



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

Felipe Chimin

Análise dos Parâmetros de Complicação em Tecidos Normais (NTCP) em Planejamento Computadorizado Aplicado à Radioterapia de Tumores de Próstata

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

**Botucatu
2020**

Felipe Chimin

Análise dos Parâmetros de Complicação em Tecidos Normais (NTCP) em Planejamento Computadorizado Aplicado à Radioterapia de Tumores de Próstata

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Chimin, Felipe.

Análise dos parâmetros de complicação em tecidos normais (NTCP) em planejamento computadorizado aplicado à radioterapia de tumores de próstata / Felipe Chimin. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes
Capes: 10504001

1. Próstata - Câncer. 2. Radioterapia. 3. Radiação - Dosimetria.

Palavras-chave: Câncer de próstata; Complicações em tecidos normais; Histograma; Probabilidade de controle tumoral; Radioterapia.

Felipe Chimin

Análise dos Parâmetros de Complicação em Tecidos Normais (NTCP) em Planejamento Computadorizado Aplicado à Radioterapia de Tumores de Próstata

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão Examinadora

Titulares:

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

Prof. Dr. Rodrigo Sanchez Giarola
Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu - UNESP

Profa. Dra. Letícia Diniz Vieira
Faculdade de Tecnologia - FATEC

Suplentes:

Prof. Associado Dr. Vidal Haddad Junior
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP

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

Botucatu, 20 de fevereiro de 2020.

Agradecimentos

Aos meus pais, Antônio Carlos Chimin e Maristela Perussi Chimin, por todo o amor e estímulo de ambos durante esta jornada.

Ao meu irmão, Alexandre Chimin, por estar sempre me ensinando uma maneira diferente de enxergar e encarar os obstáculos.

Ao Professor Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes, os meus mais sinceros agradecimentos pela amizade, orientação e paciência que foram fundamentais para a elaboração desta dissertação.

A todos os meus amigos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

À todos os professores que contribuíram com a minha formação.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

Resumo

CHIMIN, F. **Análise dos Parâmetros de Complicação em Tecidos Normais (NTCP) em Planejamento Computadorizado Aplicado à Radioterapia de Tumores de Próstata**. 2019. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2019.

O sucesso da radioterapia está intimamente ligado à razão terapêutica que representa o quociente entre a quantidade de tecido tumoral irradiado e o volume de tecido sadio atingido. A Probabilidade de Complicação em Tecidos Normais (NTCP) e a Probabilidade de Controle do Tumor (TCP) são parâmetros fornecidos por Sistemas de Planejamentos de Tratamentos (TPS) computadorizados, usados na rotina da radioterapia que auxiliam na interpretação da qualidade do tratamento. Neste trabalho são analisados os planejamentos de radioterapia de 03 pacientes portadores de câncer de próstata. Os planejamentos dos tratamentos foram realizados no TPS XiO, simulando as técnicas de radioterapia por intensidade modulada de feixe (IMRT) e radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT). A dose de radiação preconizada para o volume de tratamento planejado (PTV) foi de 7.600 cGy, as simulações foram realizadas para um arranjo de 6 campos de radiação com feixes de raios X de megavoltagem e energia de 10 MV. Os volumes prostáticos variaram entre 107 cm³ e 143 cm³. A dose de cobertura D_{98%} do PTV variou de 6.940 cGy a 7.570 cGy com IMRT e de 6.410 cGy a 7.250 cGy com 3D-CRT. Os valores obtidos para o TCP ficaram entre 73,5% a 81,1% com IMRT e entre 70,6% a 75,9% com 3D-CRT. Considerando os valores de NTCP para o reto e a bexiga, os maiores valores encontrados foram 6,9% para o reto e 6,1% para a bexiga, ambos planejados com a técnica de 3D-CRT. Para os casos analisados, os resultados mostram que a técnica de IMRT apresenta valores de NTCP e TCP melhores do que a técnica de 3D-CRT. Estes parâmetros não apresentaram relação direta com o volume do PTV.

Palavras-chave: câncer de próstata; DVH; probabilidade de complicações em tecidos normais (NTCP); probabilidade de controle tumoral (TCP); radioterapia.

Abstract

Analysis of Normal Tissue Complication Probability in Computerized Planning Applied to Radiotherapy of Prostate Tumors. 2019. Dissertation (Master degree) - Faculty of Medicine of Botucatu, State University of São Paulo “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2019.

The success of radiotherapy is closely related to the therapeutic ratio which represents the ratio of the amount of irradiated tumor tissue to the volume of healthy tissue achieved. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) and Tumor Control Probability (TCP) are parameters provided by computerized treatment planning systems (TPS), used in radiotherapy routine and also allow the interpretation of treatment quality. The aim of this work is analyze the planning of 03 cases of patients submitted to prostate cancer radiotherapy. The treatment plans were performed in TPS XiO, simulating the techniques of beam intensity modulated radiotherapy (IMRT) and three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT). The recommended radiation dose for the planned treatment volume (PTV) was 7600 cGy, the simulations were performed for an arrangement of 6 radiation fields with megavoltage X-ray beams and 10 MV energy. Prostatic volumes ranged from 107cm³ to 143cm³. The D98% PTV coverage dose ranged from 6,940 cGy to 7,570 cGy with IMRT and from 6,410 cGy to 7,250 cGy with 3D-CRT. The values obtained for TCP were between 73.5% to 81.1% with IMRT and between 70.6% to 75.9% with 3D-CRT. Considering the NTCP values for the rectum and bladder, the highest values found were 6.9% for the rectum and 6.1% for the bladder, both planned using the 3D-CRT technique. For the analyzed cases, the results show that the IMRT technique presents better NTCP and TCP values than the 3D-CRT technique. These parameters were not directly related to PTV volume

Key words: prostate cancer; DVH; probability of complications in normal tissues; probability of tumor control; radiotherapy.

Lista de figuras

Figura 1 – Tipos de Braquiterapia	18
Figura 2 – Formas Integral (A) e Diferencial (B) dos Histogramas Dose-Volume	25
Figura 3 – Definições da ICRU para estruturas de interesse	25
Figura 4 – Anatomia da próstata	29
Figura 5 – Representação da próstata normal e com hiperplasia.	30
Figura 6 – Estágios do Tumor (T1; T2; T3; T4, respectivamente)	32
Figura 7 – Exemplo de curva de fração de sobrevivência celular	34
Figura 8 – Relação entre Fração de Sobrevivência e razão α/β	37
Figura 9 – Taxa de sobrevivência em relação as alta e baixa LET	38

Lista de tabelas

Tabela 1 – <i>Constraints</i> dos OAR na radioterapia de câncer de próstata.	26
Tabela 2 – Critérios de D’Amico.....	32
Tabela 3 – Valores obtidos para os parâmetros analisados	44
Tabela 4 – Comparação percentual IMRT em relação à 3D-CRT	44

Lista de abreviaturas e siglas

3D-CRT	Radioterapia Conformacional Tridimensional
BATD	Braquiterapia de Alta Taxa de Dose
BBTD	Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose
BEV	<i>Beam's-eye-view</i>
CaP	Câncer de Próstata
CLINAC	Acelerador Linear Clínico
CT	Tomografia Computadorizada
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DVH	Histograma Dose-Volume
EBRT	Radioterapia de Feixe Externo
EUD	Dose Uniforme Equivalente
FS	Fração de Sobrevida
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HPB	Hipertrofia Prostática Benigna
ICRP	Comissão Internacional de Proteção Radiológica
ICRU	Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMPT	Próton Terapia de Intensidade Modulada
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
ITV	Internal Target Volume
LET	Transferência Linear de Energia
LINAC	Acelerador Linear
LKB	<i>Lyman–Kutcher–Burman model</i>
MLC	Colimador Multi-lâminas
MLQ	Modelo Linear Quadrático
NTCP	Probabilidade de Complicação no Tecido Normal
OAR	<i>Organs at Risk</i>
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PSA	Antígeno Prostático Específico
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
QUANTEC	<i>Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAD	Distância Fonte-Eixo
SBRT	Radioterapia Estereotáxica Corpórea
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único

SRS	Radiocirurgia Estereotáxica
SSD	Distância Fonte-Pele
TCP	Probabilidade de Controle do Tumor
TPS	Sistema de Planejamento de Tratamento
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UM	Unidade Monitora
VMAT	Radioterapia Modulada em Arco

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	Justificativa para realização do estudo	15
3	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	16
3.1	Radioterapia.....	16
3.1.1	Braquiterapia no câncer de próstata	17
3.1.2	Radioterapia de feixe externo - EBRT	18
3.1.3	EBRT em tumores da próstata.....	20
3.2	A radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT	21
3.3	A radioterapia de intensidade modulada - IMRT.....	22
3.4	Sistema de planejamento computadorizado de radioterapia	23
3.4.1.	Histograma Dose-Volume - DVH.....	24
3.4.2.	Delimitação das estruturas de interesse	25
3.4.3	Planejamento conformacional tridimensional	27
3.4.4.	Planejamento com técnica de IMRT	28
3.5	A próstata.....	29
3.6	O câncer de próstata	30
3.7	Radiobiologia	33
3.7.1	Curvas de sobrevivência.....	33
3.7.2	Modelos de sobrevivência celular	34
3.7.2.1	Modelo Teoria-Alvo.....	34
3.7.2.2	Modelo Linear Quadrático	35
3.8	Probabilidade de Controle Tumoral - TCP	38
3.9	Probabilidade de Complicação em Tecidos Normais - NTCP	39
3.9.1	Modelos de NTCP	39
4.	MATERIAL E MÉTODOS	42
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
6.	CONCLUSÃO	47
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia é um método de tratamento que tem como objetivo a eliminação de células tumorais através da utilização de feixes de radiação ionizante, com o menor comprometimento das células sadias adjacentes (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010). Em tratamentos de câncer de próstata há uma atenção especial com órgãos como bexiga e reto, pois são órgãos vizinhos que devem receber o mínimo de radiação possível (AAPM, 2009; SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 2013).

A radiação ionizante quando atinge o tecido produz efeitos radiobiológicos diretos e indiretos. O efeito direto, responsável por cerca de 30% do efeito biológico das radiações, ocorre na interação da radiação com o DNA, que após absorver energia oriunda da radiação ejeta elétrons ocasionando lesões nas células. No efeito indireto a radiação interage com a água do meio onde as células estão suspensas e produzem radicais livres bastante reativos. Este representa 70% do efeito biológico das radiações (SCAFF, 2010; SEGRETO *et al.*, 2016).

O emprego da radiação ionizante na radioterapia deve estar aliado a um preciso controle de qualidade para garantir, além de segurança para o paciente, um tratamento confiável e eficaz (SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012; SOUZA, 2012). Dosimetrias e levantamentos radiométricos devem ser executados periodicamente, seguindo protocolos bem estabelecidos, em todos os componentes do equipamento, desde os componentes eletro-mecânicos quanto no próprio sistema de planejamento de tratamento (TPS) afim de garantir uma incerteza inferior à 5% (IAEA, 2004; ICRU, 2010; OIEA, 2000).

A administração da radiação ionizante é realizada através de um equipamento que emite a radiação por meio da aceleração de elétrons e realiza o direcionamento e colimação do feixe de radiação, denominado acelerador linear (GOITEIN, 2008; KHAN; GIBBONS, 2014). O acelerador linear clínico (CLINAC) é controlado por um TPS que possibilita o planejamento do tratamento, concentrando altas doses de radiação nas células tumorais por meio de modificações dinâmicas de campos e intensidades de radiação (PODGORSK, 2006; SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012).

Com o aperfeiçoamento das tecnologias dos aceleradores lineares e seus TPSs surgem novas formas de colimar o feixe de radiação e tornar o tratamento cada vez mais preciso e seguro. Neste caso, é constante a busca por novos modelos matemáticos com bases biológicas que descrevam a relação entre o controle do tumor

e lesão no tecido normal em função do volume irradiado, implementando os parâmetros de probabilidade de complicação em tecidos normais (NTCP) e probabilidade de controle tumoral (TCP) (KHAN; GIBBONS, 2014; SEGRETO *et al.*, 2016).

A NTCP é um índice que procura estimar, de forma objetiva, a probabilidade de determinada complicação ocorrer durante o tratamento, devido a quaisquer doses de radiação (KHAN; GIBBONS, 2014; TROELLER *et al.*, 2015).

A TCP é uma função que diz respeito ao sucesso do tratamento, quantificando o controle do tumor pela terapia. O cálculo para determinar a TCP depende, sobretudo, de um elemento referente à morte celular devido a radiação e um outro elemento relativo à taxa de crescimento do tumor (KEINJ; BASTOGNE; VALLOIS, 2011).

Neste estudo foram analisados os valores de NTCP e de TCP calculados durante o planejamento radioterápico de pacientes com tumores da próstata. A conformidade e homogeneidade da distribuição de dose de radiação foram avaliadas com base nas informações obtidas no Histograma Dose-Volume (DVH) fornecido pelo TPS disponível no serviço de radioterapia. Os planos de tratamento foram simulados com duas diferentes técnicas de radioterapia, a técnica de radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) e a técnica de radioterapia por intensidade modulada de feixe (IMRT). Os valores de NTCP e TCP obtidos com as duas técnicas foram comparados visando identificar a efetividade e qualidade do planejamento radioterápico realizado.

2 OBJETIVOS

Compreender os métodos de cálculos de distribuição de dose de radiação utilizados nos TPS's computadorizados.

Avaliar os parâmetros NTCP e TCP obtidos em planejamentos radioterápicos de tumores da próstata.

Comparar a efetividade radiobiológica da técnica 3D-CRT e a técnica IMRT para tratamentos de tumores da próstata.

Contribuir para a escolha do melhor plano de tratamento para tumores de próstata, que minimize os efeitos colaterais da terapêutica e proporcione melhor qualidade de vida ao paciente.

2.1 Justificativa para realização do estudo

A análise quantitativa dos efeitos radiobiológicos nos tecidos normais é atualmente recomendada como guia prático para realização da radioterapia. Tal análise pode contribuir para a orientação previa da equipe de profissionais da clínica quanto aos cuidados com os pacientes, frente às possíveis complicações da radioterapia, proporcionando desta forma maior qualidade de vida aos pacientes assistidos.

Dentre os diversos tipos de câncer, o câncer de próstata é a segunda neoplasia mais recorrente e o oitavo em números de óbitos de homens no mundo, representando 7,1% de novos casos e responsável por 3,8% dos óbitos (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil o câncer de próstata é o mais incidente em homens de todas as regiões, ficando abaixo apenas dos tumores de pele não melanoma. Para o biênio 2018-2019 eram esperados cerca de 68.220 novos casos (INCA, 2017).

No Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) há uma considerável demanda de pacientes pelo tratamento de câncer de próstata, o que requer a constante atualização e aperfeiçoamento dos procedimentos oferecidos a estes pacientes.

3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Câncer é o nome dado de forma genérica para designar um conjunto de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, que tem em comum a proliferação descontrolada de células doentes, podendo invadir tecidos adjacentes e também se espalharem para órgãos e tecidos como metástases (INCA, 2019; WHO, 2002). Diversos fatores internos, como condições imunológicas, predisposições e mutações genéticas, e fatores externos, como os hábitos do indivíduo e o meio ambiente, podem ser relacionados a causa do câncer (INCA, 2017; JUNIOR *et al.*, 2015; QUIJADA *et al.*, 2017)

As formas de tratamento para o câncer de próstata mais comuns são a cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia (BRETAS *et al.*, 2012; INCA, 2019; JUNIOR *et al.*, 2015; QUIJADA *et al.*, 2017). A determinação de um tratamento específico é baseada no estadiamento clínico da doença e nas condições clínicas do paciente (ACS, 2019; MATHEUS; NETO, 2015). Estudos realizados nos EUA e no Uruguai sobre câncer de próstata, para casos em que os pacientes foram submetidos à radioterapia, demonstraram uma sobrevida em cinco a nove anos acima de 88%, exceto para grupos de alto risco (D'AMICO *et al.*, 2002; LEBORGNE *et al.*, 2004, 2006)

3.1 Radioterapia

A radioterapia é uma especialidade clínica que tem por objetivo a eliminação ou inibição de células tumorais por meio da administração controlada de radiação ionizante, com finalidade curativa ou paliativa, poupando ao máximo tecidos sadios adjacentes à área de interesse. São utilizados feixes de radiação ionizante produzidos por equipamentos de raios X (ortovoltagem e megavoltagem) ou equipamentos que possuem uma fonte radioativa, que são capazes de fornecer doses de radiação adequadas para eliminar as células tumorais (BASKAR *et al.*, 2012).

Existem duas formas de administração da radioterapia que são definidas pela posição da fonte de radiação em relação ao volume alvo de tratamento: teleterapia e braquiterapia (INCA, 2002; CONITEC, 2015). Denominada teleterapia ou radioterapia de feixe externo (EBRT – “*external beam radiotherapy*”), esta modalidade é realizada pela irradiação do paciente com feixes de fótons (raios X ou gama), elétrons ou prótons, por uma fonte externa posicionada a uma certa distância do paciente. Já na

braquiterapia, uma ou várias fontes radioativas seladas, usadas para irradiar a região desejada, são localizadas a pouca distância ou em contato com o tecido tumoral do paciente (BASKAR *et al.*, 2012; KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

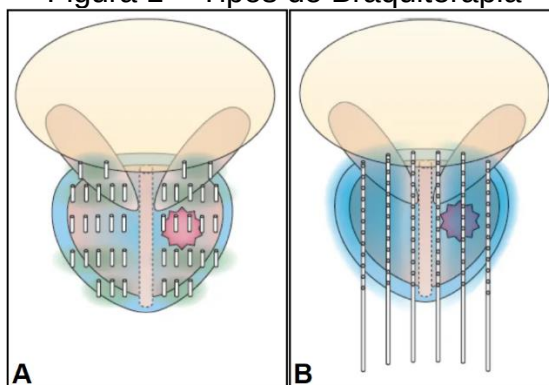
3.1.1 Braquiterapia no câncer de próstata

A braquiterapia teve início no ano de 1901, quando Alexandre Danlos e Paul Bloch trataram um paciente com Lúpus utilizando um pequeno tubo de rádio, contendo sulfato de rádio, que foi emprestado pelo casal Curie. O primeiro tratamento de câncer de próstata através da braquiterapia, utilizando fontes de rádio, foi relatado durante o encontro da Associação Francesa de Urologia em 1909 (KEMIKLER, 2019).

Por meio da braquiterapia, uma alta dose de radiação pode ser entregue a uma área localizada, poupando a exposição de tecidos saudáveis que se encontram mais distantes da fonte de radiação. Ainda que ocorra qualquer movimento executado pelo paciente durante o tratamento, as fontes de radiação mantêm a posição correta relativamente ao tumor (KEE *et al.*, 2018; KEMIKLER, 2019; KHAN; GIBBONS, 2014).

Existem dois tipos de braquiterapia da próstata: permanente e temporária. Na braquiterapia permanente, normalmente realizada com baixa taxa de dose (BBTD), as sementes do material radioativo são colocadas no interior de agulhas finas, que são inseridas através da pele na área entre o escroto e o ânus (períneo) e na próstata, conforme apresentado na Figura 1-A. As sementes são deixadas no local à medida que as agulhas são removidas e liberam baixas doses de radiação durante semanas ou meses. Já na braquiterapia temporária, normalmente realizada com alta taxa de dose (BATD), as agulhas são colocadas vazias (sem material radioativo) na próstata, e após o posicionamento são inseridas através das agulhas os cateteres com o material radioativo, como representado na Figura 1-B. Os cateteres são removidos no término do tratamento (GERBAULET *et al.*, 2002; KHAN; GIBBONS, 2014).

Figura 1 – Tipos de Braquiterapia



A: Braquiterapia com sementes permanentes e BBTD. **B:** Braquiterapia fontes temporárias e BATD
 Adaptado de <https://pcasupportgroup.org/hdr-vs-ldr-brachytherapy-is-one-better-than-the-other/>.
 Acesso em 26 outubro 2019.

A utilização da braquiterapia é adequada para pacientes com tumor de próstata em estágio inicial, bem localizado e com um bom prognóstico. Possui taxa de sobrevivência similar à encontrada em radioterapia de feixe externo (EBRT) ou prostatectomia radical, mas com menos efeitos secundários como impotência e incontinência. Podendo também ser utilizada em combinação com tais técnicas terapêuticas (DEVLIN *et al.*, 2015).

Atualmente são mais comuns o uso de radionuclídeos de fontes artificiais de ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I e ^{103}Pd . Pode também ser utilizada em combinação com outras técnicas terapêuticas, como a EBRT ou teleterapia, quimioterapia e cirurgia (GERBAULET *et al.*, 2002; KHAN; GIBBONS, 2014).

3.1.2 Radioterapia de feixe externo - EBRT

Antes da utilização de feixes de radiações ionizantes, haviam poucas opções de medicamentos para tratar algumas doenças de natureza benigna e maligna. Contudo, após da descoberta dos raios X em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen e ainda sem muito conhecimento a respeito dos seus efeitos colaterais, os raios X já foram utilizados para tratar um câncer de mama logo no ano seguinte de sua descoberta (GIANFALDONI *et al.*, 2017; GRUBBÉ, 1933).

Logo no começo do século seguinte surgiram inúmeros estudos e descobertas a respeito dos raios X. Em 1913, Coolidge desenvolveu um dispositivo capaz de emitir raios X de alta energia para o tratamento de tumores mais profundos (LAWRENCE; LIVINGSTON, 1932). A forma de administração da dose de tratamento passou a ser

fracionada a partir de 1920, reduzindo os efeitos colaterais e melhores respostas ao controle do câncer (COUTARD, 1934). No ano de 1928 foi criada a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), órgão responsável pelo controle da radioproteção (TAYLOR, 1958). Em 1932 foi introduzida a primeira forma de avaliar a dose de radiação entregue através de câmaras de ionização (THORAEUS, 1932).

O período que se estende de 1930 a 1950, conhecido como a era da ortovoltagem, foi um período de grande importância para tratamentos de câncer mais profundos. O tratamento com feixes de elétrons se tornou possível com o desenvolvimento de tubos de raios X de supervoltagem (500 kV - 2 MV), pois permitiram entregar uma dose mais alta e de diferentes energias nos tumores com resultados mais efetivos. Porém, ainda sim, a atenuação dos tecidos dificultava a penetração dos raios X e altas doses de radiação eram depositadas na pele, acarretando em reações agudas e danos tardios nesse tecido (COURANT, 2008; SCAFF, 2010).

O progresso científico continuava e se deu início ao período que ficou conhecido como era da megavoltagem, que perdurou até meados de 1985. Durante este período, equipamentos de ortovoltagem começaram a ser substituídos por novos equipamentos radioterapêuticos, como unidades de telecobaltoterapia e aceleradores lineares, capazes de atingir e tratar cânceres em tecidos ainda mais profundos com menor dose depositada na pele. Por se tratarem de equipamentos que permitiam que a fonte de radiação girasse 360° em torno de um eixo horizontal, foram projetados planos inovadores de irradiações em vários campos (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

Nas décadas de 1970 e 1980 as terapias com feixes de íons, propostas inicialmente em 1954, puderam se tornar viáveis para tratamento de diversos tumores. A necessidade de um aparato computacional avançado, imagens digitais e planejamentos precisos foram solucionadas com o intenso desenvolvimento da informática nestas décadas (GIANFALDONI *et al.*, 2017).

No novo milênio podemos contar com evoluções nos diversos setores tecnológicos que permitiram novas técnicas de radioterapia, como a 3D-CRT, IMRT, radioterapia modulada em arco (VMAT), radioterapia estereotóxica de corpo todo (SBRT), radiocirurgia estereotóxica (SRS) e próton terapia de intensidade modulada (IMPT), etc., usando uma variedade de equipamentos como aceleradores lineares,

sistemas robóticos *Cyberknife* e tomoterapia (KHAN; GIBBONS, 2014; PODDER; FREDMAN; ELLIS, 2018).

3.1.3 EBRT em tumores da próstata

O primeiro tratamento de câncer de próstata com radioterapia de feixe externo foi realizado em 1904. Apesar disso, seu tratamento só se tornou clinicamente viável após a década de 1950, com o advento dos equipamentos de megavoltagem como a unidade de telecobaltoterapia e os aceleradores lineares. No início do emprego da EBRT os equipamentos de raios X com energia de quilovoltagem (kV) apresentavam problemas quanto a toxicidade na pele devido as altas deposições de dose, além da dificuldade em localizar a próstata de forma eficiente e segura (DAL PRA; SOUHAMI, 2016; WARD *et al.*, 2014).

A partir da segunda metade do século XX, estudos mostraram que as taxas de sobrevivência com EBRT de megavoltagem estavam próximas às da protastectomia, com efeitos colaterais, como a perda da ereção, reduzidos (WARD *et al.*, 2014). A emissão de fótons de alta energia possuía maior profundidade de penetração e menor deposição de dose na pele, o que diminuía sua toxicidade e proporcionava um tratamento mais efetivo no câncer da próstata (KHAN; GIBBONS, 2014; MAYLES; NAHUM; ROSENWALD, 2007).

No decorrer dos anos seguintes, as melhorias tecnológicas na área computacional e nas técnicas de imagens, somada a necessidade de melhores qualidades de imagens culminaram na criação da tomografia computadorizada (CT), que teve impacto imediato na radioterapia, com o desenvolvimento da 3D-CRT, e no câncer de próstata (WARD *et al.*, 2014). Nesta modalidade, tratamentos que eram simulados a partir de raios X convencionais passaram a ser substituídos por imagens 3D e viabilizaram um melhor delineamento do volume de tratamento, possibilitando administrar doses mais elevadas e poupando ainda mais tecidos sadios adjacentes. Como altas doses de radiação melhoravam o controle dos níveis do antígeno prostático específico (PSA), esta modalidade passou a ser largamente utilizada no controle de tumores da próstata (MAYLES; NAHUM; ROSENWALD, 2007; SCAFF, 2010).

A IMRT, a próxima evolução envolvendo radioterapia conformacional 3D, surge com imensa aceitação na década de 1990, com melhorias nos TPSs e na integração

de colimadores multi-lâminas (DAL PRA; SOUHAMI, 2016; WARD *et al.*, 2014). A IMRT relaciona dois importantes fatores: o planejamento inverso com otimização computadorizada e a modulação dos feixes de radiação. O planejamento inverso é fundamentado em um algoritmo matemático de otimização que determina a melhor conformação dos feixes de radiação, garantindo uma distribuição de dose conforme a estabelecida pelo físico. A modulação da intensidade do feixe ocorre através de lâminas que ao atenuar a forma do feixe, alteram as curvas de isodose (KHAN; GIBBONS, 2014; MAYLES; NAHUM; ROSENWALD, 2007; SCAFF, 2010).

Com o aumento da precisão nos tratamentos da radioterapia conformacional, surge a preocupação com o deslocamento do tumor devido a movimentações e mudanças anatômicas da próstata (WARD *et al.*, 2014). A radioterapia guiada por imagem (IGRT) é uma técnica que faz o uso de imagens diárias adquiridas através de marcadores fiduciais, CT, ultrassom e outras técnicas de localização, para verificar a necessidade de ajustes ao longo do tratamento (DAL PRA; SOUHAMI, 2016; SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012).

Em relação ao câncer de próstata, o acompanhamento diário do tratamento através de imagens pode acarretar em uma melhora no controle bioquímico do tumor entre pacientes de alto risco e uma menor toxicidade urinária tardia (DAL PRA; SOUHAMI, 2016).

3.2 A radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT

A 3D-CRT é uma técnica de fundamentos físicos e biológicos, que busca obter resultados clínicos para maximizar a TCP e minimizar a NTCP (KHAN; GIBBONS, 2014).

A 3D-CRT faz o uso de múltiplos feixes de radiação com o auxílio de imagens tridimensionais obtidas por CT, ressonância magnética nuclear (RMN), ultrassom (US), tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia por emissão de fóton único (SPECT) para assegurar uma melhor homogeneidade de dose nos volumes alvo e menor dose possível nos tecidos saudáveis.

Para a utilização da técnica 3D-CRT são necessárias as definições dos volumes de tratamento e das estruturas críticas, uma vez que segundo a Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU, 2010) a dose não pode ser prescrita, registrada ou relatada sem tais definições. Os volumes são definidos

levando em consideração a parte visível ou palpável do tumor, sua extensão maligna microscópica e subclínica e também uma margem de segurança para possíveis incertezas durante o tratamento, como mudanças anatômicas do volume alvo ou a própria movimentação do paciente.

A partir destas definições há implementação de histogramas dose-volume pelo programa de planejamento de tratamento, que retratam a distribuição de dose no volume alvo e nos órgãos em risco em um gráfico de duas dimensões, facilitando a análise quantitativa do plano de tratamento (DAL PRA; SOUHAMI, 2016; KHAN; GIBBONS, 2014).

3.3 A radioterapia de intensidade modulada - IMRT

Como resultado dos avanços das técnicas de 3D-CRT, a IMRT apresenta maior precisão na conformação da distribuição de dose no volume alvo através da modulação da intensidade de cada feixe de radiação. Com a sobreposição dos múltiplos feixes modulados obtém-se uma melhor conformação no volume alvo, principalmente em regiões côncavas ou formas complexas, e uma diminuição de dose nos órgãos de risco, aumentando a probabilidade de controle tumoral e diminuindo a probabilidade de complicações nos tecidos normais (GOITEIN, 2008; PODGORSK, 2006).

A modulação da intensidade do feixe é praticada há tempos, de maneira mais básica, por meio da utilização de filtros em cunha, blocos e compensadores, que alteram as curvas de isodose pela atenuação do feixe. No entanto, a IMRT pode contar com um sistema de colimadores multi-lâminas (MLC), instalado no acelerador linear (LINAC), que auxilia na modulação da intensidade dos feixes (GOITEIN, 2008; VALICENTI; DICKER; JAFFRAY, 2008).

O MLC é composto, geralmente, por 60 a 80 pares de folhas de uma liga metálica de tungstênio, dispostas em dois lados opostos. Cada folha individual pode ter uma largura de 1 cm ou menos e com espessura de 6 cm a 7,5 cm na direção do feixe. As folhas do MLC podem ser controladas de forma independente entre si e automaticamente pelo TPS. O TPS calcula a sequência de movimentos de cada uma das folhas tomando como base as características mecânicas e dosimétricas das mesmas (KHAN; GIBBONS, 2014; PODGORSK, 2006).

Duas configurações das lâminas do MLC deram origem a duas distintas técnicas de utilização: modo estático ou *Step-and-Shoot* e modo dinâmico ou *Sliding Window*. Na técnica de modo estático, a conformação das lâminas acontece somente enquanto o feixe de radiação está desligado e é mantido constante durante a irradiação. Esta técnica cria um mapa de fluência, através da soma da dose distribuída em cada configuração, que determina a dose final entrega no volume alvo (KHAN; GIBBONS, 2014).

Na técnica de modo dinâmico ocorre o movimento contínuo das lâminas do MLC enquanto o feixe de radiação está ligado. A variação da velocidade e da distância entre as folhas, sendo funções dependentes do tempo, determinam a fluência em determinado ponto, mediante diferentes matrizes de intensidades (BARROS, 2010; PODGORSK, 2006).

3.4 Sistema de planejamento computadorizado de radioterapia

O TPS é constituído de um conjunto de algoritmos para finalidades específicas, possibilitando calcular as distribuições de dose e determinar os parâmetros do planejamento de forma automatizada (KHAN; GIBBONS, 2014; PODGORSK, 2006; POLI, 2007).

Uma das características mais úteis destes sistemas, além da realização de todos os cálculos da distribuição de dose de radiação, é a possibilidade de visualização dos órgãos delineados e outras estruturas, através de uma ferramenta denominada *Beam's-eye-view* (BEV). Por meio desta ferramenta é possível também definir as margens do campo para cobrir o PTV dosimetricamente dentro de um nível de isodose suficientemente alto (FENOGLIETTO *et al.*, 2008; KHAN; GIBBONS, 2014).

Como cada paciente possui suas próprias especificidades, os números de campos de radiação e suas composições podem variar, aumentando o tempo de planejamento. Com o advento dos sistemas de planejamentos computadorizados este processo além de mais rápido tem se tornado mais seguro, pois é possível realizar uma série de análises e comparações entre as possíveis configurações de tratamento, aumentando a qualidade de planejamento visando maior efetividade do tratamento e maior conforto ao paciente (FENOGLIETTO *et al.*, 2008; PODGORSK, 2006).

Dentre os sistemas de planejamento de tratamento existentes para realização da técnica 3D-CRT e IMRT, destacam-se o TPS Eclipse, oferecido pela Varian Medical Systems, e o TPS XiO, desenvolvido pela Elekta Medical Systems

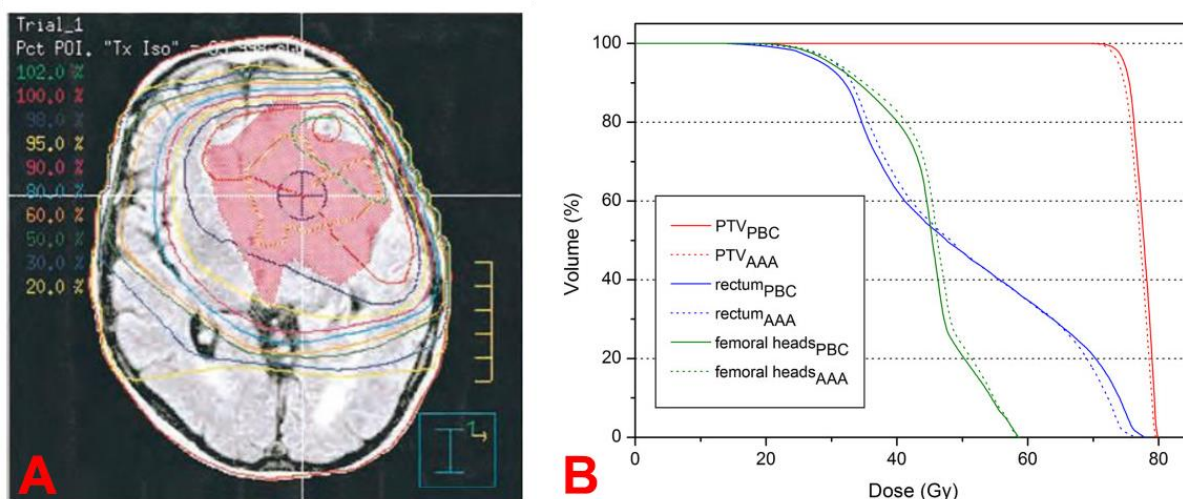
Os TPSs devem passar por rigorosos testes de controle de qualidade a uma dada periodicidade, de forma independente dos algoritmos de cálculos utilizados pelo próprio sistema. Câmaras de ionização, *phantoms* e outros sistemas dosimétricos devem ser usados para elaboração das tabelas, gráficos e curvas de distribuição de doses de radiação, os quais serão usados na conferência manual dos cálculos realizados pelo TPS (FENOGLIETTO *et al.*, 2008; KHAN; GIBBONS, 2014; POLI, 2007).

3.4.1. Histograma Dose-Volume - DVH

Os histogramas dose-volume são uma ferramenta presente nos sistemas de planejamento de tratamento atuais que fornecem informações a respeito da quantidade de dose absorvida por determinado volume de tecido irradiado, concentrando toda a distribuição de dose em uma única curva para cada estrutura anatômica de interesse (COLOMBO *et al.*, 1995; KHAN; GIBBONS, 2014).

A representação do DVH pode ser feita de duas formas: integral e diferencial. Na sua forma integral (Figura 2-A), o DVH apresenta uma relação quantitativa entre o percentual do volume de uma dada estrutura recebendo determinada porcentagem da dose de radiação. Já a forma diferencial (Figura 2-B), o gráfico do DVH representa a uniformidade da dose em determinado volume da estrutura (KHAN; GIBBONS, 2014; PODGORSK, 2006).

Figura 2 – Formas Integral (A) e Diferencial (B) dos Histogramas Dose-Volume

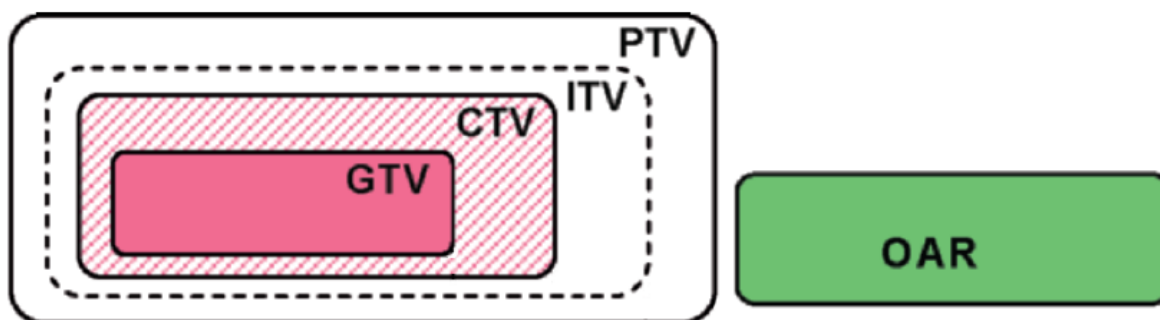


Fonte: Adaptado de KHAN, 2014.

3.4.2. Delimitação das estruturas de interesse

Conforme proposto pela Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU, 2010), a definição do volume alvo e das regiões em risco devem ser realizadas, obrigatoriamente, em planejamentos de tratamento em 3D a fim de garantir a precisão na administração da dose prescrita. As estruturas a serem definidas são divididas em cinco regiões de irradiação: GTV, CTV, ITV, PTV e OAR, conforme representados na Figura 3.

Figura 3 – Definições da ICRU para estruturas de interesse



Fonte: Adaptado de Goitein, 2008.

GTV (*Gross Tumor Volume*) é o volume palpável ou visível, ou seja, é o volume tumoral bruto;

CTV (*Clinical Target Volume*) é o volume de tecido que contém o GTV e/ou doença maligna microscópica subclínica. Este volume tem de ser eliminado e devidamente tratado para alcançar o objetivo em questão.

ITV (*Internal Target Volume*) é o volume que representa o CTV acrescida de uma margem que leva em consideração as possíveis variações do CTV quanto ao tamanho e movimentação da estrutura de referência do paciente, como por exemplo movimentos dos órgãos, a respiração etc.

PTV (*Planning Target Volume*) é o volume alvo do planejamento que leva em consideração todas as possíveis variações geométricas para garantir que a entrega da dose prescrita no CTV.

OAR (*Organs at Risk*) é o volume de risco, ou seja, estruturas anatômicas sadias próximas ao tumor cuja sensibilidade é tal que a dose recebida de um plano de tratamento pode ser significativa quando comparado com sua tolerância, possivelmente requerendo uma mudança no arranjo do feixe ou uma mudança no valor da dose.

Em um tratamento de câncer de próstata os órgãos que estão sujeitos a receber uma maior parcela de dose, considerados OAR, são a bexiga, as cabeças de fêmures e o reto. Na tabela 1 estão representadas as restrições de dose ou *constraints* utilizadas no setor de radioterapia para cada um dos órgãos em risco, recomendados pela *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) (BENTZEN *et al.*, 2010).

Tabela 1 – *Constraints* dos OAR na radioterapia de câncer de próstata.

Órgão de Risco	Volume (%)	Dose Máxima (cGy)
Reto	15	7500
	20	7000
	25	6500
	35	6000
	50	5000
Bexiga	15	8000
	25	7500
	35	7000
	50	6500

Fonte: Adaptado de Bentzen et al, 2010.

Tabela 1 - Continuação

Órgão de Risco	Volume (%)	Dose Máxima (cGy)
Cabeça de Fêmur Direita e Esquerda	5	5000
	15	4500

Fonte: Adaptado de Bentzen et al, 2010.

Os principais efeitos relacionados à morbidade devido a toxicidade da radioterapia são gastrintestinais, urinários ou sexuais. Na maior parte dos casos tais efeitos podem ser limitados e temporários, podendo ser controlados com o uso de medicamentos e melhoram com o passar do tempo.

3.4.3 Planejamento conformacional tridimensional

Determinada a quantidade de dose necessária para o tratamento pelo médico radioterapeuta, um físico especialista realiza os planos de tratamento. O planejamento tem início com a definição dos campos de radiação e suas características geométricas, tais como o posicionamento do *gantry* e a energia do feixe de radiação. Há também a escolha do ponto de cálculo de dose da radiação prescrita, que preferencialmente é referenciado no centro do PTV.

Nos planos de próstata normalmente são utilizadas técnicas de posicionamento de isocentro (SAD), em que o isocentro é localizado no centro do PTV, isto é, o centro de todos os campos de radiação é direcionado para o ponto no centro no PTV.

Planejamentos em que os pontos de cálculo são localizados em um OAR ou regiões que apresentam grande heterogeneidade não são aconselhados, uma vez que podem haver incertezas pelos algoritmos utilizados nos sistemas de planejamento, possibilitando margens de erros, tanto no valor das unidades monitoras (UM) quanto na alteração da intensidade do feixe de radiação.

Estabelecidas as disposições dos campos, têm início a fase de conformação das MLCs de acordo com o PTV. Esta conformação pode ser realizada de forma automática pelo TPS, informando a estrutura de interesse e uma margem de segurança, e então verificada pelo físico. A dose de prescrição no ponto de referência determinado anteriormente deve ser normalizada, fazendo com que a curva de isodose de 100% corresponda à dose de prescrição.

O próximo passo é a análise das distribuições de dose para cada estrutura de interesse, tanto no volume alvo quanto nos órgãos de risco. Esta análise é feita através da avaliação dos DVHs, é esperado que o volume total do alvo, ou muito próximo do total, receba a dose prescrita e que os OARs recebam o mínimo de dose possível, dentro dos seus limites.

Neste trabalho considerou-se as recomendações para os limites de dose instituídas pela ICRU Report 50 e 62 (ICRU 1993, ICRU 1999), os quais determinam que a subdose em qualquer parte do PVT não deve exceder 5% da dose prescrita e a sobredose não exceda 7% da mesma. Para o caso de um planejamento não satisfazer estes limites, há a necessidade de reavaliar todos os parâmetros utilizados, como os fatores geométricos, disposição dos MLCs etc.

3.4.4. Planejamento com técnica de IMRT

O planejamento da técnica IMRT é realizado de forma inversa, isto é, não há a necessidade de o físico determinar quais os pesos dos campos, ele define apenas os objetivos de distribuição de dose de cada estrutura de interesse e o TPS, através de um algoritmo de otimização, busca por uma solução ideal e estabelece as melhores configurações para distribuição dos feixes de radiação, padrões de fluência e até mesmo os subcampos para a modulação do feixe de radiação.

Para o início no planejamento inverso são necessárias informações a respeito dos números de campos, ângulos de incidência e energia do feixe que serão utilizados no tratamento. Uma vez informados, deve-se configurar a abertura dos colimadores garantindo que todas as áreas de tratamento (PTV) serão compreendidas e assim minimizem a exposição nos OARs.

O próximo passo consiste em informar as doses de cobertura de tratamento visando que o TPS busque por uma maneira de minimizar o custo computacional ou maximizar a qualidade do tratamento, através de uma função objetiva criada pelo algoritmo, de forma iterativa. Este processo tem por finalidade proporcionar a melhor distribuição de dose no volume de tratamento com o menor tempo de máquina.

O TPS possui critérios de otimização e podem ser alterados conforme necessário. A cada início de otimização por processo iterativo, o algoritmo buscará por minimizar a função objetiva. Quanto menor o valor da função objetiva, maior a

proximidade da distribuição de dose pela fluência dos campos com àquela definida pelo físico como objetivo de planejamento.

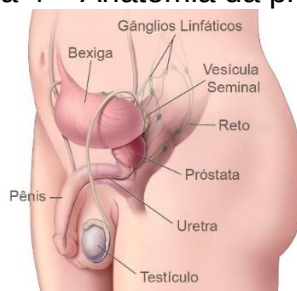
A avaliação do tratamento é dada através de um DVH. O DVH pode ser modificado e exibido conforme cada mudança nos objetivos inseridos é realizada. Tais mudanças podem ser realizadas a qualquer momento e são recalculadas pelo algoritmo do TPS. Se o DVH não apresentar nenhuma restrição de dose e estiver de acordo com o desejado dá-se início a fase de segmentação e modulação do feixe, para então iniciar o tratamento.

Na técnica de IMRT os limites de doses absorvidas são determinados pela ICRU 83 (ICRU 2010) como valores de dose mínima absorvida ($D_{98\%}$), dose máxima absorvida ($D_{2\%}$) e dose absorvida média ($D_{50\%}$). Em relação à cobertura, ao contrário do 3D-CRT, em que as recomendações de dose dentro do volume de interesse estejam entre 95% e 107%, é recomendado pela ICRU para IMRT que pelo menos 50% do volume receba a dose prescrita.

3.5 A próstata

A próstata é um órgão pélvico presente nos homens, constituída principalmente de musculatura lisa e tecido fibroso, mas contém também glândulas. A próstata está posicionada entre o reto e a bexiga, envolvendo a parte superior da uretra (Figura 4). Possui a função de produzir um líquido que compõe parte do sêmen, que nutre e protege os espermatozoides. A secreção das glândulas prostáticas é lançada diretamente na porção prostática da uretra através de numerosos ductos prostáticos (não visíveis macroscopicamente) e confere odor característico ao sêmen (BRETAS *et al.*, 2012; JUNIOR *et al.*, 2015).

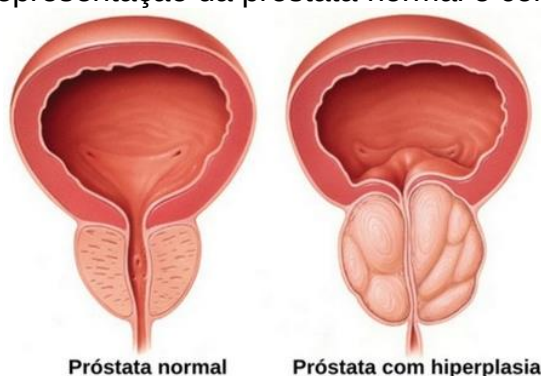
Figura 4 – Anatomia da próstata



Fonte: Adaptado de <https://medivizor.com/blog/wp-content/uploads/2019/07/prostate.jpg>. Acesso em Novembro 2019.

O formato da próstata é alterado com o avanço da idade. Em homens jovens a próstata possui o tamanho de uma ameixa, com aproximadamente 20 gramas, e com dimensões de 3 a 4 cm na base, 4 a 6 cm na sua dimensão céfalo-caudal e 2 a 3 cm na sua dimensão ântero-posterior. Já em homens mais velhos é comum a hipertrofia prostática benigna (HPB), onde a glândula aumentada pode atingir entre 30 g e 80 g e ocasionalmente de até 120 g (Figura 5) (OLDER; WATSON, 1996; TANAGHO, 1994).

Figura 5 – Representação da próstata normal e com hiperplasia.



Fonte: https://static.medicoresponde.com.br/imagens/img/pr/os/prostata_c.jpg
Acesso em Novembro 2019.

A próstata é dividida em quatro zonas glandulares: periférica, central, transicional e periuretral. A zona periférica representa aproximadamente 70% do volume total da próstata e é onde possui maior incidência dos carcinomas. A zona central representa 25% do volume total da próstata e é a região onde há a menor probabilidade de surgimento de um carcinoma, entre 5 a 10%. A zona transicional ou periuretral corresponde de 5 a 10% do volume prostático e é onde a HPB se origina, se estendendo até a zona periuretral (ENGERT; VEGH; KOVACS, 1993; TANAGHO, 1994).

3.6 O câncer de próstata

O câncer de próstata (CaP) é o principal câncer que acomete homens no Brasil, exceto pelo câncer de pele não melanoma, e a maior parte dos casos se concentra nas regiões Sul e Sudeste (INCA, 2017). Apesar de apresentar uma elevada e crescente incidência, o câncer de próstata possui uma baixa taxa de mortalidade e

vem diminuindo em todas as regiões do mundo devido aos avanços nos tratamentos oncológicos (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2017).

Um marcador de risco importante para o CaP é a idade, posto que após os 50 anos há um aumento exponencial tanto na incidência como na mortalidade. Contudo, existem outros marcadores bem definidos como o histórico familiar e etnia. Pessoas cujo familiares de primeiro grau (pais e irmãos) possuíam CaP antes dos 60 anos podem ter o risco aumentado de 3 a 10 vezes em relação a população em geral (BRASIL, 2002; INCA, 2017). Outros fatores como a obesidade, dieta e o estilo de vida apresentam evidências de que podem exercer influência no desenvolvimento de um CaP e, apesar de incertos, é sugerido adotar práticas saudáveis por poder diminuir o risco de várias doenças, inclusive o câncer (BRETAS *et al.*, 2012; INCA, 2017).

Durante a sua fase inicial o CaP pode não apresentar sintomas, porém, quando apresentados, os mais comuns são dificuldade de urinar, demora em começar e terminar de urinar, sangue na urina, diminuição do jato de urina e necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou à noite (CONITEC, 2015; JUNIOR *et al.*, 2015).

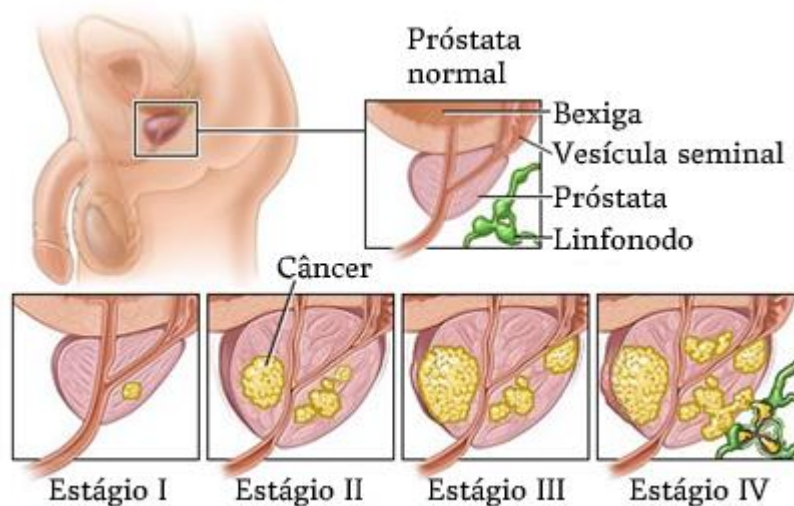
Os métodos utilizados para rastreamento populacional do CaP, apesar de muito questionados, são a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) e o toque retal (BARONI *et al.*, 2009; UNICAMP, 2015). Entretanto, para uma confirmação do diagnóstico há a realização da ultrassonografia transretal, que permite o estudo histopatológico do tecido obtido pela biopsia da próstata. Este tipo de procedimento é aconselhado apenas quando os níveis de PSA estão acima de 4 ng/mL (BRASIL, 2002; CONITEC, 2015).

Após a confirmação do diagnóstico, a escolha do tratamento pelo médico terapeuta será feita levando em consideração a individualidade do paciente, ou seja, a idade, a expectativa de vida, as comorbidades, o estadiamento do tumor e os efeitos colaterais de cada tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QUIJADA *et al.*, 2017; UNICAMP, 2015).

De acordo com o Sistema TNM, desenvolvido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), a classificação de cada tumor leva em conta as características do tumor primário (T), características dos linfonodos (N) e presença ou ausência de metástases (M), baseando-se na extensão anatômica do tumor (Figura 6). Estes parâmetros podem receber tanto graduações numéricas quanto alfabéticas para indicar o nível de evolução do tumor e comprometimento dos linfonodos. Há também a classificação da velocidade de evolução do tumor a partir da diferenciação celular,

representado segundo o escore de Gleason, que varia de 2 a 10, onde escores menores representam crescimento lento e escores maiores crescimentos mais rápidos (BRASIL, 2002; CONITEC, 2015; JUNIOR *et al.*, 2015).

Figura 6 – Estágios do Tumor (T1; T2; T3; T4, respectivamente)



Fonte: Adaptado de <http://www.healthcare-online.org/images/10408834/Stages-of-Prostate-Cancer.jpg>. Acesso em Novembro 2019.

A escolha do tratamento específico para os pacientes é geralmente realizada de acordo com a subdivisão em riscos de recidiva (critérios de D'Amico), representados na Tabela 2 a seguir (D'AMICO *et al.*, 2002; UNICAMP, 2015).

Tabela 2 – Critérios de D'Amico			
	PSA	Escore de Gleason	Estadiamento
Risco baixo (todos os critérios a seguir)	< 10 ng/ml	2-6	T1-T2a
Risco intermediário	10-20 ng/ml	7	T2b
Risco alto (pelo menos um dos critérios a seguir)	> 20 ng/ml	8-10	>T2c

Fonte: D'AMICO *et al.*, 2002

Os tratamentos para o CaP em estadiamentos T1-T2, quando a doença se encontra localizada, são a cirurgia radical, a radioterapia e a observação vigilante. Para casos em que a doença se apresenta localmente avançada, como em T3-T4, os tratamentos passam a ser realizados em conjunto, como por exemplo a cirurgia radical

seguida de radioterapia. Se a doença apresenta metástases o tratamento é baseado na supressão androgênica, buscando trazer melhor qualidade de vida para o paciente visto que a cura da mesma é improvável (BRASIL, 2002; JUNIOR *et al.*, 2015; UNICAMP, 2015).

3.7 Radiobiologia

As radiações ionizantes interagem com corpos, depositando neles energia. Entretanto, estas, em radiobiologia, possuem energia maior que 10 eV e são capazes de depositar diretamente altas quantidades de energia em componentes celulares, como moléculas de DNA, e arrancar um elétron do átomo. Este processo, chamado de ionização, pode provocar desde mutações até morte celular e corresponde cerca de 30% do efeito biológico das radiações. Os outros 70% do efeito biológico produzido pelas radiações são oriundos de processos indiretos, como a produção de radicais livres pela interação da radiação com a água, denominado radiólise (SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012; SEGRETO *et al.*, 2016).

Os efeitos da radiação ionizante podem ser classificados em estocásticos e determinísticos. Os efeitos estocásticos são sempre tardios e a gravidade do efeito não depende da dose, porém, a probabilidade de ocorrência aumenta com o aumento da dose, não existindo limiar. Os efeitos determinísticos, ou de reações teciduais, são aqueles para os quais há um limiar de ocorrência, que depende do tipo de radiação e do tecido irradiado, e quanto maior a dose, mais grave é o efeito (OKUNO; YOSHIMURA, 2010; SCAFF, 2010).

O limiar de dose foi estabelecido pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), em 2012, como sendo a dose estimada que causa incidência de reações teciduais em 1% dos tecidos irradiados (OKUNO, 2013).

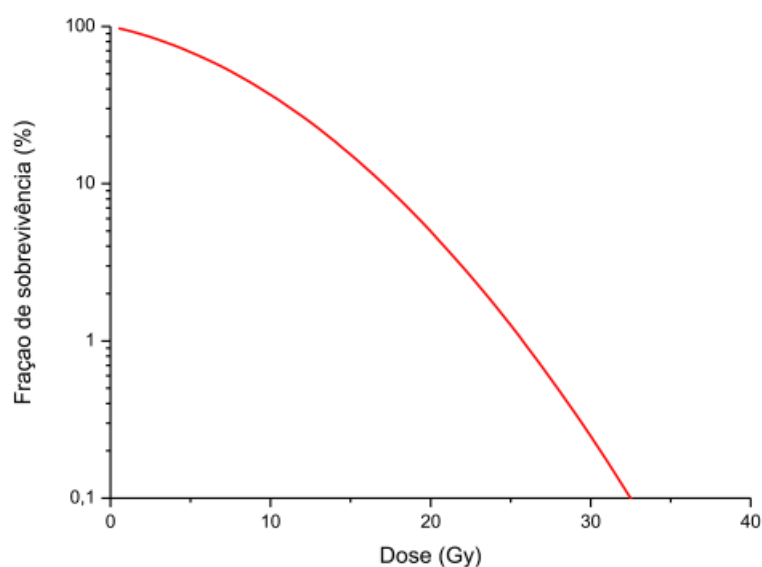
3.7.1 Curvas de sobrevivência

As primeiras curvas de sobrevivência foram propostas em 1956 por Puck e Marcus para cultura de células irradiadas e representam a relação entre a dose de radiação absorvida e a fração de células sobreviventes, visto que a morte celular é definida como a perda da capacidade de reprodução (PUCK; MARCUS, 1956). Estas curvas estão intimamente ligadas ao sucesso do tratamento por permitirem uma

análise quantitativa dos processos da interação da radiação com o tecido. A Figura 7 mostra um gráfico semi-log de sobrevivência celular, com a dose de radiação em escala linear (abscissa) e a fração de sobrevivência (FS) em escala logarítmica (ordenada) (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 2013; SEGRETO *et al.*, 2016).

Existem outros fatores que podem influenciar a curva de fração de sobrevivência celular, como o tempo total de tratamento e o fracionamento da dose (GOITEIN, 2008).

Figura 7 – Exemplo de curva de fração de sobrevivência celular



Fonte: (PUCK; MARCUS, 1956)

3.7.2 Modelos de sobrevivência celular

Modelos radiobiológicos, cada qual com sua especificidade, podem ser baseados empiricamente ou teoricamente. Os modelos empíricos se adequam aos dados clínicos enquanto os modelos teóricos são baseados em algum conhecimento das interações da radiação com as células e o DNA e os processos envolvidos. Os modelos mais utilizados são o de Teoria-Alvo e o Modelo Linear Quadrático (MLQ) (KHAN; GIBBONS, 2014; SEGRETO *et al.*, 2016).

3.7.2.1 Modelo Teoria-Alvo

De acordo com este modelo, o DNA é o alvo primário da radiação por conter regiões específicas relacionadas a capacidade de reprodução das células. Essas

regiões, uma vez inativadas pela radiação, conduziria a célula a morte celular (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 2013).

O modelo Teoria-Alvo propõe o rompimento da fita dupla DNA por uma única partícula carregada, como elétron ou próton, com alta transferência linear de energia (LET). Como a probabilidade de dano em uma região específica do DNA é baixa, os eventos são baseados em uma distribuição de Poisson em relação ao número de acertos nos alvos (GOITEIN, 2008). Assim, a probabilidade de sobrevivência, ou seja, a probabilidade de nenhuma quebra ocorrer (P_0) é dada pela equação:

$$P_0 = e^{-D/D_m}, \quad (1)$$

na qual D é a dose de radiação e D_m o limiar de dose para inativação por alvo.

Neste evento a probabilidade de sobrevivência da célula é inversamente proporcional à dose (D), ou seja, com o aumento da dose há diminuição na probabilidade de sobrevivência (SEGRETO *et al.*, 2016).

3.7.2.2 Modelo Linear Quadrático

O Modelo Linear Quadrático (MLQ) descreve o efeito da radiação através da incorporação do modelo Teoria-Alvo, que representa uma componente linear, e acrescenta um componente quadrático (KHAN; GIBBONS, 2014; SEGRETO *et al.*, 2016).

O componente linear α tem por base o modelo da Teoria-Alvo por tratar a quebra simples do DNA, a qual possui maior taxa de reparo, como uma função linear em relação à dose (D), podendo ser expresso como αD e P_0 definido como a fração de sobrevivência das células (S), assim:

$$S = e^{-\alpha D} \quad (2)$$

O componente quadrático leva em consideração a quebra dupla da molécula de DNA, em regiões distintas, por duas diferentes partículas carregadas. Desta forma, para uma partícula, a probabilidade de acerto é dada em função da dose e a probabilidade de acerto das demais partículas também são dadas em função da dose. Desta forma, a fração de sobrevivência é dada por:

$$S = e^{-\beta D^2} \quad (3)$$

Portanto, a fração de sobrevivência das células é dada por:

$$S = e^{-\alpha D} \cdot e^{-\beta D^2} = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (4)$$

na qual α representa a probabilidade de dano letal da partícula linear e β representa a probabilidade de dano letal por duas partículas independentes.

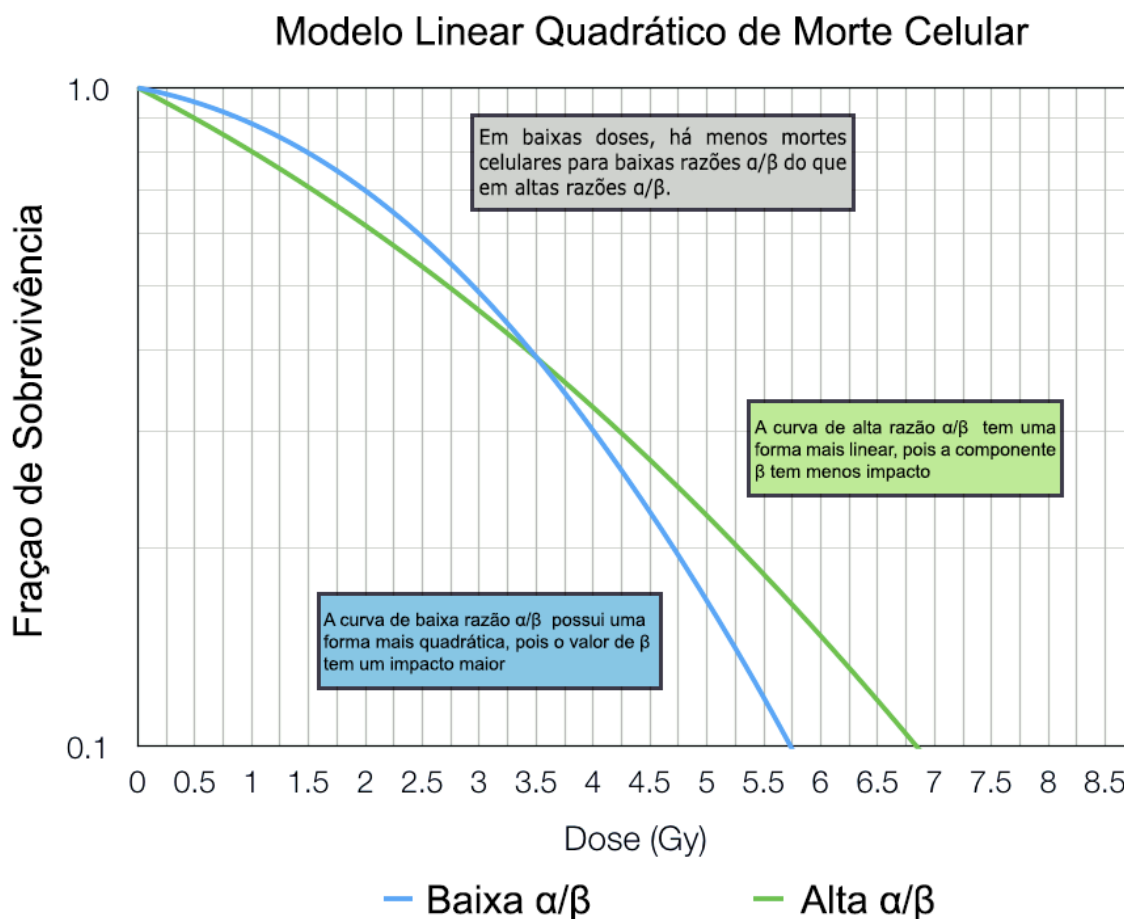
Por apresentar dois parâmetros desconhecidos (α e β), na prática, o modelo linear quadrático apresenta um problema na falta de confiabilidade nos valores obtidos a partir de dados clínicos. Para isso foi introduzida a Dose Biologicamente Eficaz (BED) que reduz dependência da equação do MLQ a um único parâmetro em um tratamento com n frações, da seguinte forma:

$$BED = n \left(\frac{-\ln S}{\alpha} \right) \quad (5)$$

assim,

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (6)$$

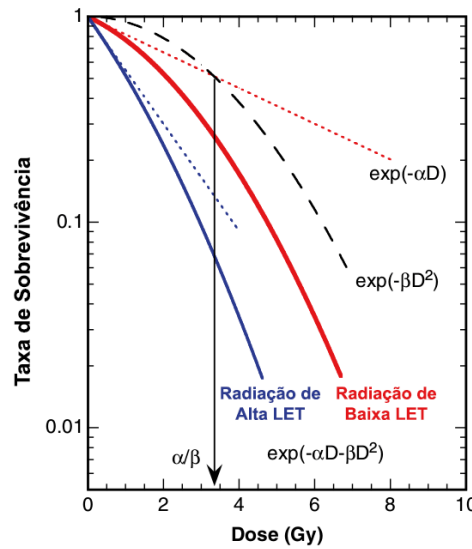
Na qual d é o valor de dose por fração. O parâmetro α/β , denominado “razão alfa sobre beta”, é o que define a curvatura do gráfico de sobrevivência celular, estando intimamente ligada a radiosensibilidade do tecido. Curvas com uma razão α/β grandes são mais alargadas, presentes em tumores de alta proliferação celular (Figura 8). Desta forma, quanto maior a razão α/β , maior a radiosensibilidade do tecido. Experimentos com metodologias diferentes apresentaram valores de α/β em torno de 1-3 Gy (KO *et al.*, 2011; WANG; LI, 2005).

Figura 8 – Relação entre Fração de Sobrevivência e razão α/β 

Fonte: <http://ozradonc.wikidot.com/rb:radiation-models>. Acesso em Dezembro 2019.

Na figura 9 a seguir está representado um modelo de relação entre a transferência linear de energia da radiação no tecido irradiado e a respectiva fração de sobrevivência de células atingidas. Para radiações de baixa LET com baixa dose a sobrevivência celular depende somente do componente linear. Em altas doses, no entanto, há a dependência também do componente quadrático (GARZON; PLAZAS, 2014; SEGRETO *et al.*, 2016).

Figura 9 – Taxa de sobrevivência em relação as alta e baixa LET



Fonte: Adaptado de GARZON; PLAZAS, 2014.

Modelos radiobiológicos procuram estimar esta probabilidade através de parâmetros que se baseiam nas condições de homogeneidade e de conformidade da distribuição da dose de radiação no volume de tecido irradiado. A NTCP e a TCP, são parâmetros fornecidos por TPS computadorizados, usados na rotina da radioterapia (COLOMBO *et al.*, 1995; SEGRETO *et al.*, 2016).

3.8 Probabilidade de Controle Tumoral - TCP

Existem modelos matemáticos utilizados para mensurar a TCP, como por exemplo o modelo de Zaider-Minerbo e simulações Monte Carlo. No entanto, o modelo que utiliza a distribuição de Poisson, assim como MLQ, é mais simples matematicamente e tão eficaz quanto métodos mais sofisticados (KHAN; GIBBONS, 2014; SEGRETO *et al.*, 2016).

A distribuição de Poisson pode ser utilizada para descrever a probabilidade P de encontrar $X = k$ células vivas após a aplicação de uma dose de radiação. Tal distribuição é dada por:

$$P(X = k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} \quad (7)$$

na qual λ é a média do número de sobreviventes com a dose D . Para um tumor que tenha número inicial de células N_0 , tal probabilidade de sobrevivência é um evento raro e independente do evento anterior.

3.9 Probabilidade de Complicação em Tecidos Normais - NTCP

Inúmeros modelos matemáticos foram desenvolvidos para o cálculo e análise da NTCP, desde modelos mais simples até modelos que englobam variáveis biológicas (BURMAN *et al.*, 1991; JENSEN *et al.*, 2011; LYMAN, 1985; WITTE *et al.*, 2007). Tais modelos se diferem na maneira que tratam da variável volume nas equações e, na sua grande maioria, utilizam de histogramas dose-volume para obter a distribuição de dose nas estruturas (TROELLER *et al.*, 2015).

3.9.1 Modelos de NTCP

O primeiro modelo matemático da NTCP foi proposto em 1978, por Dritschilo (DRITSCHILO *et al.*, 1978), porém, atualmente o modelo mais usado foi proposto por Lyman (LYMAN, 1985) com adaptações de Kutcher e Burman para lidar com irradiação não homogênea nos órgãos. Modelo este conhecido como LKB (COLOMBO *et al.*, 1995; JENSEN *et al.*, 2011; KUTCHER *et al.*, 1991a).

No modelo de Lyman, a NTCP para a irradiação uniforme de um órgão com uma dose D é dada por:

$$NTCP = c(u) = 1/\sqrt{(2\pi)} \cdot \int_{-\infty}^u e^{-t^2/2} dt \quad (8)$$

com o limite superior:

$$u = (D - TD_{50}(v))/(m \cdot TD_{50}(v)) \quad (9)$$

Nesta expressão, “ v ” é o volume do órgão fracionado dado por $v = V/V_{ref}$, com V_{ref} sendo o volume de referência para o OAR (órgão de risco – tecido normal); m é um parâmetro adimensional e se refere a inclinação da curva da NTCP e $TD_{50}(v)$ é a dose de tolerância, causada por uma irradiação uniforme no volume v , na qual a NTCP é de 50%. $TD_{50}(v)$ é calculado pela seguinte equação:

$$TD_{50}(v) = \frac{TD_{50}(1)}{v^n} \quad , \quad (10)$$

em que $TD_{50}(1)$ é a dose total uniforme que produz uma NTCP de 50% se todo o órgão for irradiado e “ n ” um parâmetro que define a dependência do volume.

O modelo Lyman–Kutcher–Burman (LKB) utiliza um algoritmo para redução de volume para um OAR irradiado de maneira não homogênea. Neste modelo, para cada subvolume fracionado irradiado v_j , ($j = 1, \dots, k$, $\sum_j v_j = 1$), irradiado por uma dose d_j e com uma dose de referência d_{ref} , corresponde a um volume efetivo parcial v_{eff} . O volume efetivo parcial, por sua vez, é definido como o volume que se fosse o único volume irradiado por uma dose d_{ref} , que resultaria no mesmo NTCP no modelo de Lyman como se o volume v_j fosse o único volume irradiado para uma dose d_j (KUTCHER *et al.*, 1991b). Assim:

$$v_{eff}^{(j)} = v_j \cdot \left(\frac{d_j}{d_{ref}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (11)$$

No modelo LKB, o volume efetivo parcial, quando irradiado em sua totalidade, com a dose d_{ref} resultaria na mesma NTCP que o OAR irradiado de maneira não homogênea, e é dado como a soma de todos os subvolumes efetivos no DVH:

$$v_{eff} = \sum_{j=1}^k v_{eff}^{(j)} \quad (12)$$

Desta forma, a NTCP da equação 10 é dado por uma variável u :

$$u = (d_{ref} - TD_{50}(v_{eff})) / (m \cdot TD_{50}(v_{eff})) \quad (13)$$

Para este modelo, o NTCP é determinado exclusivamente a partir do DVH. Se considerarmos um OAR uniformemente irradiado, o modelo de Lyman fornece o NTCP como uma função crescente da dose e no modelo LKB existe uma dose uniforme única E que corresponde a esse valor do NTCP. Este E é a quantidade que, se aplicada uniformemente em toda a estrutura/órgão, levaria as mesmas consequências clínicas que seriam obtidas com a distribuição não uniforme de doses

de interesse, denominada Dose Uniforme Equivalente (EUD), introduzida por Niemierko (NIEMIERKO, 1997).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho foram analisados os planejamentos de tratamento de 03 pacientes submetidos à radioterapia em câncer de próstata que apresentavam proximidades quanto aos números de campos, PTVs e doses cujo pacientes se encontravam na mesma fase de tratamento e não haviam realizado nenhum tipo de cirurgia de próstata.

Os planejamentos dos tratamentos foram realizados no TPS XiO, simulando as técnicas de IMRT e 3D-CRT.

A dose de radiação preconizada para o PTV (volume de tratamento planejado) foi de 7.600 cGy. As simulações foram realizadas para um arranjo de 6 campos de radiação com feixes de raios X de megavoltagem e energia de 10 MV.

Os tratamentos foram realizados em um acelerador linear de uso clínico da marca Elekta Medical S.A., modelo Precise, série 15-3609, disponível na Clínica de Radioterapia Arakawa do Hospital Unimed de Bauru.

Este equipamento permite a utilização de feixes de fótons com energias de 6 MV e 10 MV e feixes de elétrons com energia de 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV e 12 MeV, com uma taxa de dose de até 600 unidades monitoras (UM) por minuto. O *gantry* possui movimentação de 360° no isocentro, que é localizado por três *lasers*, sendo dois situados nas paredes laterais e um na parede frontal. A distância de tratamento (localização do isocentro da máquina) é de 100 cm da fonte e o campo de radiação máximo permitido é de 40 x 40 cm no isocentro. Possui também uma mesa com ajuste de altura e de rotação de até no máximo 180° com capacidade de até 180 kg por paciente.

Este CLINAC conta com um sistema de colimadores multi-lâminas (MLC) instalado no cabeçote do equipamento, composto por dois bancos de 40 lâminas cada, com lâminas de 1,0 cm de largura e 6,0 cm de altura. As lâminas são feitas de tungstênio com densidade de 18 g/cm³ e se movem perpendicularmente à direção da radiação.

Além do MLC para a conformação de dose o equipamento também permite a utilização de filtro em cunha para uma melhor distribuição de dose. Este filtro, denominado *auto wedge*, possui angulação variável entre 1° a 60° e está integrado no cabeçote do CLINAC, o controle desta variação é realizado através do sistema de

planejamento de tratamento (TPS) XiO[®], com o gerenciamento dos tratamentos realizado através do Sistema Mosaic, ambos da fabricante Elekta Medical Systems.

O trabalho teve como base simulações de planejamento de radioterapia, alterando as técnicas entre 3D-CRT e IMRT, de forma a obter os valores de NTCP e TCP para cada técnica.

Uma vez realizado o planejamento na técnica 3D-CRT, foram mantidos constantes os valores de PTV dos casos clínicos e alterada a técnica de tratamento para IMRT, observando mudanças na distribuição de dose através da análise do histograma de dose volume.

O sistema de planejamento computacional XiO oferece informações complementares por meio do DVH, como a uniformidade de dose e a identificação de “regiões de conflito” que podem causar complicações durante o tratamento, além dos respectivos valores de NTCP e TCP.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dificuldade em selecionar planejamentos em que os pacientes se encontravam no mesmo estágio da doença, com doses prescritas semelhantes, mantendo a similaridade do planejamento quanto aos números de campos e proximidade das doses nas estruturas de interesse para ambas as técnicas durante as simulações limitou o estudo a ser realizado em 03 planejamentos.

Na Tabela 3 estão os respectivos valores de volumes prostáticos, dose de cobertura de 98% do PTV (com IMRT e com 3D-CRT), TCP, NTCP para o reto, NTCP para a bexiga de todos os tratamentos.

Tabela 3 – Valores obtidos para os parâmetros analisados

Caso	PTV (cm ³)	D ₉₈ (cGy)		TCP (%)		NTCP Reto (%)		NTCP Bexiga (%)	
		3D-CRT	IMRT	3D-CRT	IMRT	3D-CRT	IMRT	3D-CRT	IMRT
1	142,97	7.250	7.430	75,3	80,1	6,5	5,5	4,9	4,1
2	109,07	7.310	7.570	75,9	81,1	5,3	4,2	6,1	5,5
3	107,83	6.410	6.940	70,6	73,5	6,9	6,6	5,4	4,1

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Tabela 4 ilustra a comparação percentual dos parâmetros radiobiológicos analisados em função das técnicas de radioterapia simuladas (IMRT em relação à 3D-CRT).

Tabela 4 – Comparação percentual IMRT em relação à 3D-CRT

Caso	PTV (cm ³)	D ₉₈ (cGy)	TCP (%)	NTCP Reto (%)	NTCP Bexiga (%)
		IMRT x 3D-CRT	IMRT x 3D-CRT	IMRT x 3D-CRT	IMRT x 3D-CRT
1	142,97	+2,48%	+6,37%	-15,38%	-16,33%
2	109,07	+3,55%	+6,85%	-0,75%	-9,84%
3	107,83	+8,27%	+4,11%	-4,35%	-24,07%

Fonte: Elaborada pelo autor.

Embora seja razoável pensar que os parâmetros de NTCP e TCP são influenciados pela extensão do volume alvo de tratamento (volume prostático) e dos órgãos de risco, conforme delimitação das estruturas anatômicas realizadas no TPS, e pela dose de radiação que os atinge, neste trabalho, e para os casos clínicos

analisados, nota-se que estes parâmetros não apresentaram relação direta com o volume do PTV.

Em relação a dose com 98% de cobertura do PTV o tratamento com IMRT forneceu uma entrega maior de dose, em no mínimo 2,48% e no máximo 8,27% para os casos 1 e 3, respectivamente, quando comparada com a técnica de 3D-CRT.

Para a TCP, que avalia o sucesso do tratamento no controle tumoral, também se nota melhores resultados no tratamento realizado com IMRT, entregando uma taxa em até 6,85% maior em relação a técnica 3D-CRT.

Como é de conhecimento, os órgãos em risco em um tratamento de câncer da próstata são, principalmente, o reto e a bexiga. Os valores da NTCP demonstram uma menor toxicidade nos tratamentos realizados com IMRT para ambos os OARs estudados.

Um estudo envolvendo 40 pacientes com câncer de próstata que foram submetidos à dois diferentes planejamentos de 3D-CRT, a primeira utilizando 3 campos de radiação e a segunda utilizando 6 campos, levando em consideração os parâmetros da TCP e NTCP, apresentou resultados similares dos parâmetros na bexiga. Entretanto, em termos da NTCP no reto, o tratamento com 6 campos teve um melhor resultado, apesar de apresentar toxicidade semelhante (Negri *et al.*, 1998)

Comparando ambas as modalidades, 3D-CRT e IMRT, existem outros dois estudos. O primeiro concluiu que houve uma grande discrepância dos valores de NTCP para toxicidades gastrointestinais em pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia através das modalidades 3D-CRT e IMRT. A modalidade 3D-CRT foi utilizada em um grupo de 275 pacientes e apresentou 28,7% toxicidade, enquanto na modalidade IMRT um grupo de 550 pacientes foi analisado e apresentou 7,8% de toxicidade. Também concluiu que não houve evidência específica para as toxicidades terem sido bem distintas e aponta que os modelos de NTCP usados devem ser avaliados (TROELLER *et al.*, 2015).

No segundo estudo, em que as técnicas também foram aplicadas em pacientes com tumores de próstata concluiu que a técnica de IMRT permitiu uma melhor cobertura e conformação da dose prescrita no volume alvo de planejamento do que a técnica 3D-CRT, porém distribuída de forma mais heterogênea (NUNES, 2018).

Dois estudos semelhantes analisaram casos clínicos de pacientes submetidos à radioterapia em tumores da próstata, verificando o índice de conformidade (IC) e o índice de homogeneidade (IH) da distribuição da dose de radiação no volume

irradiado. Um estudo utilizou um único TPS, e no outro, os valores de IC e IH foram determinados em dois diferentes TPSs e dois diferentes equipamentos de irradiação do tipo acelerador linear clínico. Os estudos concluíram que não há uma relação direta entre o volume de tratamento planejado e os índices IC e IH do plano de tratamento. Além disto, foi apontado que os gráficos de DVH indicam que nem sempre é possível obter uma distribuição de dose de radiação no volume de tratamento que atendam os indicativos ideais de conformação e homogeneidade, uma vez que os limites de dose de radiação que atingem os órgãos de riscos, periféricos ao PTV, restringem os níveis de radiação no plano de tratamento, o que pode comprometer a cobertura de dose no volume preconizado (ROMBALDI *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2019).

6. CONCLUSÃO

Para os casos analisados, os resultados mostram que a técnica de IMRT apresenta valores de NTCP e TCP melhores do que a técnica de 3D-CRT, o que pode proporcionar uma melhor distribuição de dose de radiação no volume irradiado, maximizando a dose do volume alvo de tratamento e minimizando os efeitos radiobiológicos deletérios nos órgãos de risco sadios e circunvizinhos ao PTV. Os parâmetros NTCP e TCP não apresentaram relação direta com o volume do PTV.

Diferentes instituições utilizam algoritmos diferentes para os cálculos do DVH, isto inviabiliza a criação de um banco de dados para os parâmetros NTCP e TCP, este fato aumenta a dificuldade de análise destes parâmetros para avaliar sua validação e predição destes modelos matemáticos usados nos conceitos radiobiológicos.

Para uma avaliação com maior confiabilidade se faz necessária uma maior quantidade de casos clínicos para as análises, com diferentes quantidades e disposições de campos de tratamentos, acessórios e parâmetros radiométricos. No entanto, mesmo com um número pequeno de casos, assim como nos outros estudos, pode-se notar que os tratamentos realizados com IMRT podem representar uma melhor conformidade e homogeneidade da distribuição da dose de radiação no volume irradiado.

Além disto, deve ser enfatizada a importância do Físico Médico que atua na radioterapia estar informado e atualizado, tanto para seu serviço quanto em outros trabalhos que sejam atuais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAPM - THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. TG-119 IMRT Commissioning Tests Instructions for Planning , Measurement , and Analysis. *Differences*, v. 21, n. 3, p. 308–310, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070668>>.

ACS - AMERICAN CANCER SOCIETY. *Treating Prostate Cancer*. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating.html>>. Acesso em: 13 set. 2019.

BARONI, R. H. *et al.* Magnetic resonance imaging of the prostate: An overview for radiologists. *Radiologia Brasileira*, v. 42, n. 3, p. 185–192, 2009.

BARROS, C. S. Estudo, avaliação e otimização em Radioterapia - IMRT. *Universidade Nova de Lisboa*, p. 164, 2010. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/4797/1/Barros_2010.pdf>.

BASKAR, R. *et al.* Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, v. 9, n. 3, p. 193–199, 2012.

BENTZEN, S. M. *et al.* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 76, n. 3 SUPPL., p. 3–9, 2010.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CâNCER. *Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata*. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRETAS, F. *et al.* Câncer de próstata de alto risco. *Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)*, 2012.

BURMAN, C. *et al.* Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 21, n. 1, p. 123–135, 1991.

COLOMBO, F. *et al.* Evaluation of Linear Accelerator Radiosurgical Techniques using Biophysical Parameters (NTCP and TCP). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 31, n. 3, p. 617–628, 1995.

CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, 2015.

COURANT, E. D. Early milestones in the evolution of accelerators. *Reviews of Accelerator Science and Technology*, v. 1, p. 1–5, 2008.

COUTARD, H. Principles of X Ray Therapy of Malignant Diseases. *The Lancet*, v. 224, n. 5784, 1934.

D'AMICO, A. V. *et al.* Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 20, n. 23, p. 4567–4573, 2002.

DAL PRA, A.; SOUHAMI, L. Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective. *Physica Medica*, v. 32, n. 3, p. 438–445, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.02.012>>.

DEVLIN, P. M. *et al.* *Brachytherapy: applications and techniques*. 2nd. ed. Philadelphia: Springer Publishing Company, 2015.

DRITSCHILO, A. *et al.* The complication probability factor: a method for selection of radiation treatment plans. *British Journal of Radiology*, v. 51, n. 605, p. 370–374, 1978.

ENGERT, Z.; VEGH, A.; KOVACS, J. The zonal anatomy of the prostate. *Magyar Urologia*, v. 5, n. 4, p. 317–325, 1993.

FENOGLIETTO, P. *et al.* Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organs-at-risk. *Radiotherapy and Oncology*, v. 88, n. 1, p. 77–87, 2008.

GARZON, O. G.; PLAZAS, M. C. Evolution of physico-mathematical models in radiobiology and their application in ionizing radiation therapies. *Tecciencia*, v. 9, n. 17, p. 17–26, 2014.

GERBAULET, A. *et al.* *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Brussels, Belgium: ESTRO, 2002.

GIANFALDONI, S. *et al.* An overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, v. 5, n. 4 Special Issue GlobalDermatology, p. 521–525, 2017.

GOITEIN, M. *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*. New York: Springer, 2008.

GRUBBÉ, E. H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology*, v. 21, n. 2, p. 156–162, 1933.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer*. . Vienna: [s.n.], 2004.

ICRU - 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*, v. 10, n. 1, 2010.

ICRU - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, (Report 62)*. . Bethesda: [s.n.], 1999.

ICRU - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50)*. . Bethesda: [s.n.], 1993.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*. 5. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JENSEN, I. *et al.* Radiobiological impact of reduced margins and treatment technique for prostate cancer in terms of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP). *Medical Dosimetry*, v. 36, n. 2, p. 130–137, 2011.

JUNIOR, A. B. *et al.* Câncer de próstata: métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, v. 10, n. 3, p. 40–46, 2015.

JUSTINO, P. B. *et al.* Planejamento tridimensional para radioterapia de tumores de esôfago: comparação de técnicas de tratamento e análise de probabilidade de complicações. *Radiologia Brasileira*, v. 36, n. 3, p. 157–162, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842003000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

KEE, D. L. C. *et al.* Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews*, v. 70, n. October, p. 265–271, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.004>>.

KEINJ, R.; BASTOGNE, T.; VALLOIS, P. Multinomial model-based formulations of TCP and NTCP for radiotherapy treatment planning. *Journal of Theoretical Biology*, v. 279, n. 1, p. 55–62, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.03.025>>.

KEMIKLER, G. History of brachytherapy. *Turk Onkoloji Dergisi*, v. 34, n. Supp 1, p. 1–10, 2019.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. *Khan's The Physics of Radiation Therapy*. 5. ed. [S.l.]: LWW, 2014.

KO, E. C. *et al.* Radiobiological rationale and clinical implications of hypofractionated radiation therapy. *Cancer/Radiotherapie*, v. 15, n. 3, p. 221–229, 2011.

KUTCHER, G. J. *et al.* Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 21, n. 1, p. 137–146, 1991a.

KUTCHER, G.J. *et al.* Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 16, p. 1623–1630, 1991b.

LANDRY, J. C. *et al.* Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): Employing dose-volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. *Medical Dosimetry*, v. 27, n. 2, p. 121–129, 2002.

LAWRENCE, E. O.; LIVINGSTON, M. S. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Physical Review*, v. 40, p. 19–37, 1932.

LEBORGNE, F. *et al.* Câncer localizado de próstata. Experiencia de diez años con radioterapia conformal tridimensional. *Revista Médica del Uruguay*, v. 20, n. 3, p. 193–201, 2004.

LEBORGNE, F. *et al.* Irradiación posprostatectomía radical: Confirmación de resultados preliminares previos. *Revista Médica del Uruguay*, v. 22, n. 4, p. 293–298, 2006.

LYMAN, JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*, v. 8, p. 13–9, 1985.

MARQUES, N. P. *Estudo dos Parâmetros Radiobiológicos do Índice de Conformidade (IC) e Índice de Homogeneidade (IH) em Planejamento Computadorizado Aplicado a Radioterapia de Tumores de Próstata*. 2019. UNESP - Botucatu, 2019.

MATHEUS, W. E.; NETO, W. A. *MAC - Manual de atualização e conduta: câncer de próstata*. São Paulo: Planmark, 2015.

MAYLES, P.; NAHUM, A.; ROSENWALD, J. C. (Org.). *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*. New York, London: Taylor & Francis Group, 2007. v. 1.

NEGRI, E. *et al.* Analysis of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) in 40 prostate cancer patients treated with 2 different techniques of 3D-conformal radiation therapy (3D-CRT). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 42, n. 1, p. 379, 1998.

NIEMIENKO, A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Medical Physics*, v. 24, n. 1, p. 103–110, 1997.

NUNES, I. P. F. *Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata*. 2018. UNESP - Botucatu, 2018.

OIEA - ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA. *Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad. Tecdoc-1151*. Vienna: [s.n.], 2000.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. *Estudos Avançados*, v. 27, n. 77, p. 185–200, 2013.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. *Física das Radiações*. 1. ed. [S.I.]: Oficina de Textos, 2010.

OLDER, R. A.; WATSON, L. R. Ultrasound anatomy of the normal male reproductive tract. *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 24, n. 8, p. 389–404, 1996.

PODDER, T. K.; FREDMAN, E. T.; ELLIS, R. J. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1096, p. 31–47, 2018.

PODGORSK, E. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and*

Students. [S.l: s.n.], 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.bjc.6604224>>.

POLI, M. E. R. *Definição Do Volume De Planejamento Do Alvo (PTV) E Seu Efeito Na Radioterapia*. 2007. IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2007.

PUCK, T. T.; MARCUS, P. I. Action of x-rays on mammalian cells. *The Journal of experimental medicine*, v. 103, n. 5, p. 653–666, 1956.

QUIJADA, P. D. S. *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer de próstata. *Revista CUIDARTE*, v. 8, n. 3, p. 1826, 2017.

ROMBALDI, P. V. L. *Análise do Índice de Conformidade e Índice de Homogeneidade de Planejamento Radioterápicos com Feixes de Fótons*. 2019. UNESP - Botucatu, 2019.

SALVAJOLI, J. V.; SALVAJOLI, B. P. O papel da radioterapia no tratamento do câncer: avanços e desafios. *Revista Onco&*, p. 32–36, 2012. Disponível em: <<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2012/09/Radioterapia.pdf>>.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. *Radioterapia em Oncologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013.

SCAFF, L. A. M. *Física na Radioterapia: A base analógica de uma era digital*. 1. ed. São Paulo: Projeto Saber, 2010.

SEGRETO, H. R. C. *et al.* *Radiobiologia: da bancada à clínica*. São Paulo: Scortecci, 2016.

SOUZA, R. S. Desenvolvimento de um sistema para controle de qualidade em radioterapia de intensidade modulada (IMRT). *Zhurnal Eksperimental'noi i Teoreticheskoi Fiziki*, 2012.

TANAGHO, E. A. Anatomia do trato geniturinário. *Tanagho EA, McAninch JW. Smith Urologia geral*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1–12, 1994.

TAYLOR, L. S. History of the international commission on radiological protection (ICRP). *Health Physics*, v. 1, p. 97–104, 1958.

THORAEUS, R. A. A study of ionization method for measuring the intensity and absorption of roentgen rays and of the efficiency of different filters used in therapy. *Acta Radiol.*, v. 15, p. 1–86, 1932.

TROELLER, A. *et al.* Comparison and limitations of DVH-based NTCP models derived from 3D-CRT and IMRT data for prediction of gastrointestinal toxicities in prostate cancer patients by using propensity score matched pair analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 91, n. 2, p. 435–443, 2015.

UNICAMP - UNIVERSIDADE DE CAMPINAS. *Diretrizes baseadas em evidências em tumores urológicos*. 7. ed. São Paulo: Planmark, 2015.

VALICENTI, R. K.; DICKER, A. P.; JAFFRAY, D. A. *Image-Guided Radiation Therapy of Prostate Cancer*. [S.l: s.n.], 2008.

WANG, J. Z.; LI, X. A. Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning.

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, v. 61, n. 1, p. 220–227, 2005.

WARD, M. C. *et al.* Future directions from past experience: A century of prostate radiotherapy. *Clinical Genitourinary Cancer*, v. 12, n. 1, p. 13–20, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2013.08.003>>.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. *National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines*. 2. ed. Geneva: WHO, 2002.

WITTE, M. G. *et al.* IMRT optimization including random and systematic geometric errors based on the expectation of TCP and NTCP. *Medical Physics*, v. 34, n. 9, p. 3544–3555, 2007.