 casos clínicos

	Volume (cm <sup>3</sup> )			Técnica 3D-CRT			Técnica IMRT		
	PTV	Reto	Bexiga	I.C.	I.H.	D <sub>95%</sub>	I.C.	I.H.	D <sub>95%</sub>
<b>Média</b>	174,12	72,13	344,07	0,509	0,099	6763,5	0,817	0,115	6833,0
<b>DP</b>	39,52	22,64	191,82	0,219	0,067	403,27	0,138	0,069	369,18
<b>CV (%)</b>	22,70	31,39	55,75	42,98	67,85	5,96	16,86	59,77	5,40

Média = média aritmética dos valores.

DP = Desvio padrão dos valores.

CV = Coeficiente de variação dos parâmetros analisados.

D<sub>95%</sub> = Dose de radiação calculada pelo TPS, que cobre 95% do volume do PTV.

Pela definição, quando o Coeficiente de Variação (CV) for menor ou igual a 15%, a amostra de dados apresenta baixa dispersão, podendo considerá-la como homogênea. Quando o CV for maior do que 30%, os dados estão com alta dispersão e a amostra é considerada heterogênea. Entre 15% e 30%, os dados apresentam média dispersão.

Para o caso específico do volume prostático, o CV = 22,70% aponta que os dados de contorno anatômico do paciente possuem média dispersão. Já os índices IC e IH para a técnica de 3D-CRT apresentaram alta dispersão, enquanto que, para a técnica de IMRT, o IC apresentou média dispersão e o IH alta dispersão. Por outro lado, a dose em 95% do PTV apresentou baixa dispersão para ambas as técnicas.

O coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) foi utilizado para verificar o grau de relação linear entre as variáveis IC, IH,  $D_{95\%}$  e volume do PTV. Este coeficiente varia de -1 a 1, no qual o sinal indica a direção positiva ou negativa da relação e o valor sugere a força da relação entre as variáveis. Sendo assim, uma relação linear perfeita é aquela em que  $r$  é igual a -1 ou 1. Para  $r$  igual a 0 (zero), não existe relação linear. Neste estudo, também foi considerado que para valores de  $r$  entre 0,00 e 0,19 existe uma correlação bem fraca; correlação fraca para valores entre 0,20 e 0,39; correlação moderada para valores entre 0,40 e 0,69; correlação forte para valores entre 0,70 e 0,89; e correção muito forte para valores entre 0,90 e 1,00.

Para analisar a diferença estatística entre os dados, utilizou-se o valor-p com valor de corte igual à 0,05. O critério de análise adotado foi que: para valores de  $p > 0,05$ , não existe diferença estatisticamente significativa entre os dados; e o contrário se pode adotar para valores de  $p \geq 0,05$ .

A Tabela 26 apresenta os valores de  $r$  e valor-p encontrados para as variáveis IC, IH e  $D_{95\%}$  em relação ao volume do PTV para as técnicas 3D-CRT e IMRT.

Tabela 26 - Análise da correlação entre IC, IH e  $D_{95\%}$  com volume do PTV

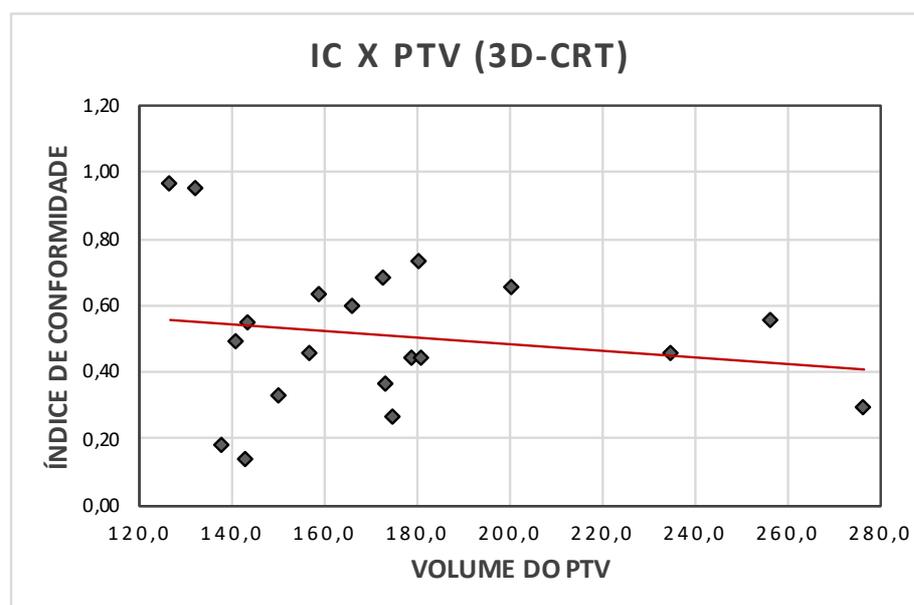
	Técnica 3D-CRT			Técnica de IMRT		
	IC x PTV	IH x PTV	$D_{95\%}$ x PTV	IC x PTV	IH x PTV	$D_{95\%}$ x PTV
<b>r</b>	-0,183	0,089	0,024	-0,022	-0,094	0,093
<b>valor-p</b>	0,440	0,708	0,920	0,926	0,693	0,697

Através da Tabela 26, nota-se que existe uma correlação linear bem fraca e negativa entre as variáveis IC e volume do PTV para as técnicas 3D-CRT e IMRT. De maneira oposta, a dose em 95% do PTV apresentou uma correlação bem fraca e positiva com o volume do PTV para ambas as técnicas. No entanto, IH apresentou correlação bem fraca com o volume do PTV, porém positiva para a técnica 3D-CRT e negativa para a técnica de IMRT.

A partir dos resultados obtidos para o valor-p, não é possível afirmar que exista diferença estatisticamente significativa entre todos os dados analisados na Tabela 26 para os casos específicos deste estudo.

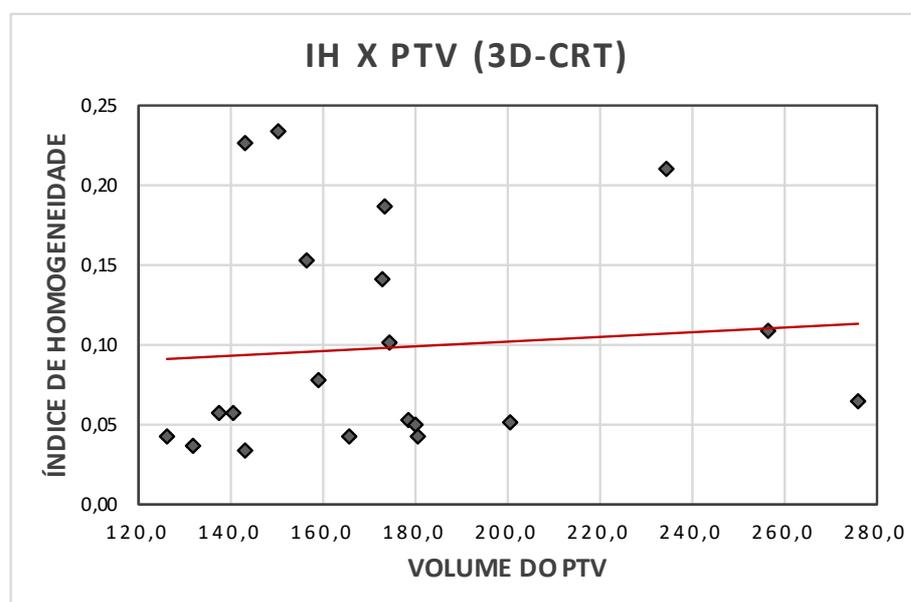
As Figuras 12 a 14 apresentam os gráficos de interpretação da variação dos índices IC e IH e da dose de cobertura de 95% do PTV em função do volume do PTV para os planejamentos com a técnica 3D-CRT.

Figura 12 - IC em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT



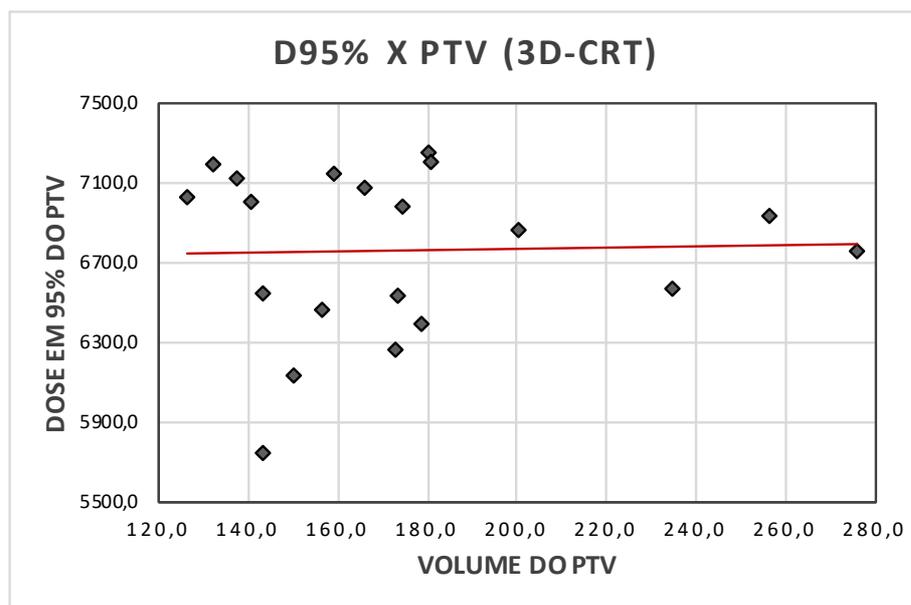
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 13 - IH em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 14 -  $D_{95\%}$  em função do volume do PTV para a técnica 3D-CRT

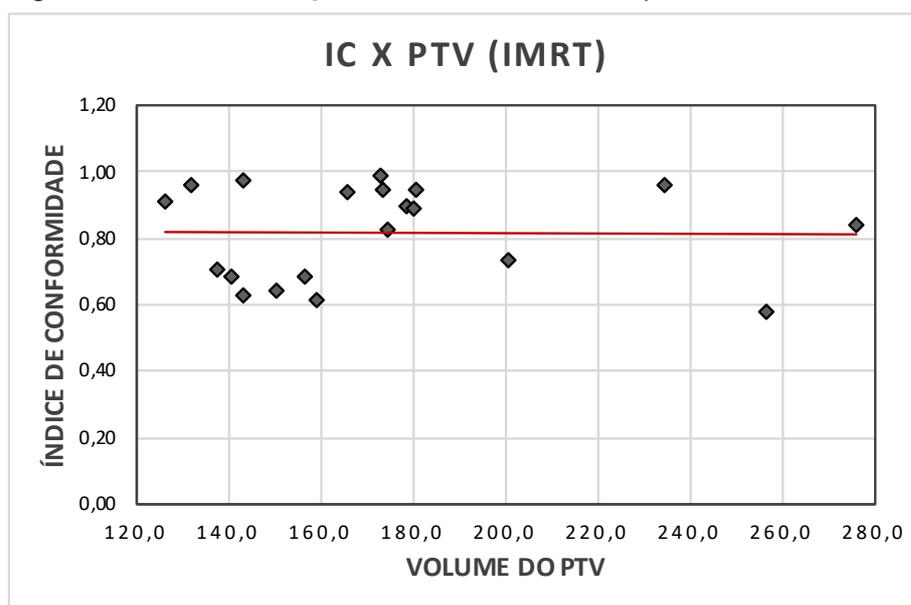


Fonte: Elaborado pela autora.

Espera-se que, quanto mais forte a correlação entre as variáveis, mais próximos os pontos ficam da linha de tendência e que esta seja crescente para valores de  $r$  positivo e decrescente para valores de  $r$  negativo.

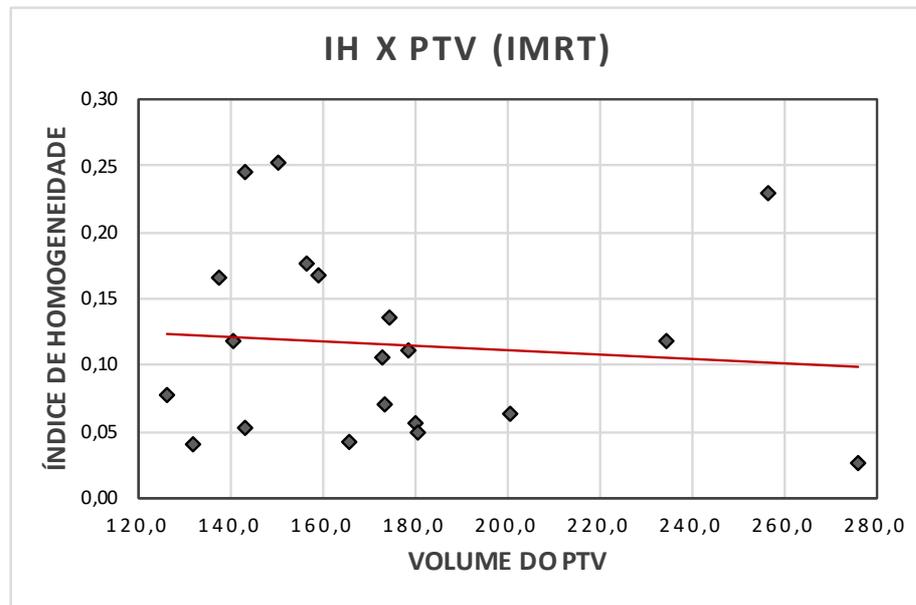
As Figuras 15 a 17 apresentam os gráficos de interpretação da variação dos índices IC e IH e da dose de cobertura de 95% do volume do PTV em função do volume do PTV para os planejamentos com a técnica de IMRT.

Figura 15 - IC em função do volume do PTV para a técnica IMRT

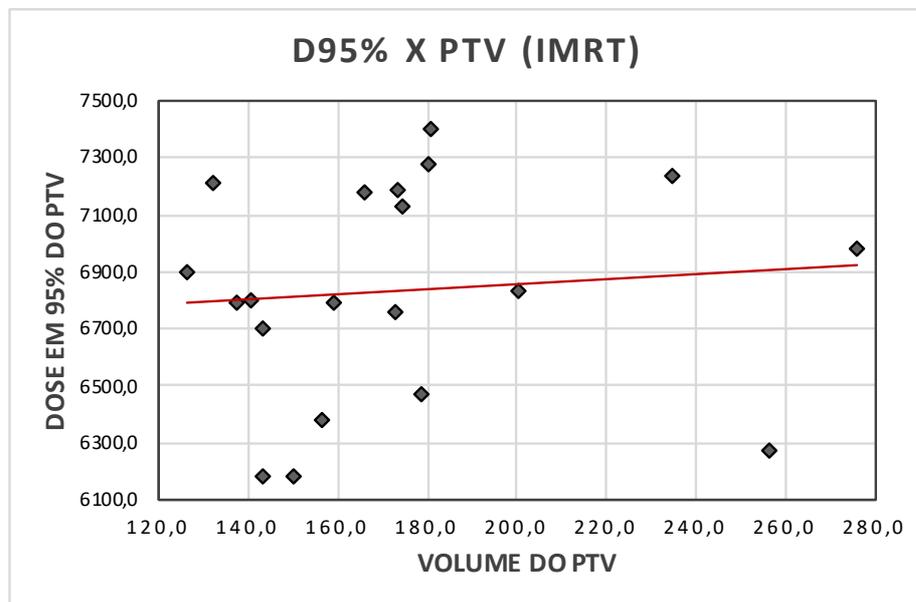


Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 16 - IH em função do volume do PTV para a técnica IMRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 17 - D<sub>95%</sub> em função do volume do PTV para a técnica IMRT

Fonte: Elaborado pela autora.

A Tabela 27 apresenta os valores de  $r$  e valor- $p$  encontrados para os índices IC e IH em função da dose em 95% do volume do PTV para as técnicas 3D-CRT e IMRT.

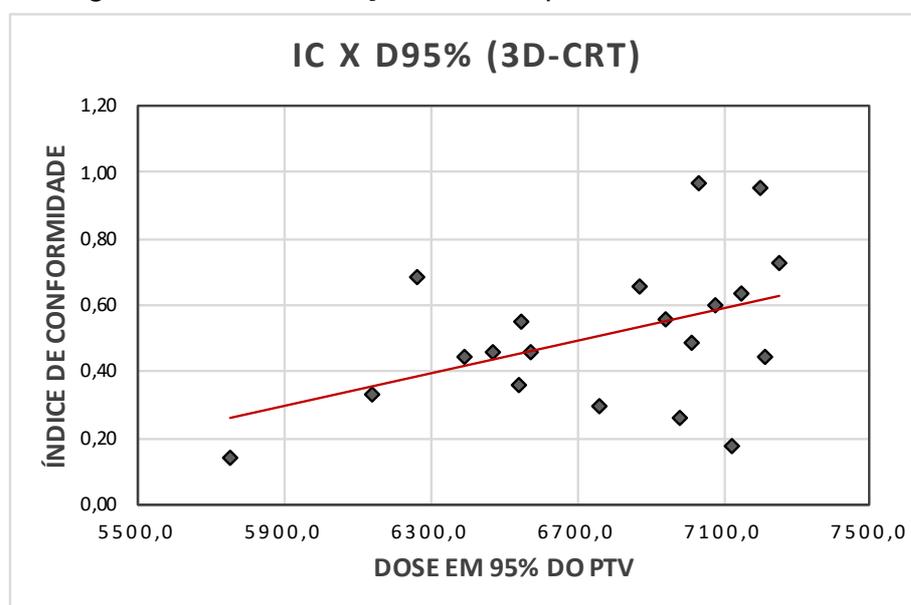
Tabela 27 - Análise da correlação entre IC e IH em relação à  $D_{95\%}$ 

	Técnica 3D-CRT		Técnica de IMRT	
	IC x $D_{95\%}$	IH x $D_{95\%}$	IC x $D_{95\%}$	IH x $D_{95\%}$
<b>r</b>	0,449	-0,754	0,691	-0,789
<b>valor-p</b>	0,047	0,000	0,001	0,000

Nota-se que, tanto para a técnica 3D-CRT como para a técnica de IMRT, o IC apresentou uma correlação moderada e positiva com a dose em 95% do PTV, para os casos analisados neste trabalho. No entanto, o IH e a  $D_{95\%}$  apresentaram correlação forte e negativa, para ambas as técnicas.

Existe diferença estatisticamente significativa entre os valores analisados na Tabela 27.

As Figuras 18 a 21 mostram os gráficos de interpretação da variação dos índices IC e IH em função da dose em 95% do volume do PTV para as técnicas 3D-CRT e IMRT.

Figura 18 - IC em função da  $D_{95\%}$  para a técnica 3D-CRT

Fonte: Elaborado pela autora.

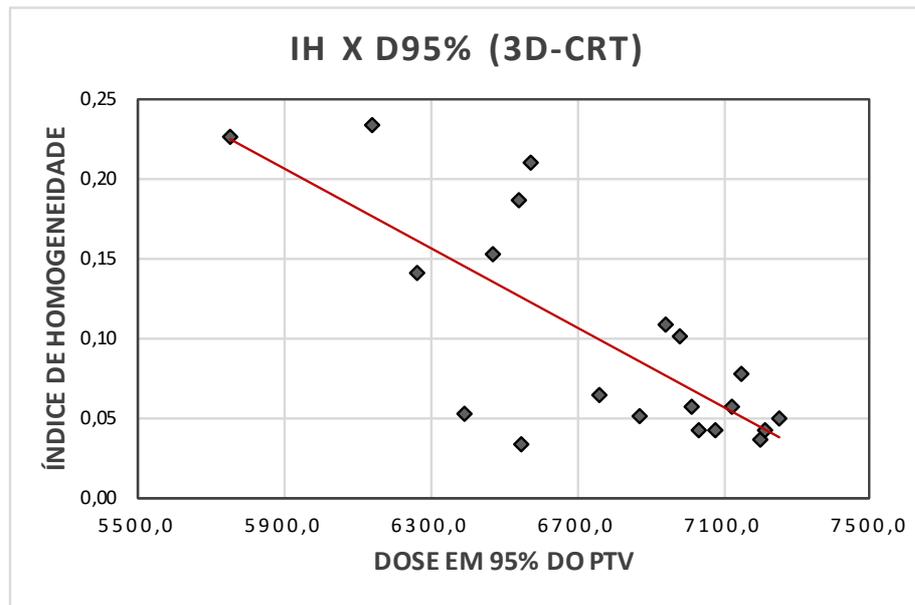
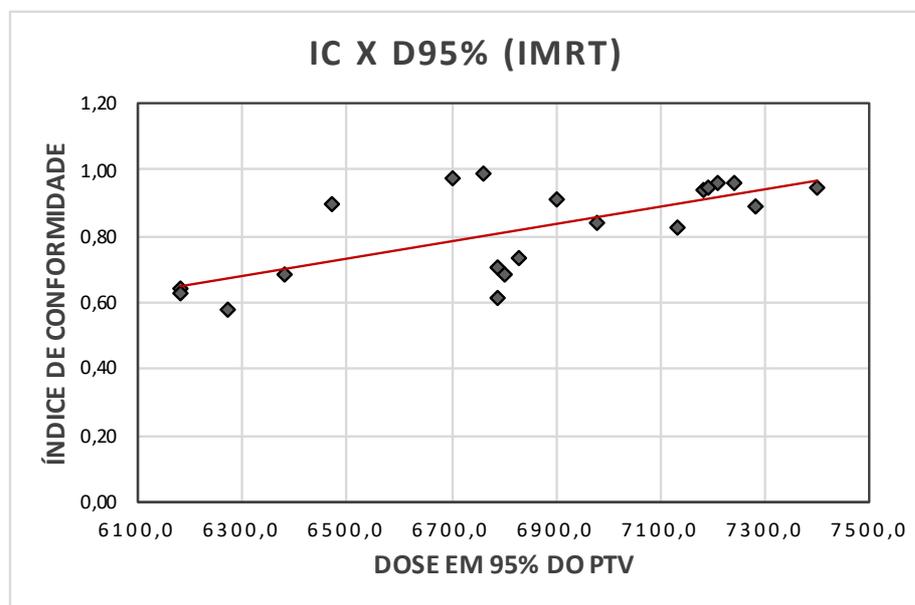
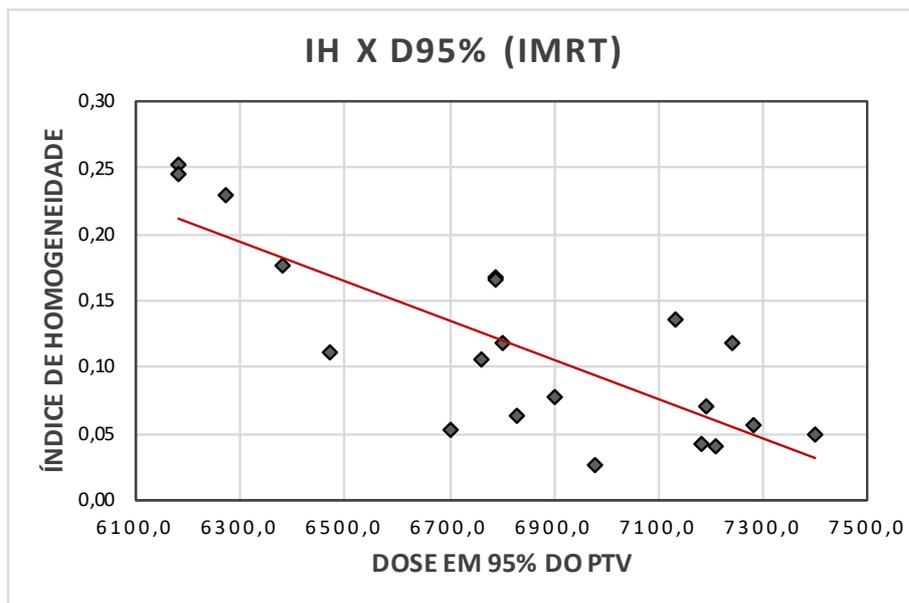
Figura 19 - IH em função da  $D_{95\%}$  para a técnica 3D-CRTFigura 20 - IC em função da  $D_{95\%}$  para a técnica IMRT

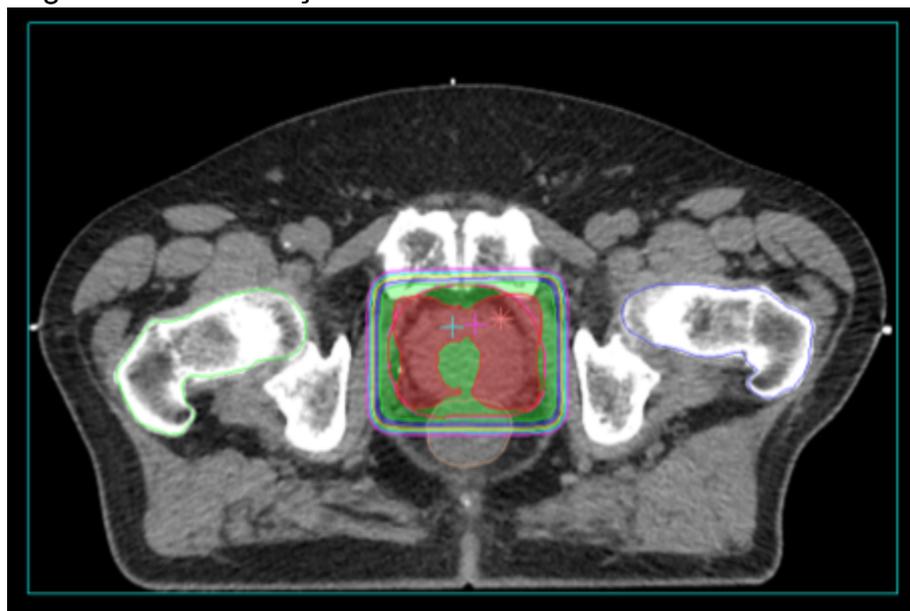
Figura 21 – IH em função da  $D_{95\%}$  para a técnica IMRT



Fonte: Elaborado pela autora.

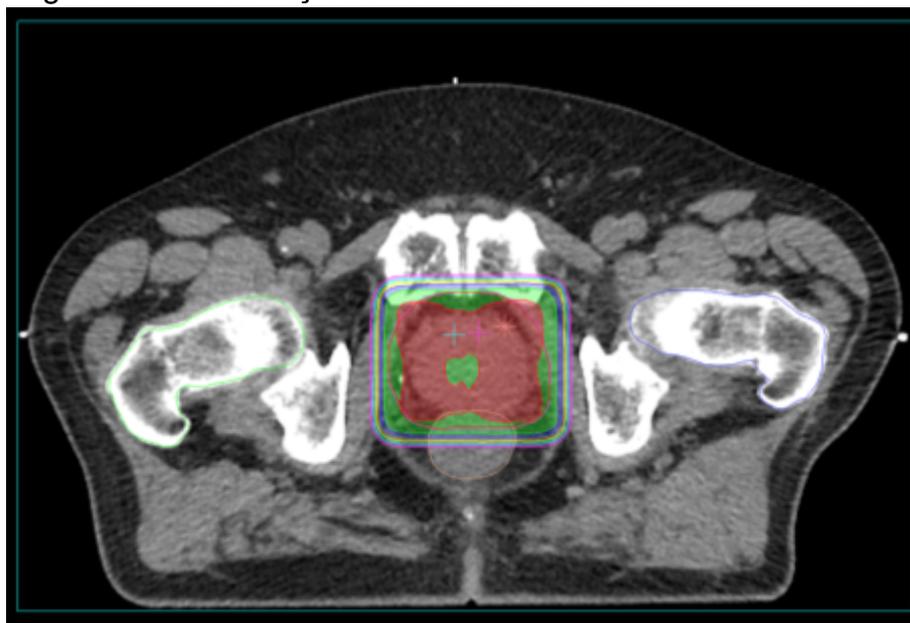
As Figuras 22 e 23 ilustram a distribuição de dose no volume de tratamento para o caso 1, calculada com a técnica de 3D-CRT, respectivamente na fase 1 e na fase 2 do tratamento.

Figura 22 - Distribuição dose na fase 1 do caso 1 com 3D-CRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 23 - Distribuição dose na fase 2 do caso 1 com 3D-CRT

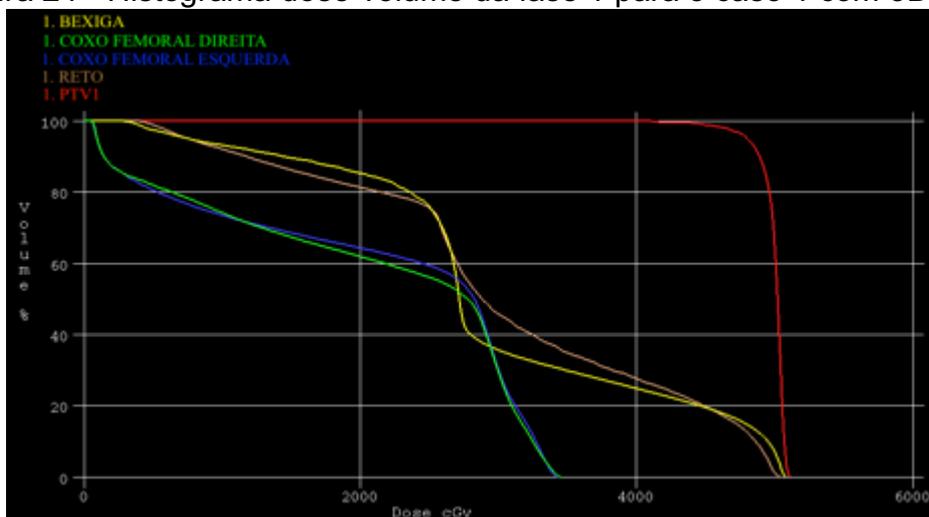


Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 23, pode-se verificar que a 2ª fase do tratamento, além de complementar a dose prescrita, também proporcionou uma distribuição mais simétrica em torno do PTV. A Tabela 5 reforça esta informação apontando que a dose média no PTV1 passou de 4.987 cGy na fase 1 para 7.262 na fase 2, ou seja, na fase 2, boa parte do PTV1 é reirradiada.

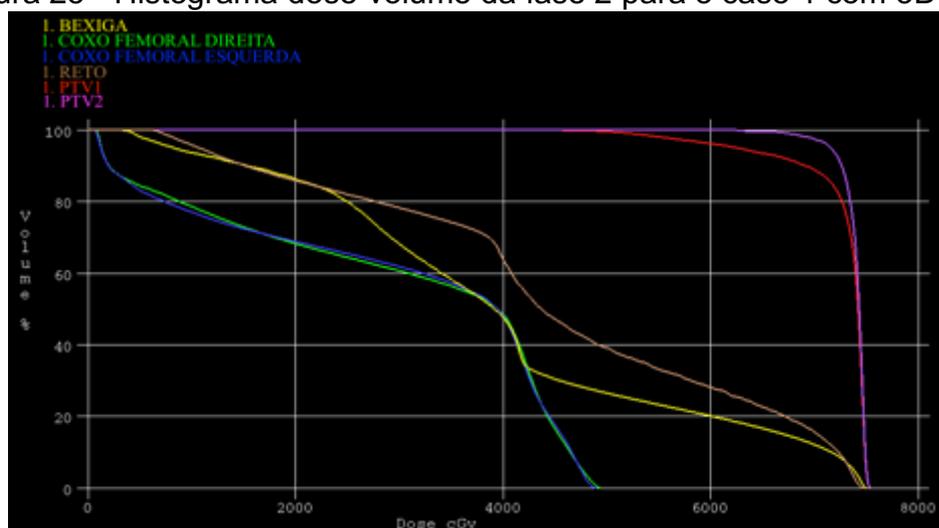
As Figuras 24 e 25 apresentam as imagens dos histogramas dose-volume (DVH) para o caso 1, calculada com a técnica de 3D-CRT, para as duas fases de tratamento respectivamente.

Figura 24 - Histograma dose-volume da fase 1 para o caso 1 com 3D-CRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 25 - Histograma dose-volume da fase 2 para o caso 1 com 3D-CRT

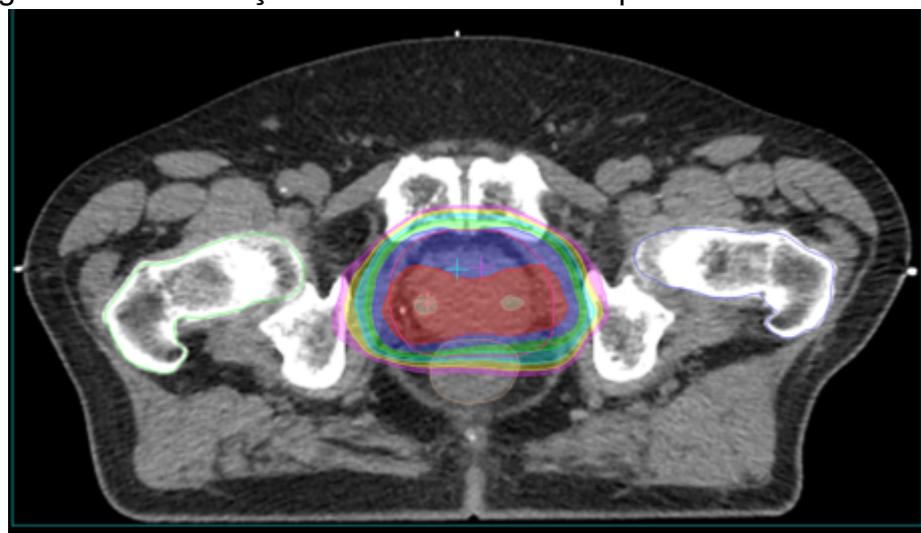


Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 24, percebe-se que os DVH's do reto e da bexiga apresentam comportamento similar na fase 1, onde 60% do volume deles estão recebendo dose de radiação em torno de 2.600 cGy. No entanto, na 2ª fase do tratamento (Figura 25), o reto passa a receber mais dose (60% do reto = 4.100 cGy) do que a bexiga (60% = 3.400 cGy), neste caso, a bexiga possui um volume 3,56 vezes maior que o volume do reto.

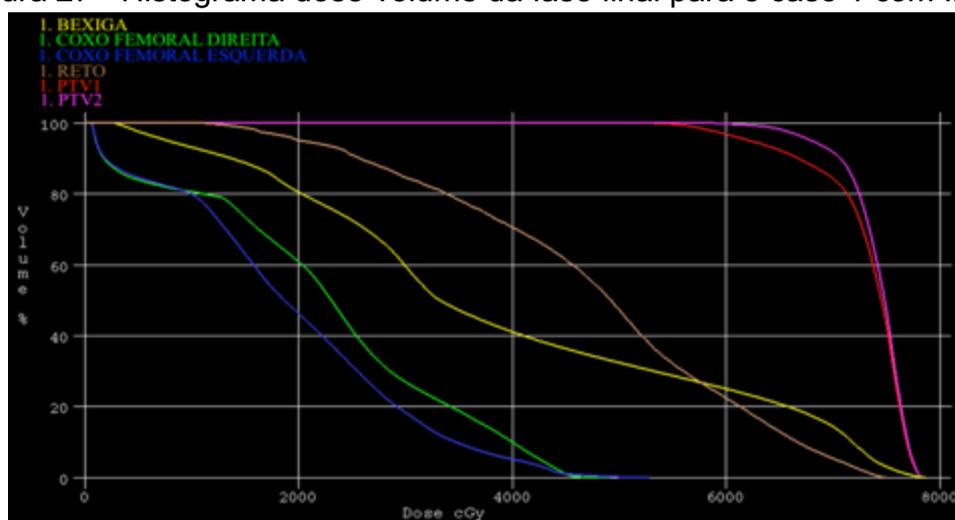
As Figuras 26 e 27 ilustram, respectivamente, a distribuição de dose no volume de tratamento e o DVH para o caso 1, calculados com a técnica de IMRT, considerando todas as fases do tratamento.

Figura 26 - Distribuição de dose da fase final para o caso 1 com IMRT



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 27 - Histograma dose-volume da fase final para o caso 1 com IMRT



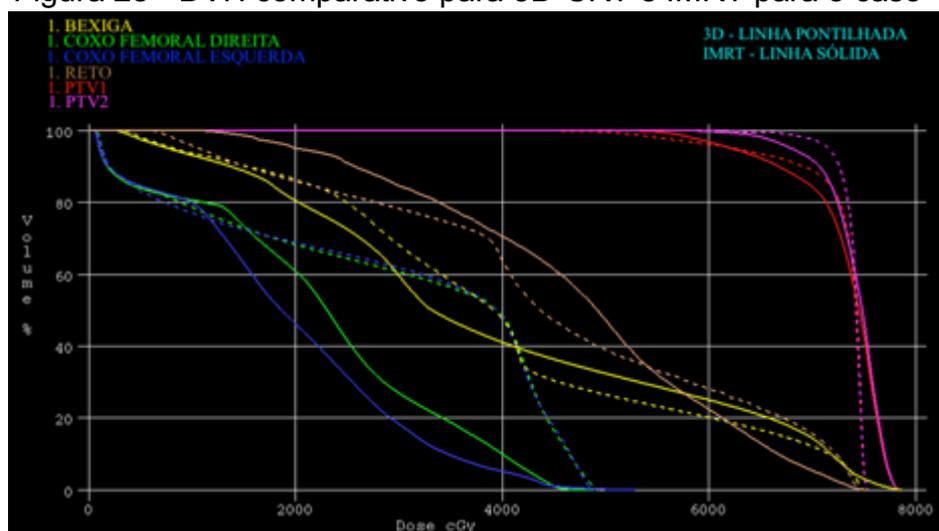
Fonte: Elaborado pela autora.

As Figuras 23 e 26, juntamente com a Tabela 5, mostram que o planejamento com a técnica 3D-CRT aumenta a dose mínima e produz menor valor de dose máxima de cobertura da curva de isodose de 95% do PTV2. Este fato tende a indicar a técnica 3D-CRT para tratamento deste caso 1 específico. Em relação aos órgãos de risco, a IMRT só mostra benefício na redução da dose das articulações coxo-femural.

Os gráficos de DVH das Figuras 25 e 27 apontam que, em termos de razão volumétrica do órgão de risco (% de volume), a técnica de IMRT reduz a dose na bexiga e aumenta a dose no reto, quando comparada com a 3D-CRT.

Na Figura 28, pode-se comparar a distribuição de dose (DVH) no volume de tratamento calculada com a técnica 3D-CRT (linha pontilhada) e com a técnica de IMRT (linha sólida). Novamente, pode-se verificar que o planejamento com IMRT proporciona melhor proteção, em termos de razão volumétrica, para as articulações coxo-femural em todo o volume dela.

Figura 28 - DVH comparativo para 3D-CRT e IMRT para o caso 1



Fonte: Elaborado pela autora.

As curvas da Figura 28 mostram ainda que o ponto de inversão entre IMRT e 3D-CRT ocorre em torno da dose de 5.200 cGy (38% do volume) para o reto, a partir da qual a IMRT resultará em dose maior do que a 3D-CRT. Na bexiga, a inversão ocorre em torno de 4.050 cGy (40% do volume), a partir deste ponto a técnica de IMRT reduz a dose na bexiga em relação à 3D-CRT.

## 5.2 Análise dos custos operacionais e repasses financeiros dos procedimentos

### 5.2.1 Valores de repasses financeiros dos procedimentos

Os valores dos repasses financeiros dos procedimentos de radioterapia em tumores de próstata dependem da técnica empregada e do sistema de saúde responsável pelo paciente.

O Sistema Único de Saúde (SUS) autoriza apenas a utilização da radioterapia convencional (2D-RT) para tratamentos com EBRT, com exceção dos casos de adenocarcinoma de próstata em estágio I ou II e de tumor cerebral, no qual o uso da radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) é permitido (BRASIL, 2008b). O custo de um tratamento de EBRT depende do equipamento de megavoltagem, do número de campos de radiação, do tipo de planejamento e da quantidade de blocos de colimação, “*check-films*” e acessórios utilizados. Os valores dos repasses financeiros feitos pelo SUS para procedimentos de EBRT em tumores de próstata estão indicados na Tabela 28.

Tabela 28 - Procedimentos de radioterapia em próstata pagos pelo SUS

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Valor (R\$)</b>
03.04.01.008-1	<i>Check-Film</i> – por mês	30,00
03.04.01.009-0	Cobaltoterapia – por campo	30,00
03.04.01.018-9	Planejamento complexo – por tratamento	120,00
03.04.01.020-0	Planejamento simples – por tratamento	60,00
03.04.01.028-6	Radioterapia com acelerador linear só de fótons – por campo	30,00
03.04.01.029-4	Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons – por campo	35,00
03.04.01.030-8	Bloco de colimação personalizado – por bloco	52,00
03.04.01.031-6	Planejamento para radioterapia conformacional tridimensional – por tratamento	480,00

Fonte: Adaptado de BRASIL (2010).

Para o tratamento do câncer de próstata, o SUS limita o uso de no máximo 144 campos de radiação, que são divididos em 36 sessões de 4 campos cada (BRASIL, 2008b). O valor de repasse por campo de radiação feito em equipamento do tipo acelerador linear de fótons e elétrons é de R\$ 35,00 (BRASIL, 2010), o que representa um valor de repasse de  $144 \times R\$ 35,00 = R\$ 5.040,00$ . Agrega-se a este valor os repasses referentes aos procedimentos secundários de radioterapia convencional, que são: um planejamento complexo (com simulador), 4 blocos de colimação e 2 “*check-films*”. Desta forma, um tratamento 2D-RT de próstata gera um repasse de cerca de R\$ 5.428,00. Logo, para a realização da técnica 3D-CRT, ao valor de R\$ 5.040,00 incorpora-se os valores referentes a 1 planejamento para radioterapia conformacional tridimensional, 4 blocos de colimação e 2 “*check-films*”, gerando um total de R\$ 5.788,00.

A Associação Médica Brasileira (AMB) recomenda a aplicação da Tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) para se determinar os repasses dos procedimentos médicos em geral. A CBHPM utiliza parâmetros tais como o custo operacional (CO) do procedimento, a unidade de custo operacional (UCO) e o valor do porte do procedimento, o qual valoriza o grau de complexidade dos procedimentos (AMB, 2016). Os procedimentos de radioterapia em tumores da próstata estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29 - Procedimentos indicados pela CBHPM para radioterapia em próstata

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Porte</b>	<b>CO</b>	<b>Valor (R\$)</b>
4.12.03.05-4	Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) – por tratamento	14C	1476,21	33.078,18
4.12.03.06-2	Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) com acelerador linear – por tratamento	14C	1067,130	25.158,39
4.12.03.07-0	Radioterapia Convencional com acelerador linear com fótons e elétrons – por campo	1C	3,610	122,03
4.12.03.09-7	Radioterapia Convencional com Unidade de Telecobalto – por campo	1A	2,300	61,91
4.12.04.01-8	Bloco de colimação – por incidência planejada	3C	9,730	405,29
4.12.04.02-6	<i>Check-films</i> – por incidência planejada/semana	1A	1,800	52,23
4.12.04.04-2	Planejamento de tratamento computadorizado tridimensional – por volume tratado	8C	72,260	2.275,78
4.12.04.05-0	Planejamento de tratamento simples (não computadorizado) – por volume tratado	3A	12,520	390,59
4.12.04.06-9	Simulação de tratamento complexa (com tomografia e com contraste) – por volume tratado	3C	16,380	534,04
4.12.04.07-7	Simulação de tratamento intermediária (com tomografia) – por volume tratado	3A	13,960	418,47
4.12.04.08-5	Simulação de tratamento simples (sem tomografia) – por volume tratado	2C	10,570	313,10

Fonte: Adaptado de BRASIL (2010).

O valor do repasse financeiro do procedimento é determinado multiplicando CO pela UCO e somando o valor do porte do procedimento, como demonstrado pela Equação 3 (AMB, 2016). Por exemplo, o valor calculado para o procedimento de simulação complexa é: R\$ 216,92 + 16,380 x R\$ 19,36 = R\$ 534,04. O valor da UCO utilizada corresponde ao valor de R\$ 19,36 estipulado na CBHPM de outubro de 2016.

$$\text{Repassse Final} = (\text{Valor do Porte}) + (\text{UCO} \times \text{Custo Operacional})$$

(Equação 3)

Pela Tabela da CBHPM, um tratamento convencional (2D-RT) de tumor de próstata teria um repasse de R\$ 20.315,01, considerando 144 campos de radiação, 4 blocos de colimação, 8 “*check-films*”, um planejamento simples e uma simulação simples. Este valor é cerca de 3,74 vezes maior do que preconiza o SUS.

Para os tratamentos com as técnicas 3D-CRT e IMRT o repasse é feito por pacote de procedimento, com valor definido, e não por quantidade de campos de radiação.

Para a técnica 3D-CRT o valor do repasse é de R\$ 25.158,39, podendo ser acrescido da simulação intermediária, de blocos de colimação, de “*check-films*” e do planejamento tridimensional computadorizado. O valor total pode chegar a aproximadamente R\$ 29.900,00, o que é 5,16 vezes maior que o repasse feito pelo SUS. Já um tratamento completo realizado com a técnica de IMRT pode atingir o valor de aproximadamente R\$ 36.200,00.

No entanto, os planos de saúde privados não arcam com os valores integrais preconizados pela Tabela CBHPM, e atribuem valores financeiros conforme pacotes contratados com as clínicas prestadoras de serviços de radioterapia.

O valor contratado para repasse aos prestadores de serviços conveniados com operadoras de planos de saúde privados consultadas nesta pesquisa, para os procedimentos de radioterapia em próstata com a técnica 3D-CRT, é da ordem de R\$ 9.500,00, já inclusos todos os demais procedimentos secundários exigidos pela técnica. Para a técnica de IMRT o valor de repasse é de cerca de R\$ 13.000,00.

Para procedimentos tratados com a técnica convencional, o valor pago pelos planos de saúde privados, para o campo de radioterapia é em torno de R\$ 50,00, considerando 144 campos para radioterapia em próstata, o valor do tratamento pode chegar à R\$ 7.700,00.

### **5.2.2 Estimativa dos custos de realização dos procedimentos de radioterapia em tumores de próstata**

A implantação de um serviço de radioterapia envolve um processo complexo e oneroso. Inicia-se com a definição do terreno para a construção da clínica, a qual necessita de projeto arquitetônico com várias e sérias especificidades, principalmente em relação à proteção radiológica da área onde será instalado o equipamento emissor de radiação ionizante. A construção da sala de radiação exige a autorização da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e do Serviço de Vigilância Sanitária, além de todas os requisitos dos órgãos públicos para o caso de obras de edificação civil (CASTILHO, 2015).

Estudos recentes (GABRIEL, 2016) apontam que os custos de construção de uma clínica de radioterapia dependem de vários fatores, tais como escolha do local do terreno, área construída e materiais empregados. A construção da sala do acelerador linear, que exige paredes muito largas de puro concreto e ferragem, onera a obra. Para uma clínica construída com uma área edificada total de 576,87 m<sup>2</sup>, o custo total com a construção apontado na planilha de fluxo de caixa foi de R\$ 1.454.321,80, o que representa uma média de R\$ 2.521,00/m<sup>2</sup>.

O equipamento de radioterapia adquirido pela clínica é um acelerador linear clínico da marca Elekta, modelo Precise, com valor estipulado em US\$ 1,025,622.00. No câmbio atual, este valor representa cerca de R\$ 3.500.000,00. Ainda deve-se considerar os custos com os impostos de importação (PIS/PASEP, COFINS e ICMS) estimados em cerca de R\$ 1.500.000,00. Os custos com despachante importador (taxas, demurragem, frete, etc.) representam cerca de R\$ 80.000,00.

As taxas cobradas pela CNEN para avaliação do RPAS (R\$ 6.000,00), autorização e licença para importação (SLI = 1% do valor da importação = R\$ 34.353,91) e autorização para operação (R\$ 3.800,00), totalizam: R\$ 44.153,91 (GABRIEL, 2016).

Os custos para aquisição dos equipamentos e instrumentos de dosimetria e controle de qualidade dos feixes de radiação necessários para o funcionamento e obtenção das licenças da clínica junto à CNEN e ANVISA, dependem das técnicas radioterápicas que serão ofertadas na clínica. Um instrumental suficiente para a realização de técnicas de convencionais, 3D-CRT e IMRT pode ser adquirido com

uma quantia estimada de US\$ 120.000,00, no câmbio atual corresponde à cerca de R\$ 408.000,00.

Técnicas mais avançadas requerem instrumentos mais complexos e mais onerosos. Uma cotação recente feita junto ao fabricante de instrumentos de controle de qualidade para radioterapia (Iba Dosimetry), os custos de aquisição dos instrumentos de equipamentos de CQ, especificamente para IMRT e VMAT (Terapia Volumétrica com Arcos Modulados), apresentaram valor da ordem de US\$ 63.000,00, representando cerca de R\$ 214.000,00, não inclusos os custos de impostos de importação.

Para a realização dos procedimentos de radioterapia, é necessária a aquisição de acessórios de imobilização e fixação. Para o início de operação, os acessórios necessários somam uma quantia estimada em: US\$ 60.000,00, no câmbio atual representa uma quantia de R\$ 204.000,00.

A totalização dos custos apontados acima atinge um montante de aproximadamente: R\$ 7.190.500,00.

Após o início das atividades do serviço de radioterapia, o custo mensal estimado de manutenção das máquinas e com salários dos profissionais é da ordem de R\$ 140.000,00.

Considerando apenas os custos de manutenção mensal do serviço, e tendo em vista o repasse dos procedimentos 2D-RT pagos pelo SUS, seriam necessários pelo menos 26 pacientes por mês em tratamento de tumores da próstata para cobrir os custos mensais.

A previsão de receita mensal depende basicamente da demanda de pacientes, das técnicas de tratamento aplicadas, e do tipo de contrato de prestação de serviços com os planos de saúde conveniados. Para uma demanda de pacientes variando de 15 a 60 pacientes novos/mês, a receita mensal pode variar de R\$ 110.000,00 a R\$ 450.000,00, apenas considerando pacientes tratados com técnica 2D-RT e 3D-CRT.

Considerando a projeção de elevação das despesas mensais de manutenção e funcionamento da clínica, o número mínimo de paciente para sustentação deve ser de aproximadamente 19 pacientes.

Considerando uma média de 40 pacientes novos por mês, o tempo estimado de recuperação do investimento mensal de construção e equipamentos, e a

garantia da sustentabilidade mensal da equipe e manutenção, será de cerca de 45 meses.

## 6 CONCLUSÕES

A técnica 3D-CRT foi um avanço para o tratamento do câncer de próstata, visto que permitiu gerar distribuições de doses mais precisas ao volume tumoral, além de permitir estimar os valores de dose de radiação recebidos pelos órgãos sadios circunvizinhos. No entanto, esta técnica ainda apresentava limitações quanto a conformação da dose em volumes de geometria complexa. Com a técnica de IMRT, portanto, foi possível superar essa limitação e, além disso, aumentar a dose de tratamento, garantindo ao mesmo tempo a proteção dos órgãos de risco.

Avaliando a qualidade de planos radioterápicos para o tratamento de tumores da próstata utilizando ambas as técnicas citadas, verificou-se que a técnica de IMRT apresenta um aumento quanto a heterogeneidade da distribuição de dose (IH médio de 0,115) quando comparada a técnica de 3D-CRT (IH médio de 0,099). O aumento da heterogeneidade da distribuição da dose de radiação era esperado, visto que, diferente da técnica 3D-CRT, o IMRT gera “*beamlets*” de diferentes intensidades dentro do PTV.

É possível melhorar os índices de homogeneidade dos planos de tratamento conforme há familiarização com o sistema de planejamento, uma vez que este oferece ferramentas de correção da heterogeneidade. Além disso, o valor igual a 0 para este índice é quase impossível de ser atingido, devendo o serviço estabelecer um valor médio de IH que deverá ser alcançado durante o planejamento.

A efetividade do tratamento radioterápico fundamenta-se principalmente na distribuição da dose prescrita no maior volume possível do PTV. Sendo assim, a técnica de IMRT apresentou-se mais efetiva para o tratamento de próstata dos 20 casos avaliados, uma vez que atingiu maior conformação da dose (IC médio de 0,817) quando comparada a técnica de 3D-CRT (IC médio de 0,509). Vale ressaltar que, apesar do aumento da quantidade de dose recebida pelo PTV, a técnica de IMRT consegue garantir a proteção dos OARs. No entanto, o tratamento com uma determinada técnica dependerá da aprovação do plano de saúde.

Deve-se considerar que a técnica de IMRT requer maior tempo de planejamento por usar “*software*” de cálculo mais complexo do que o 3D-CRT.

Ademais, por gerar maior número de campos e unidades monitoras mais altas, devido a modulação do feixe, a técnica de IMRT exige maior tempo de tratamento e comprometimento dos recursos, assim como instrumental de dosimetria e controle de qualidade mais precisos e onerosos.

Os custos de implantação e manutenção da técnica de IMRT, não incentiva a sua aplicação pelo SUS, sendo uma barreira para o uso dessa técnica no tratamento do câncer de próstata. Estudos da Agência Nacional de Saúde Suplementar, além de justificar os custos como sendo uma barreira para incorporação da técnica de IMRT pelo SUS, também alega a falta de estudos prospectivos (*“follow up”*) de no mínimo 10 anos para comprovação da efetividade clínica desta técnica (BRASIL, 2008a). Portanto, no Brasil, as técnicas avançadas de radioterapia estão concentradas no setor privado.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. E. **Bases Físicas de um Programa da Garantia da Qualidade em IMRT**. Rio de Janeiro: CEBIO/UERJ, 2012.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). **CBHPM 2016**: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: Manole, 2016. Disponível em: <<https://amb.org.br/arquivos/downloads/CBHPM-2016.pdf>>. Acesso em: 27 dez. 2017.

BARRETT, Ann et al. **Practical Radiotherapy Planning**. 4. ed. London: Hodder Arnold, 2009.

BASKAR, R. et al. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. **International Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.193-199, 2012. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.3635>.

BERNIER, J.; HALL, E. J.; GIACCIA, A. Timeline: Radiation oncology. **Nature Reviews Cancer**, [s.l.], v. 4, n. 9, p.737-747, set. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1451>.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Ministério da Saúde. **Informe ATS: avaliação de tecnologia em saúde: Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o câncer de próstata**. 7. ed. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2008a. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/20091105radioterapiaimrt.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2015a. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT\\_Adenocarcinomadeprostata\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostata_CP.pdf)>. Acesso em: 31 ago. 2017.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ministério da Saúde. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2015b. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Portaria nº 346, de 23 de junho de 2008. Procedimentos quimioterápicos e radioterápicos da tabela do SIA-SUS – definição da regulação da radioterapia e da quimioterapia. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2008b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Portaria nº 420, de 25 de agosto de 2010. Altera, recompõe e atualiza os procedimentos de radioterapia e quimioterapia na Tabela Unificada. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2010.

BRASIL. Portal Brasil. **Início do tratamento contra o câncer pelo SUS não poderá ultrapassar 60 dias.** 2013. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/05/pacientes-com-cancer-tem-ate-60-dias-para-iniciar-o-tratamento-na-rede-publica-de-saude>>. Acesso em: 31 ago. 2017.

BRASIL. Portal da Saúde. **Plano de Expansão da Radioterapia no SUS.** 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/582-sctie-raiz/deciis/l3-deciis/12438-plano-de-expansao-da-radioterapia-no-sus>>. Acesso em: 31 ago. 2017.

CAMPANELLI, H. B. **Avaliação do sistema computadorizado de planejamento radioterápico XiO 5.10:** Aspectos funcionais e avanços tecnológicos para melhoria da resposta terapêutica dos tratamentos. 2018. 73 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2018.

CASTILHO, T. G. **Metodologia Computacional para Otimização de Cálculos de Blindagem de Salas de Teleterapia de Megavoltagem.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Biociência de Botucatu – UNESP. Botucatu. 2015.

DAL PRA, A.; SOUHAMI, L. Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective. **Physica Medica**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.438-445, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.02.012>.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Básica.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

ELEKTA. **Integrity™ R1.1 Instruções de Uso:** Modo Clínico para Precise Digital Accelerator. [s.i.]: Elekta Limited. 2011.

ELEKTA. **XiO IMRT:** Training Guide. [s.i.]: Impac Medical Systems, Inc, 2015.

FERNANDES, M. A. R.; CORRÊA, C. Análise do Desempenho de Centro de Radioterapia de Pouco Recurso - Importância da Continuidade e Qualidade do Atendimento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p.24-24, jan. 2011. Trimestral. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_57/v01/pdf/13\\_resumos.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf/13_resumos.pdf)>. Acesso em: 31 ago. 2017.

FEUVRET, L. et al. Conformity index: A review. **International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.333-342, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.028>.

FONTANA, J. M. **Análise da Rotina do Serviço de Física Médica no Setor de Radioterapia: procedimentos diários – dosimetria e pesquisa científica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Biociências de Botucatu UNESP. 2014.

GABRIEL, F. A. **Estudo da Viabilidade Econômica e Social da Implantação de Serviços de Radioterapia**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Biociência de Botucatu – UNESP. Botucatu. 2016.

JOÃO, I. M. V. C. **Implementação da técnica de IMRT no C.O.D.N.C.:** Procedimentos de implementação. 2009. 121 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Biofísica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **The physics of radiation therapy**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

LAVOR, M. **Avaliação das ferramentas de controle de qualidade para pacientes submetidos ao IMRT**. 2011. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, 2011.

MARKS, Lawrence B. et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. **International Journal Of Radiation Oncology\*biology\*physics**, [s.l.], v. 76, n. 3, p.10-19, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>.

MARZO, A. M. de et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.256-269, abr. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2090>.

NUNES, I.P.F. **Avaliação Radiométrica da Distribuição de Dose de Radiação em Lesões Dermatológicas Submetidas à Radioterapia**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Biociências de Botucatu UNESP. 2014.

OLDER, R. A.; WATSON, L. R.. Ultrasound anatomy of the normal male reproductive tract. **Journal Of Clinical Ultrasound**, [s.l.], v. 24, n. 8, p.389-404, out. 1996. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(199610\)24:83.0.co;2-g](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(199610)24:83.0.co;2-g).

PINTO, L. F. R.; FELZENSZWALB, I. Genética do câncer humano. In: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Editora da Ulbra, 2003. Cap. 2. p. 29-48.

SCAFF, L. **Física na radioterapia: A base analógica de uma era digital**. São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010.

SILVA, J. L. F. et al. Tumores do trato geniturinário masculino: Câncer de Próstata. In: SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. **Radioterapia em Oncologia**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. Cap. 29. p. 875-904.

TANAGHO, E. A.. Anatomia do trato geniturinário. Disponível em: [http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/T/TANAGHO Emil A/Urologia Geral Smith 17Ed/Liberado/Cap 01.pdf](http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/T/TANAGHO%20Emil%20A/Urologia%20Geral%20Smith%2017Ed/Liberado/Cap%2001.pdf). Acesso em: 21 set. 2017.

THE INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-

Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). **Journal of the ICRU**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.NP, abr. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jicru/ndq001>.

THE INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). **Journal of the ICRU**, [s.l.], v. 32, n. 1, p. NP, 1 nov. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jicru/os32.1.report62>.

THE INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. **Journal of the ICRU**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.NP, 1 set. 1993. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jicru/os26.1.report50>.

TOMASETTI, C.; LI, L.; VOGELSTEIN, B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. **Science**, [s.l.], v. 355, n. 6331, p.1330-1334, 23 mar. 2017. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf9011>.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 65, n. 2, p.87-108, 4 fev. 2015. American Cancer Society. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>.

TSIEN, K. C. The Application of Automatic Computing Machines to Radiation Treatment Planning. **The British Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 68, n. 814, p.157-164, out. 1995. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-68-814-h157>.

WARD, M. C. et al. Future Directions From Past Experience: A Century of Prostate Radiotherapy. **Clinical Genitourinary Cancer**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.13-20, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2013.08.003>.

ZAORSKY, N. G. et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. **Nature Reviews Urology**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.565-579, 10 set. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2013.185>.