

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
trabalho será disponibilizado
somente a partir de 11/12/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

SETOR TÉCNICO DE RADIOTERAPIA – HCFMB

Vinícius Santos de Sousa

**Análise de planejamentos com configurações de 4, 5, 6 e 7 campos
com 6MV e 10MV na radioterapia hipofracionada 3D-CRT para
câncer de próstata**

Uma análise baseada no protocolo CHHiP Trial

Botucatu, São Paulo

Dezembro de 2024

Vinícius Santos de Sousa

**Análise de planejamentos com configurações de 4, 5, 6 e 7 campos
com 6MV e 10MV na radioterapia hipofracionada 3D-CRT para
câncer de próstata**

Uma análise baseada no protocolo CHHiP Trial

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência em Física Médica (Radioterapia) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Especialista em Radioterapia Física Médica.

Orientador: Professor Doutor Gustavo Viani Arruda

Coorientadora: Professora Titular Doutora Diana Rodrigues de Pina Miranda

Botucatu, São Paulo

Dezembro de 2024

Sousa, Vinícius Santos

SO725a Análise de planejamentos com configurações de 4, 5, 6 e 7 campos com 6MV e 10MV na radioterapia hipofracionada 3D-CRT para câncer de próstata : uma análise baseada no protocolo CHHiP Trial / Vinícius Santos de Sousa. -- Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de residência (Residência em Física Médica)
- Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Gustavo Viani Arruda
Coorientadora: Diana Rodrigues de Pina Miranda

1. Neoplasias da próstata. 2. Radioterapia. 3. Hipofracionamento da dose de radiação. I. Título.

Vinícius Santos de Sousa

**Análise de planejamentos com configurações de 4, 5, 6 e 7 campos
com 6MV e 10MV na radioterapia hipofracionada 3D-CRT para
câncer de próstata**

Uma análise baseada no protocolo CHHiP Trial

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência em Física Médica (Radioterapia) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Área de Concentração: Radioterapia

Comissão Examinadora:

Professor Doutor Gustavo Viani Arruda
Orientador

Professora Titular Doutora Diana Rodrigues de Pina Miranda
Examinador

Wander de Oliveira
Examinador

Dedico este trabalho aos meus amigos e familiares, aos incansáveis funcionários do SUS, e especialmente a todos que lutam contra o câncer de próstata e que enfrentam essa batalha, com coragem e esperança, em cada canto do Brasil.

AGRADECIMENTOS

Aos meus preceptores Antonio Cesar Pernomian e Wander de Oliveira, por todo o conhecimento compartilhado durante minha trajetória na residência em radioterapia, por me apoiarem, por acreditarem e confiarem em mim, orientando-me ao longo da minha jornada.

À minha Prof^a Dra. Diana Rodrigues de Pina, por ser uma excelente coordenadora durante a minha residência, sempre disposta a conversar comigo e me ajudar quando necessário, além de me permitir obter conhecimentos em outros serviços de radioterapia pelo Brasil durante minha jornada no HCFMB nesses dois anos.

Aos meus familiares, minhas tias, minha avó e, principalmente, à minha mãe, Lindaci Lucio, e meu primo Igor Duarte, por sempre me incentivarem ao longo de todo esse período.

Aos médicos Dr. Gustavo Viani e Dra. Ana Carolina Hamamura, que esclareceram todas as minhas dúvidas, me orientaram e me auxiliaram em cada passo desse projeto, mesmo em um período tão curto de tempo.

A todos os funcionários do setor de Radioterapia do HCFMB que me ajudaram na rotina desde o primeiro dia da minha residência, devo grande parte do meu conhecimento em radioterapia a eles durante esses dois anos, especialmente às tecnólogas Rafaela Camargo e Rafaella Gervazio.

Aos meus colegas de residência do Radiodiagnóstico e da Medicina Nuclear, Amanda Rosa, Vitoria Duarte, Ana Luiza, Rafael Zambuzi e Thiago Mininel que trilharam esse caminho exaustivo ao meu lado, especialmente ao meu R1 Marcelo Alvarez, pela ajuda neste projeto e na rotina da Radioterapia.

A todos os meus amigos de Botucatu, especialmente ao Enzo Mantovani e à Maria Gabriela, que estiveram ao meu lado nos momentos fáceis e difíceis, do início ao fim da minha residência.

A todos os meus amigos de longa data da cidade de Osasco, especialmente à minha amiga Maria Paula, que, mesmo distante, sempre me ajudou e esteve comigo nos piores e melhores momentos que enfrentei no hospital.

A toda a equipe e principalmente aos físicos e dosimetristas dos hospitais Real Português e Mater Dei que me proporcionaram um enorme aprendizado no pequeno período que estagiei lá, muito obrigado pela incrível oportunidade.

A todas as outras pessoas que contribuíram e colaboraram de alguma forma para que eu realizasse este trabalho de conclusão de residência.

“A ciência é aquilo que aprendemos sobre como não deixar enganar a nós mesmos”

(Richard Feynman)

RESUMO

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais prevalentes entre os homens, sendo a radioterapia uma modalidade de tratamento amplamente adotada devido à sua eficácia na redução e controle tumoral. No Brasil, a técnica de planejamento tridimensional conformacional (3D-CRT) é a mais utilizada, tendo seu predomínio nos hospitais públicos do país. O hipofracionamento, que envolve a administração de maiores doses por fração em um menor número de sessões, conforme estabelecido pelo estudo CHHiP trial, surge como uma alternativa promissora para otimizar o tratamento, reduzindo a duração total sem comprometer os resultados clínicos. Com isso, este trabalho buscou explorar a viabilidade do hipofracionamento para reduzir o número de frações em relação ao fracionamento convencional, baseando-se nas diretrizes do protocolo CHHiP trial, além de analisar os impactos dessa modificação na qualidade do tratamento e na proteção dos órgãos de risco, como a bexiga, o reto e o fêmur. Para isso, foram analisados os parâmetros do planejamento 3D-CRT para o tratamento do câncer de próstata, utilizando diferentes quantidades de campos de radiação (4, 5, 6 e 7 campos), ambos com energia de 6MV e 10MV. A metodologia envolveu a realização dos planejamentos no sistema Eclipse versão 13.6, com a seleção de 14 pacientes que apresentavam preparo ideal de reto e bexiga, garantindo condições homogêneas para a avaliação. Utilizou-se um Acelerador Linear Clinac 2100, aplicando a técnica 3D-CRT com variação no número de campos de radiação. Os dados foram coletados a partir dos histogramas dose-volume (DVH) gerados, permitindo uma análise detalhada dos parâmetros dos planos. Os resultados mostraram que, para os órgãos de risco, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) nos volumes do reto e da bexiga entre os diferentes planejamentos, indicando que o número de campos e a energia não afetaram a dose nos volumes estabelecidos pelo CHHiP. No entanto, para os fêmures, foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nos planos de 6 campos apresentando maior dose máxima, sugerindo um impacto negativo na dose recebida por esses órgãos. As análises de conformidade, utilizando os índices RTOG e Paddick, confirmaram que o número de campos e a energia têm impacto significativo na qualidade do planejamento, com a energia de 10MV oferecendo melhores resultados de conformidade, especialmente em planos com 7 campos. A homogeneidade da dose no PTV foi mais sensível ao número de campos com a energia de 6MV. Além disso planos com maior número de campos resultaram em melhores índices de homogeneidade e gradiente de dose. A análise estatística revelou que, ambos os feixes de energia atendam satisfatoriamente aos critérios volumétricos. Diante disso, conclui-se que a implementação do estudo CHHiP trial é viável e vantajosa, permitindo a redução do número de frações de tratamento, o que potencialmente diminuirá a fila de espera dos pacientes e otimizará o uso dos recursos clínicos. Assim, a adoção do protocolo hipofracionado para tratamentos 3D-CRT de câncer de próstata pode ser considerada uma prática clinicamente benéfica, proporcionando uma alternativa eficiente que melhora a qualidade do tratamento sem comprometer a segurança e eficácia, além de oferecer um melhor custo-benefício para os centros de radioterapia.

Palavras-Chave: Câncer de Próstata, Radioterapia 3D-CRT, Hipofracionamento, CHHiP Trial, Índice de Conformidade

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most prevalent malignancies among men, and radiotherapy is a widely adopted treatment modality due to its effectiveness in tumor reduction and control. In Brazil, the conformal three-dimensional planning technique (3D-CRT) is the most commonly used, particularly in public hospitals. Hypofractionation, which involves delivering higher doses per fraction in fewer sessions, as established by the CHHiP trial study, emerges as a promising alternative to optimize treatment by reducing the total duration without compromising clinical outcomes. This study aimed to explore the feasibility of hypofractionation to reduce the number of fractions compared to conventional fractionation, based on the guidelines of the study protocol, and to analyze the impact of this modification on treatment quality and the protection of organs at risk (OARs), such as the bladder, rectum, and femur. The study analyzed 3D-CRT planning parameters for prostate cancer treatment using different numbers of radiation fields (4, 5, 6, and 7 fields), both with 6MV and 10MV energies. The methodology involved performing plans on the Eclipse version 13.6 system, selecting 14 patients who had ideal rectum and bladder preparation, ensuring homogeneous conditions for evaluation. A Clinac 2100 Linear Accelerator was used to apply the 3D-CRT technique with varying numbers of radiation fields. Data were collected from the dose-volume histograms (DVH) generated, allowing a detailed analysis of plan parameters. Results showed that for OARs, there were no significant differences ($p > 0,05$) in rectum and bladder volumes across different plans, indicating that the number of fields and energy did not affect the dose to the volumes defined by the CHHiP. However, statistically significant differences ($p < 0,05$) were observed for the femurs, with 6-field plans showing higher maximum doses, suggesting a negative impact on the dose received by these organs. Conformity analysis using the RTOG and Paddick Indices confirmed that the number of fields and energy have a significant impact on plan quality, with 10MV energy providing better conformity results, especially in 7-field plans. Dose homogeneity in the PTV was more sensitive to the number of fields with 6MV energy. Furthermore, plans with a higher number of fields resulted in better homogeneity Indices and dose gradients. Statistical analysis revealed that, although both energy beams met the volumetric criteria satisfactorily, the implementation of the CHHiP trial study is viable and advantageous, allowing for a reduction in the number of treatment fractions, which could potentially reduce patient waiting times and optimize the use of clinical resources. Thus, the adoption of the hypofractionated protocol for 3D-CRT prostate cancer treatments can be considered a clinically beneficial practice, offering an efficient alternative that improves treatment quality without compromising safety and effectiveness, while also providing better cost-effectiveness for radiotherapy centers.

Keywords: Prostate Cancer, 3D-CRT Radiotherapy, Hypofractionation, CHHiP Trial, Conformity Index

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estadiamento "T" para o cancro de próstata (Advanced Urology Institute, 2021).....	18
Figura 2: Diagrama ilustrativo do sistema de classificação de Gleason (Harnden, et. al. 2007)	18
Figura 3: Avaliação dos índices de conformidade em diversos planos de tratamentos (Paddick, 2000).	26
Figura 4: Exemplos de homogeneidade e conformidade de dose. O PTV é representado em azul, enquanto o PRV aparece em laranja. As linhas de isodose são indicadas por linhas tracejadas (ICRU Report 83, 2010).....	28
Figura 5: Delineamento do PTV a partir das margens de expansão do CTV.	34
Figura 6: Margens de aberturas do MLC em relação ao PTV.....	36
Figura 7: Isodoses de 50% nas configurações de planeamentos com 4, 5, 6 e 7 campos.	37
Figura 8: Doses (cGy) no reto para diferentes volumes (D60%, D50%, D30%, D15% e D3%) em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos nos testes de Kruskal-Wallis e ANOVA estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.....	40
Figura 9: Doses (cGy) na bexiga para diferentes volumes (D50%, D25% e D5%) em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos nos testes de Kruskal-Wallis e ANOVA estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.	40
Figura 10: Doses máximas (cGy) no fémur direito e esquerdo para diferentes volumes em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos nos testes de Kruskal-Wallis estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.	41
Figura 11: Doses máximas (%) no PTV em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos no teste ANOVA estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.....	54
Figura 12: Doses médias (%) no PTV em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos no teste de Kruskal-Wallis estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.....	55
Figura 13: Índices de Conformidade RTOG, Lomax e Paddick no PTV em planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos no teste ANOVA estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.....	56
Figura 14: Índices de Homogeneidade ICRU83 no PTV para diferentes planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos nos testes ANOVA e de Kruskal-Wallis estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.	58
Figura 15: Índices de Gradiente para diferentes planeamentos utilizando 4, 5, 6 e 7 campos com energias de 6MV e 10MV. Os valores de p obtidos no teste estão apresentados em cada gráfico. O símbolo ■ representa a média dos dados de cada grupo.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Limites de dose nos órgãos de risco (Dearnaley, et. al. 2016).	23
Tabela 2: Distribuição de pesos, ângulos de Gantry e UM dos campos para os diferentes planejamentos com energia de 6MV e 10MV.	35
Tabela 3: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise da dose máxima no fêmur direito e esquerdo entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda mostra os valores de p do teste DSCF para 10MV e 6MV no fêmur esquerdo, enquanto a da direita apresenta os valores de p para o fêmur direito.	41
Tabela 4: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionadas ao constraint de D60% do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela.	43
Tabela 5: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionadas ao constraint de D50% do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela.	44
Tabela 6: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionadas ao constraint de D30% do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela.	44
Tabela 7: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionadas ao constraint de D15% do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela.	44
Tabela 8: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionadas ao constraint de D3% do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados. na tabela.	45
Tabela 9: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionados a avaliação de todos constraints do reto, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela.	46
Tabela 10: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para os pacientes dos escores 0 e 1 relacionado ao constraint de D25% da bexiga em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) com energias de 10MV e 6MV, respectivamente. Os testes qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os valores de p apresentados na tabela.	47

Tabela 11: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para os pacientes dos escores 0 e 1 relacionado ao constraint de D5% da bexiga em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) com energias de 10MV e 6MV, respectivamente. Os testes qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os valores de p apresentados na tabela. 48

Tabela 12: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionados a avaliação de todos constraints da bexiga, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela. 48

Tabela 13: Distribuição observada e esperada para os pacientes dos escores 0 e 1 relacionado ao constraint de dose máxima no fêmur direito em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) com energias de 10MV e 6MV, respectivamente. Os testes qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os valores de p apresentados na tabela. 50

Tabela 14: Distribuição observada e esperada para os pacientes dos escores 0 e 1 relacionado ao constraint de dose máxima no fêmur esquerdo em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) com energias de 10MV e 6MV, respectivamente. Os testes qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os valores de p apresentados na tabela. 50

Tabela 15: Tabelas de contingência com as distribuições observada e esperada para pacientes com escores 0 e 1, relacionados a avaliação dos constraints do reto, da bexiga e do fêmur direito e esquerdo, em diferentes números de campos (4, 5, 6 e 7) e energias de 10MV e 6MV. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados, com os respectivos valores de p apresentados na tabela. 52

Tabela 16: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise da dose máxima no PTV entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda apresenta os valores de p obtidos pelo teste de Tukey para 10MV, enquanto a tabela à direita exibe os valores de p para 6MV. 54

Tabela 17: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise da dose média no PTV entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda apresenta os valores de p calculados pelo teste DSCF para 10MV, enquanto a tabela à direita exibe os valores de p para 6MV. 55

Tabela 18: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise do índice de conformidade RTOG entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando a energia de 10MV. A tabela apresenta os valores de p calculados pelo teste de Tukey. 56

Tabela 19: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise do índice de conformidade de Paddick entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda apresenta os valores de p obtidos pelo teste de Tukey para 10MV, enquanto a tabela à direita exibe os valores de p calculados para 6MV. 57

Tabela 20: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise do índice de homogeneidade ICRU83 entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda apresenta os valores de p calculados pelo teste DSCF para 10MV, enquanto a tabela à direita exibe os valores de p obtidos pelo teste de Tukey para 6MV. 58

Tabela 21: Resultados dos testes post hoc aplicados na análise do índice de de gradiente entre os diferentes planejamentos com 4, 5, 6 e 7 campos, considerando as energias de 6MV e 10MV. A tabela à esquerda apresenta os valores de p calculados pelo teste DSCF para 10MV, enquanto a tabela à direita exhibe os valores de p para 6MV. 59

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ANOVA - Análise de Variância (Analysis of Variance)

BED - Dose Biologicamente Eetiva (Biologically Effective Dose)

CHHiP - Radioterapia Convencional versus Hipofracionada de Altas doses para o câncer de Próstata (Conventional versus Hypofractionated High-dose Radiotherapy for Prostate Cancer)

CTV - Volume Clínico Alvo (Clinical Target Volume)

D2% - Dose recebida pelo volume de 2%

D50% - Dose recebida pelo volume de 50%

D98% - Dose recebida pelo volume de 98%

Dmáx - Dose Máxima

Dmed - Dose Média

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid)

DVH - Histograma Dose-Volume (Dose-Volume-Histogram)

GI - Índice de Gradiente (Gradient Index)

HCFMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HPB - Hiperplasia Prostática Benigna

HSD - Diferença Honestamente Significativa (Honestly Significant Difference)

IC - Índice de Conformidade

IGRT - Radioterapia Guiada por Imagem, (Image-Guided Radiation Therapy)

IMRT - Radioterapia de Intensidade Modulada (Intensity-Modulated Radiotherapy)

INCA - Instituto Nacional do Câncer

IH - Índice de Homogeneidade

MSE - Erro Quadrático Médio (Mean Square Error)

OR - Razão de Chances (Odds Ratio)

PIV - Volume da Isodose de Prescrição (Prescription Isodose Volume)

PSA - Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen)

PTV - Volume Alvo Planejado (Planning Target Volume)

TV - Volume Alvo (Target Volume)

TVPIV - Volume Isodose de Prescrição no Volume Alvo (Target Volume Prescription Isodose Volume)

VMAT - Arcoterapia Volumétrica Modulada (Volumetric Modulated Arc Therapy)

3D-CRT - Radioterapia Conformacional 3D (3D-Conformal Radiation Therapy)

RTOG - Grupo de Radioterapia Oncológica (Radiation Therapy Oncology Group)

SUS – Sistema Único de Saúde

DSCF - Dwass-Steel-Critchlow-Fligner

TNM - Tumor, Nódulo e Metástase

UM - Unidade Monitora

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento do Câncer de Próstata	17
1.2. Radioterapia: Tecnologias e a Realidade Brasileira	19
1.3. Hipofracionamento e estudo CHHiP Trial.....	21
1.4. Parâmetros de Distribuição de Dose em Radioterapia	24
1.4.1. Ponto Quente, Dose Máxima e Dose Média.....	24
1.4.2. Índice de Conformidade RTOG, Lomax-Scheib e Paddick.....	24
1.4.3. Índice de Gradiente	27
1.4.4. Índice de Homogenidade ICRU 83.....	27
1.5. Descrição Teórica dos Testes Estatísticos.....	29
1.5.1. Teste Shapiro-Wilk.....	29
1.5.2. Teste de Análise de Variância ANOVA	29
1.5.3. Teste Post-Hoc de Tukey	30
1.5.4. Teste de Variância não paramétrico Kruskal-Wallis	30
1.5.5. Teste Post- Hoc de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner	31
1.5.6. Teste qui-quadrado (χ^2) de independência	31
1.5.7. Teste exato de Fisher	32
2. OBJETIVO.....	33
2.1. Objetivo Geral	33
2.2. Objetivos Especificos.....	33
3. METODOLOGIA.....	34
4. RESULTADOS	39
4.1. Análise quantitativa das doses volumetricas nos órgãos de risco.....	39
4.2. Análise qualitativa da adesão dos planos às restrições nos órgãos de risco estabelecidos pelo CHHiP	42
4.2.1. Adesão dos planos as restrições de dose no reto.....	43
4.2.2. Adesão dos planos as restrições de dose na bexiga	47
4.2.3. Adesão dos planos as restrições de dose na fêmur	49
4.2.4. Adesão dos planos as restrições de dose em todos os órgãos.....	51
4.3. Avaliação quantitativa parâmetros de distribuição de dose.....	53
4.3.1. Dose Máxima e Dose Média no PTV	53
4.3.2. Índices de Conformidade RTOG, Lomax-Scheib e Paddick no PTV	55
4.3.3. Índice de Homogenidade	57
4.3.4. Índice Gradiente	58

5. DISCUSSÃO.....	60
5.1. Influência do número de campos e da energia nos órgãos de risco.....	60
5.2. Influência do número de campos e da energia na adesão aos constraints.....	60
5.3. Influência do número de campos e da energia nos parâmetros de distribuição de dose	62
6. CONCLUSÃO	64
7. REFERÊNCIAS	66

1. INTRODUÇÃO

1.1. Diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de próstata

O câncer de próstata, glândula situada abaixo da bexiga e ao redor da uretra, canal que conecta a bexiga ao exterior através do pênis, é uma das neoplasias mais prevalentes no mundo, especialmente entre homens idosos. Essa neoplasia representa uma significativa preocupação para a saúde pública, tanto globalmente quanto no Brasil. Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), o câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais incidente na população masculina em todas as regiões do país, atrás apenas dos tumores de pele não melanoma, estimam-se 71.730 novos casos de câncer de próstata por ano para o triênio 2023-2025. Atualmente, é a segunda causa de óbito por câncer na população masculina, reafirmando sua importância epidemiológica no país (INCA, 2023). Esses números evidenciam a relevância do câncer de próstata tanto para a saúde pública quanto para a medicina clínica.

O diagnóstico do câncer de próstata envolve uma combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem. O PSA (Antígeno Prostático Específico, do inglês, *Prostate Specific Antige*) é um biomarcador utilizado como rastreio inicial para a detecção de anomalias prostáticas, sendo mais comum o uso do PSA total, cuja elevação pode indicar a presença de câncer, embora outras condições, como a HPB (Hiperplasia Prostática Benigna), também possam elevá-lo. O exame de toque retal, embora de menor sensibilidade que o PSA, ainda é importante para a avaliação inicial do paciente. Quando a suspeita de câncer é levantada, exames complementares como a biópsia prostática confirmam o diagnóstico. (Saliccia, *et. al.*2021).

O estadiamento do câncer de próstata é um processo complexo e crucial para definir a abordagem terapêutica mais adequada. O sistema de estadiamento mais utilizado é o TNM (Tumor, Nódulo e Metástase), que avalia três parâmetros principais. O primeiro parâmetro (Figura 1), T (Tumor), refere-se ao tamanho e extensão do tumor primário, variando de T1, onde o tumor não é palpável e não é visível por imagem, até T4, quando o tumor invade estruturas adjacentes, como a bexiga ou o reto. O segundo parâmetro, N (Nódulos linfáticos), avalia a presença de metástases em linfonodos regionais; N0 indica a ausência de metástases linfáticas, enquanto N1 aponta o envolvimento dos linfonodos. Finalmente, o terceiro parâmetro, M (Metástases), considera a presença de metástases à distância. M0 indica a

ausência de metástases à distância, enquanto M1 indica a presença, sendo subdividido conforme a localização das metástases, como em ossos ou órgãos internos (Saverio Guerra, *et. al.* 2023).

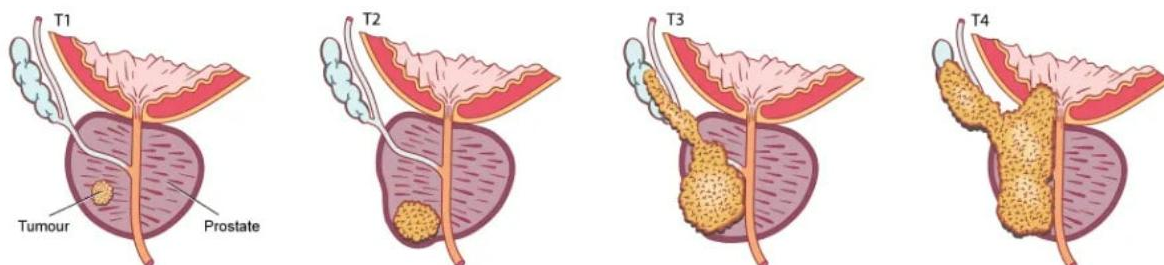


Figura 1: Estadiamento "T" para o câncer de próstata (Advanced Urology Institute, 2021).

Além disso, o escore Gleason também é um dos principais componentes para o diagnóstico do câncer. Este escore é atribuído com base na análise microscópica da biópsia da próstata, classificando as células tumorais de acordo com seu padrão de diferenciação (Figura 2). O escore Gleason é uma soma de 2 graus que varia de 2 a 10, em que, o resultado final é obtido somando os dois graus mais comuns, sendo o grau histológico mais predominante listado primeiro. Escores menores (entre 2 e 6) indicam uma forma menos agressiva de câncer com uma menor chance de metástase e um melhor prognóstico, já o escore 7 é considerado intermediário e possui uma alta chance de metástase, enquanto escores mais altos (8 a 10) indicam formas mais agressivas e com maior potencial metastático em relação aos outros (Tagai, *et. al.* 2019).

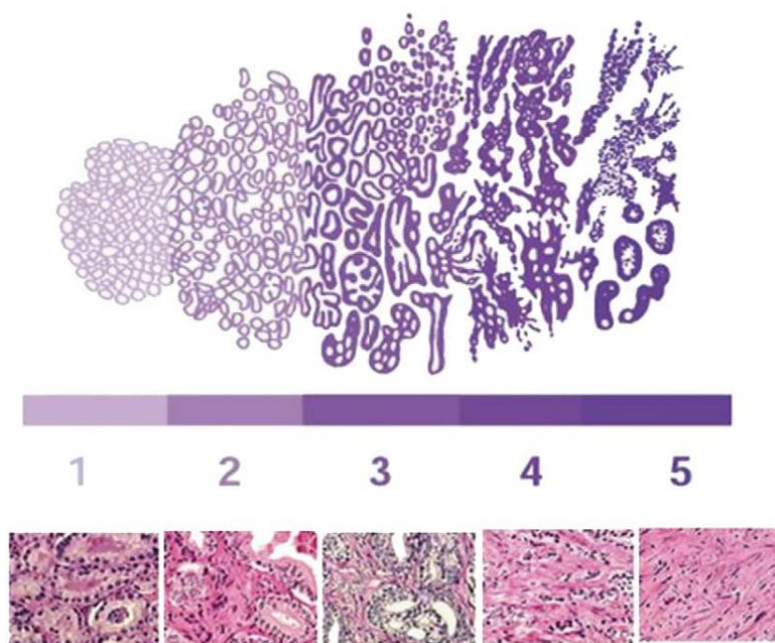


Figura 2: Diagrama ilustrativo do sistema de classificação de Gleason (Harnden, *et. al.* 2007).

Para definir o tratamento do câncer de próstata, é fundamental saber os fatores prognósticos (TNM, Gleason e PSA) e se o caso é localizado (restrito à próstata) ou avançado (com metástase para outros órgãos). Nos casos localizados, o tratamento é baseado na categoria de risco (baixo, intermediário ou alto), e as opções incluem prostatectomia radical, radioterapia, e, em certos casos de baixo risco, vigilância ativa (Rodrigues, *et. al.* 2012).

Pacientes com câncer de próstata de baixo risco, caracterizados por T1-T2, PSA inferior a 10 e escore de Gleason 6, existem várias opções de tratamento, incluindo vigilância ativa, prostatectomia radical e radioterapia. Cada opção apresenta riscos específicos de complicações, principalmente genito-urinárias, e a escolha do tratamento deve levar em conta a idade, expectativa de vida e condições clínicas do paciente (Mohler, *et. al.* 2010).

Para pacientes de risco intermediário favorável, T2 ou PSA entre 10 e 20 ou Gleason 7 (3+4) e o câncer acometendo pelo menos metade de um lobo e até ambos os lobos da próstata, mas com menos de 50% da amostra acometida, as opções de tratamento incluem vigilância ativa, cirurgia e radioterapia, com preferência por abordagens curativas (Mohler, *et. al.* 2010).

No caso de risco intermediário desfavorável, caracterizado por T2 ou PSA entre 10 e 20 ou Gleason 7 (4+3) ou câncer também acometendo pelo menos metade de um lobo e até ambos os lobos da próstata, com mais de 50% da amostra acometida, a decisão de tratamento geralmente envolve cirurgia ou radioterapia combinada com hormonioterapia de curto prazo (entre 4 e 6 meses) (Mohler, *et. al.* 2010).

Pacientes de alto risco apresentam estadiamento T3-T4 ou PSA superior a 20, Gleason 8 ou mais, ou sinais de invasão além da próstata, incluindo linfonodos regionais. O tratamento indicado é a prostatectomia radical ou radioterapia com hormonioterapia prolongada (de 2 a 3 anos), devido ao risco elevado de progressão e metástase (Mohler, *et. al.* 2010).

1.2. Tecnologias na radioterapia e a realidade brasileira

A radioterapia é uma das principais modalidades de tratamento contra o câncer, utilizando radiações ionizantes, para destruir ou impedir a reprodução das células, uma característica essencial do câncer. Nesse processo, a energia da radiação ionizante atinge o tecido tumoral, provocando alterações no DNA (Ácido Desoxirribonucleico, do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*) e levando a célula à morte ou à perda de sua capacidade de replicação. Os feixes mais utilizados atualmente incluem raios X, raios gama, elétrons e prótons. Essa técnica é aplicada de forma

externa, por meio de feixes direcionados ao tumor (teleterapia), ou interna, com radiação administrada diretamente nas proximidades do tumor (braquiterapia). Ela pode ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outras abordagens, como a cirurgia ou quimioterapia, dependendo do tipo e estágio do câncer (Khan, *et. al.* 2014).

Dentre as tecnologias mais avançadas em radioterapia, destacam-se a IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada, do inglês, *Intensity-Modulated Radiotherapy*) e a VMAT (Arcoterapia Volumétrica Modulada, do inglês, *Volumetric Modulated Arc Therapy*). Ambas oferecem um nível de precisão muito superior ao das técnicas tradicionais. A técnica IMRT permite a modulação da intensidade dos feixes de radiação, adaptando a dose de forma mais precisa ao formato do tumor, o que é especialmente útil em casos com tumores próximos a órgãos sensíveis. Já a técnica VMAT oferece a vantagem de administrar a radiação de forma contínua enquanto o acelerador linear gira ao redor do paciente, permitindo uma entrega mais rápida e com maior conformidade ao volume tumoral (Khan, *et. al.* 2014).

Técnicas como IMRT e VMAT requerem equipamentos sofisticados e infraestrutura tecnológica avançada, o que apresenta desafios significativos para o Brasil. De acordo com o Relatório do Projeto RT2030 (Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2021), apenas 21% dos serviços que utilizam o SUS como fonte pagadora empregam a técnica IMRT, e 14% utilizam a VMAT. Já o censo realizado em 2018 pelo Ministério da Saúde, apontou que 40,1% dos serviços do SUS (Sistema Único de Saúde) possuem IMRT, 21% possuem VMAT, enquanto 93,7% utilizam técnicas de radioterapia 3D-CRT (INCA, 2022). Esses dados evidenciam que, no contexto brasileiro, a Radioterapia Conformacional 3D (3D-CRT, do inglês, *3D-Conformal Radiation Therapy*) é a técnica predominante nos serviços públicos, especialmente em centros que não dispõem de tecnologias mais avançadas. Além disso, o projeto EXPANDE (INCA, 2022), iniciado em 2012, visou a inclusão de 80 novos aceleradores lineares com capacidade para técnicas 3D-CRT, utilizando energias de 6MV e 10MV, com o objetivo de ampliar o acesso à radioterapia nos hospitais públicos do país.

A radioterapia 3D-CRT utiliza campos estáticos com feixes direcionados a partir de diferentes ângulos para formar uma conformação tridimensional que busca cobrir o tumor de maneira mais eficaz e com menor impacto sobre os tecidos saudáveis. Embora eficaz, essa técnica não oferece a flexibilidade e a precisão das técnicas como IMRT ou VMAT, que modula os feixes adaptando a dose de radiação depositada da melhor maneira possível ao formato do tumor e a sua localização (Khan, *et. al.* 2014).

Em relação aos sistemas de verificação de posicionamento guiado por imagem, que desempenham um papel crucial na precisão dos tratamentos radioterápicos, de acordo com o Relatório RT2030, apenas 14% dos serviços que utilizam o SUS possuem acesso a essas tecnologias. O censo do projeto EXPANDE (INCA, 2022) destaca que, em todo o Brasil, apenas 25 serviços contam com implantes radiopacos e portal eletrônico (sistemas de imagem integrados aos aceleradores lineares, sejam eles de MV ou KV), enquanto apenas 24 possuem tomografia de feixe cônico (*Cone Beam CT*). Esses números evidenciam uma significativa deficiência no acesso a tecnologias avançadas de posicionamento, o que compromete a precisão no alinhamento dos pacientes durante os tratamentos radioterápicos no país. Essa limitação ressalta a necessidade de aprimorar os planejamentos na técnica 3D-CRT, buscando minimizar a ocorrência de erros e garantir maior eficiência e segurança nos tratamentos.

1.3. Hipofracionamento e protocolo CHHiP Trial

O hipofracionamento no tratamento do câncer de próstata é uma estratégia que tem ganhado destaque devido aos avanços na tecnologia de radioterapia e à busca por tratamentos mais eficazes e convenientes. A técnica consiste em administrar uma dose mais alta de radiação em menos sessões (frações), em comparação com o regime tradicional de fracionamento. Este tipo de abordagem visa maximizar a eficácia do tratamento, reduzindo o tempo de exposição e potencialmente melhorando a qualidade de vida do paciente, minimizando os efeitos colaterais (Dearnaley, *et. al.* 2011).

O conceito de dose biologicamente efetiva (BED, do inglês, *Biologically Effective Dose*) é fundamental para avaliar a eficácia de diferentes esquemas de fracionamento na radioterapia do câncer de próstata, especialmente no contexto do hipofracionamento. O BED permite comparar a efetividade biológica de doses aplicadas em diferentes esquemas, levando em conta a sensibilidade diferencial entre tumores e tecidos normais, definida pela razão α/β (Fowler, 2010). No câncer de próstata, estima-se que a razão α/β seja baixa (<3 Gy), o que torna o tumor mais sensível a doses maiores por fração. Assim, o hipofracionamento, que utiliza menos frações com doses mais altas em cada uma, tem o potencial de aumentar o BED para o tumor e melhorar o controle da doença. Por outro lado, a razão α/β de tecidos normais tardios é geralmente maior, permitindo que os esquemas sejam ajustados para manter a toxicidade em níveis aceitáveis. A análise de doses equivalentes em frações de 2 Gy (EQD2), uma forma prática de utilizar o BED, é empregada para prever o impacto biológico de diferentes esquemas, como 60 Gy em 20 frações ou 57 Gy em 19 frações, que são ajustados para serem isoefetivos

7. REFERÊNCIAS

ADVANCED UROLOGY INSTITUTE. Prostate Cancer. Disponível em: <https://advancedurology.com.au/conditions/prostate-cancer/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

AGBANGBA, C. E.; SACLA AIDE, E.; HONFO, H.; et al. On the use of post-hoc tests in environmental and biological sciences: A critical review. *Heliyon*, v. 10, n. 3, e25131, 2024. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25131.

CHAN, Y.; WALMSLEY, R. P. Learning and understanding the Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance-by-ranks test for differences among three or more independent groups. *Physical Therapy*, v. 77, n. 12, p. 1755-1762, 1997. doi: 10.1093/ptj/77.12.1755.

DEARNALEY, D.; SYNDIKUS, I.; MOSSOP, H.; et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncology*, v. 17, n. 8, p. 1047-1060, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.

DEARNALEY, D.; SYNDIKUS, I.; SUMO, G.; et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, v. 13, n. 1, p. 43-54, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70293-5.

FOWLER, J. F. 21 years of biologically effective dose. *British Journal of Radiology*, v. 83, n. 991, p. 554-568, 2010. doi: 10.1259/bjr/31372149.

GUERRA, S.; EUSEBI, L.; BARTELLI, F.; et al. Staging of Prostate Cancer: Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Different Risk Classes. *Urology Research and Practice*, v. 49, n. 4, p. 216-224, 2023. doi: 10.5152/tud.2023.22261.

HARDEN, P.; SHELLEY, M. D.; COLES, B.; et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, v. 8, n. 5, p. 411-419, 2007. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70136-5.

HOLLANDER, M.; WOLFE, A. D.; CHICKEN, E. *Nonparametric Statistical Methods*. Wiley Series in Probability and Statistics, 2015. doi: 10.1002/9781119196037.

ICRU REPORT 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU*, v. 10, n. 1, p. NP.3–NP. doi: 10.1093/jicru/ndq002, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Expansão da Assistência Oncológica (Projeto EXPANDE), 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/expansao-da-assistencia-oncologica-projeto-expande>. Acesso em: 20 dez. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Novembro Azul, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/novembro-azul>. Acesso em: 4 nov. 2024.

JONES, D. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics*, v. 21, n. 6, p. 833-834, 1994. doi: 10.1118/1.597396.

KHAN, F. M. *The Physics of Radiation Therapy*. 5. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

KIM, H. Y. Analysis of variance (ANOVA) comparing means of more than two groups. *Restorative Dentistry & Endodontics*, v. 39, n. 1, p. 74-77, 2014. doi: 10.5395/rde.2014.39.1.74.

KANYONGO, W.; EZUGWU, A. E. Feature selection and importance of predictors of non-communicable diseases medication adherence from machine learning research perspectives. *Informatics in Medicine Unlocked*, v. 38, p. 101232, 2023. doi: 10.1016/j.imu.2023.101232.

LOMAX, N. J.; SCHEIB, S. G. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 55, n. 5, p. 1409-1419, 2003. doi: 10.1016/S0360-3016(02)04599-6.

MCHUGH, M. L. The chi-square test of independence. *Biochemia Medica*, v. 23, n. 2, p. 143-149, 2013. doi: 10.11613/bm.2013.018.

MOHLER, J.; BAHNSON, R. R.; BOSTON, B.; et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 8, n. 2, p. 162-200, 2010. doi: 10.6004/jnccn.2010.0012.

PADDICK, I.; LIPPITZ, B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *Journal of Neurosurgery*, v. 105, Suppl, p. 194-201, 2006. doi: 10.3171/sup.2006.105.7.194.

RODRIGUES, G.; WARDE, P.; PICKLES, T.; et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Canadian Urological Association Journal*, v. 6, n. 2, p. 121-127, 2012. doi: 10.5489/cuaj.11085.

SALCICCIA, S.; CAPRIOTTI, A. L.; LAGANÀ, A.; et al. Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis: From Current Knowledge to the Role of Metabolomics and Exosomes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, p. 4367, 2021. doi: 10.3390/ijms22094367.

SHAW, E.; KLINE, R.; GILLIN, M.; et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 27, n. 5, p. 1231-1239, 1993. doi: 10.1016/0360-3016(93)90548-a.

SHAPIRO, S. S.; WILK, M. B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, v. 52, n. 3-4, p. 591-611, 1965. doi: 10.1093/biomet/52.3-4.591.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA. Relatório do Projeto RT2030. Disponível em: <https://sbradioterapia.com.br/rt2030/sobre/>. Acesso em: 5 nov. 2024.

TAGAI, E. K.; MILLER, S. M.; KUTIKOV, A.; et al. Prostate Cancer Patients' Understanding of the Gleason Scoring System: Implications for Shared Decision-Making. *Journal of Cancer Education*, v. 34, n. 3, p. 441-445, 2019. doi: 10.1007/s13187-018-1320-1.

THE JAMOVİ PROJECT. Jamovi (Version 2.5) [Computer Software]. Disponível em: <https://www.jamovi.org>. Acesso em: 5 nov. 2024.

VARIAN MEDICAL SYSTEMS. Eclipse (Software), 2023. Disponível em: <https://www.varian.com/>. Acesso em: 4 nov. 2024.

ZOU, K. H.; O'MALLEY, A. J.; MAHMOUDI, A. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, v. 115, n. 5, p. 654-657, 2007. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929.