**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FLÁVIO DA SILVA GUIMARÃES

Análise da implementação do protocolo de tratamento da neoplasia localizada da próstata com radioterapia tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT) utilizando esquema de hipofracionamento moderado (70 Gy em 28 frações)

Ribeirão Preto

2016

FLÁVIO DA SILVA GUIMARÃES

Análise da implementação do protocolo de tratamento da neoplasia localizada da próstata com radioterapia tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT) utilizando esquema de hipofracionamento moderado (70 Gy em 28 frações)

Dissertação apresentada à Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Mestre – na Área de Física Médica, Opção: Radioterapia e Física Médica; obtido no Programa Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica

Orientador: Prof. Dr. Harley F. Oliveira

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

FLÁVIO DA SILVA GUIMARÃES

Análise da implementação do protocolo de tratamento da neoplasia localizada da próstata com radioterapia tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT) utilizando esquema de hipofracionamento moderado (70 Gy em 28 frações). - Ribeirão Preto, 2016.

45f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica - Radioterapia.

1. Câncer de próstata 2. Radioterapia
3. Hipofracionamento I. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

“Quero ser criador e fabricar hoje o mundo que viverei amanhã.

Oferecer a Deus não somente a dor das penitências, mas também alegrias.

Ser como as águas dos riachos que tranquilamente contornam os obstáculos e quando não puder voltar que encontre a melhor maneira de seguir.

Que vaidade e dinheiro sejam bons estímulos na vida, mas nunca objetivos.

Quero preservar meus amigos para jamais ser dominado pelas tempestades da existência e que onde estiverem, estes constituam meu mundo.

Declarar exaustivamente a paixão por minha família que, graças ao amor irrestrito, torna este combate travado em nome de um sonho digno de glória. ”

Flávio S. Guimarães

RESUMO

Guimarães, F.G. **Análise da implementação do protocolo de tratamento da neoplasia localizada da próstata com radioterapia tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT) utilizando esquema de hipofracionamento moderado (70 Gy em 28 frações).** 2016. 45f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica - Radioterapia.

A partir de um melhor entendimento sobre a radiosensibilidade do câncer de próstata, com a redefinição de parâmetros radiobiológicos, atualmente os esquemas hipofracionados de próstata tornaram-se um dos principais desafios da radioterapia moderna. Associado a este conhecimento, o emprego de técnicas precisas de radioterapia possibilitaram a entrega de maiores doses por fração, com manutenção da toxicidade e melhor controle de qualidade dos planos de tratamento. Pretendemos avaliar a implementação da radioterapia tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou intensidade modulada do feixe (IMRT) utilizando o regime de hipofracionamento moderado (70 Gy em 28 frações) em pacientes com neoplasia localizada da próstata na rotina do departamento de radioterapia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Avaliação da viabilidade técnica e do impacto financeiro na utilização da radioterapia hipofracionada na instituição.

Palavras-chave: Câncer de próstata, Radioterapia, Hipofracionamento

ABSTRACT

Guimarães, F. G. **Analysis of the implementation of treatment protocol for localized prostate cancer with computerized three-dimensional radiotherapy (3D-CRT) or intensity modulated (IMRT) using moderate hypofractionation scheme (70 Gy in 28 fractions).** 2016. 45f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica - Radioterapia.

Evaluate the implementation of computerized three-dimensional radiation therapy (3D-CRT) or intensity modulated beam (IMRT) using moderate hypofractionation schedule (70 Gy in 28 fractions) in patients with localized prostate cancer (no metastasis lymph node or distant metastasis) in routine of department of radiotherapy of the Hospital of FMRP-USP. Assessment of technical feasibility and financial impact on the use of hypofractionated radiotherapy in the institution.

Keywords: Prostate cancer, Radiotherapy, Hypofractionation

LISTA DE ABREVIACÕES

2D-RT - Radioterapia Bidimensional (Convencional)
3D-CRT - Radioterapia Tridimensional Computadorizada (Conformacional)
ADJ - Adjuvante
AP - Anatomopatológico
ASTRO - American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA - American Urological Association
BED –Biological Effective Dose
BX - Biópsia
CC- Concomitante
CTV- Clinical Target Volume
CX – Cirurgia
CI – Câmara de ionização
DVH - Histograma Dose-Volume
ECOG - The Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer GI
– Gastrointestinal
GS – Gleason
GTV - Gross Target Volume
GU – Geniturinário
Gy – Gray
HCFMRP -Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto IC
– Intervalo de Confiança
IGRT - Image-Guided Radiation Therapy IMRT
– Radioterapia de Intensidade Modulada IPSS -
The International Prostate Score Sintom
NEOAJ - Neoadjuvante
OAR – Organs at Risk
OMS / WHO - Organização Mundial da Saúde
PET-CT - Tomografia computadorizada por Emissão de Pósitrons
PSA – Antígeno Prostático Específico
PTV -Planning Target
RNM - Ressonância Nuclear Magnética
RPA – Recursive Partitioning Analysis
RR – Risco Relativo
RT – Radioterapia
RTOG – Radiation Oncology Therapy
SG – Sobrevida Global
SLRB – Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica
SUS – Sistema Único de Saúde
TC - Tomografia Computadorizada
TPS – Sistema de Planejamento
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TABELAS E ANEXOS

Tabela 1: Estratificação do grupo de risco	17
Tabela 2: Nomenclatura dos volumes de tratamento	24
Tabela 3: Rotina de avaliação do paciente	28
Tabela 4: Comparativo de BED	30
Tabela 5: Estadiamento TNM.....	42
Tabela 6: Escala de capacidade funcional (<i>performance status</i>)	43
Tabela 7: Escala de toxicidade aguda (RTOG)	44
Tabela 8: Escala de toxicidade tardia (RTOG).....	44

FIGURA

Figura 1: Fluxograma do tratamento	17
Figura 2: Marcadores de localização e uretrografia	22
Figura 3: Definição do volume de tratamento pela estratificação de risco	23
Figura 4: Volume de tratamento pela estratificação de risco.....	23
Figura 5: Limites de dose (constraints) - Kupellian.....	25
Figura 5: Limites de dose (constraints) – NRG Oncology RTOG 0415.....	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO GERAL	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	14
3.1 Conceito Geral	14
3.2 Objetivos Específicos:	16
3.2.1 Objetivo Primário:	16
3.2.2 Objetivos secundários:	16
3.3 Seleção de Pacientes	16
3.3.1 Condições para elegibilidade do paciente:	17
3.3.2 Condições para ineligibilidade do paciente:	18
3.4 Avaliação Pré-Tratamento	19
3.5 Radioterapia	19
3.5.1 Localização, Simulação e Imobilização	19
3.5.2 Volumes Planejados de Tratamento	21
3.5.3 Toxicidade da Radioterapia	26
3.5.4 Relato de Acontecimentos Adversos	26
3.6 Terapia de Privação Androgênica (Hormonioterapia)	26
3.7 Parâmetros de Avaliação do Paciente	27
4. DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO	33
6. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens, atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, sendo responsável por cerca de 6% do total de mortes por câncer. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. O Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima 61.200 casos novos de câncer de próstata para o Brasil em 2016, valor que corresponde a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens¹.

O aumento da expectativa de vida e a evolução dos métodos diagnósticos podem explicar o crescimento das taxas de incidência ao longo dos anos no país. Além disso, a melhoria da qualidade dos sistemas de informação e a ocorrência de sobrediagnóstico, em função da disseminação do rastreamento do câncer de próstata com PSA e toque retal, também influenciam na magnitude da doença.

Os maiores fatores de risco identificados para o câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele. Entretanto, a idade é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata. A maioria dos cânceres de próstata é diagnosticada em homens acima dos 65 anos, sendo que somente menos de 1% é diagnosticado em homens abaixo dos 50 anos. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente cerca de 60%¹.

O aumento acentuado na incidência tem sido justificado pelo diagnóstico de casos latentes em indivíduos assintomáticos, após maior utilização da dosagem do antígeno prostático específico (PSA). A partir da aprovação do uso deste antígeno em 1986 pelo FDA (Food and Drug Administration)², um parâmetro bioquímico passou a integrar a rotina de tratamento dos pacientes com neoplasia da próstata, sendo a sobrevida livre de falha bioquímica um resultado a ser avaliado.

Assim como a prostatectomia radical, a radioterapia consiste em uma opção terapêutica padrão para o tratamento curativo da neoplasia localizada da próstata, podendo ser utilizada de forma isolada ou associada ao bloqueio hormonal.

A diminuição do PSA após radioterapia depende da destruição do tecido neoplásico e dos efeitos da radiação ionizante nas células prostáticas normais.

O nível de PSA decresce lentamente durante 17-32 meses, permanecendo, porém, detectável pelo fato de a radioterapia não causar ablação completa da glândula prostática³. Define-se como PSA nadir (PSAn) o valor mais baixo do PSA medido após qualquer método de tratamento⁴. O tempo para se atingir o PSAn é diferente para prostatectomia radical e para radioterapia externa. Após a cirurgia, o declínio do PSA é imediato, caindo para níveis indetectáveis logo após à intervenção⁵; já com radioterapia, a diminuição é lenta, chegando a 27 meses para atingir o nadir⁶.

A primeira definição de falha bioquímica do PSA após radioterapia da próstata foi estabelecida em 1996, durante conferência da American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)⁵. O Consenso ASTRO considerou como recidiva bioquímica três elevações consecutivas do antígeno prostático específico (PSA), sendo considerada a data de ocorrência da recidiva como a média entre a data do PSA nadir e a data da primeira elevação do PSA. Após reunião de especialistas da ASTRO e da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) realizada em janeiro de 2005, Roach III *et al.*⁷ publicaram o Consenso PHOENIX, estabelecendo um aumento de 2 ng/mL ou mais acima do PSA nadir como definição padrão para falha bioquímica após radioterapia com ou sem combinação de terapia hormonal.

A importância da definição de recidiva bioquímica está na tentativa de se descobrir o momento ideal para a introdução de terapias de resgate, nos casos ainda sem manifestação clínica da doença recidivada⁴. Zagars *et al.*⁸ estimam que o PSA inicie sua elevação aproximadamente 4-5 anos antes da manifestação clínica da doença recidivada, relatando também que o tempo médio para o aparecimento de metástases a distância é de 8 anos.

A melhora nos índices terapêuticos, através da elevação da dose total da radiação, só foi possível graças ao desenvolvimento de modernos e precisos sistemas de tratamento. Uma mudança de estratégia está relacionada ao novo conceito biológico de que tumores prostáticos possuem um índice α/β muito mais baixo do que previamente estimado⁹, renovando o interesse dos pesquisadores sobre o tratamento hipofracionamento da próstata (dose fração > 2 cGy / dia). As evidências apontam que o tratamento hipofracionado em tumores de próstata possibilita melhora do índice terapêutico, com toxicidade reportada similares,

melhor conveniência para o paciente e redução significativa dos custos do tratamento.

Evidências clínicas consideram que os regimes de radioterapia hipofracionada (maior dose por fração, menor número de dias de tratamento) apresentam taxa de controle bioquímico (SLRB) e toxicidades comparáveis, sendo menos dispendiosos (menor custo financeiro).

Este trabalho avalia criticamente o racional desta terapia, propondo sua utilização na prática clínica. Considerando as evidências clínicas da não inferioridade da radioterapia hipofracionada no tratamento do câncer localizado da próstata, defrontamos com algumas implicações positivas que favorecem a sua utilização:

- Redução do tempo total de tratamento das atuais 7,6 semanas para 5,6 semanas (redução de 26.3%);
- Possibilidade de tratamento de maior número de pacientes, reduzindo o tempo de espera inicial;
- Economia significativa de recursos da instituição e do Sistema Único de Saúde (SUS);
- Aumento considerável da comodidade e conveniência para o paciente;
- Validação do benefício clínico do hipofracionamento ao explorar a baixa relação alfa-beta do câncer de próstata.

2. OBJETIVO GERAL

Este projeto tem como objetivo implementar a radioterapia curativa da neoplasia da próstata utilizando o hipofracionamento moderando, sugerindo a implementação do regime descrito por Kupelian¹⁰ (70 Gy em 28 frações) como rotina no departamento de radioterapia do HCFMRP-USP.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 CONCEITO GERAL

Os pacientes com diagnóstico de neoplasia localizada da próstata tratados no serviço de radioterapia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP utilizam a técnica tridimensional computadorizada (3D-CRT) ou radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT).

O planejamento de IMRT inverso é realizado com o sistema de planejamento (TPS) (CMS / XiO versão 4.51.02, Elekta Inc.; Estocolmo, Suécia), com imagens recebidas por meio do protocolo CT DICOM (Philips Brilliance CT Big Bore; Philips Medical Systems, Reino Unido).

Controles de qualidade são analisados individualmente por um sistema de matriz câmara de ionização (CI) (Matrixx, MultiCube, e OmniPro IMRT Software QA) (IBA Dosimetria; Bartlett, EUA) e função gama é aplicada entre os planos gerados pela TPS e CI. A aceitação do tratamento ocorre com a função gama <3%. Os tratamentos são realizados em um *multileaf* (1 cm de espessura) em acelerador linear.

Dois regimes de dose serão utilizados na instituição:

O protocolo adotado atualmente no departamento de radioterapia segue a utilização padrão de dose total prescrita de 76 Gy em 38 frações de 200 cGy, realizados 5 dias por semana durante 7,6 semanas.

O regime de hipofracionamento avaliado nesta revisão utilizando de uma dose de 70 Gy em 28 frações de 2,5 Gy, durante de 5,6 semanas, conforme descrito inicialmente por Kupelian¹⁰.

3.2 CONDIÇÕES PARA ELEGIBILIDADE DO PACIENTE

Confirmação histológica de adenocarcinoma da próstata no momento da indicação do tratamento;

O exame deve ser realizado na instituição ou solicitado revisão de lâmina nos exames externos;

Ausência de evidência clínica e/ou patológica de metástases à distância (M1) e/ou metástase linfonodal (N1);

Atribuição da maior pontuação de Gleason presente no material do biópsia;

Avaliação clínica incluindo exame de toque retal realizado por médico urologista, com exames complementares realizados conforme indicação clínica;

Estádio clínico T1-3bN0M0 pela AJCC - 7ª edição;

Ausência de evidência clínica de metástases ganglionares ou metástases à distância;

PSA total realizado no prazo de 180 dias no momento da indicação do tratamento (registro) e não menos de 10 dias após a biópsia da próstata;

Desempenho status de 0-1 pela escala Zubrod (ECOG);

Idade $\geq$ 18 anos;

Paciente devidamente orientando, aceitando realizar a radioterapia com regime hipofracinado e com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado antes do início do procedimento.

3.3.1 CONDIÇÕES PARA INELEGIBILIDADE DO PACIENTE:

Realização de radioterapia pélvica prévia e/ou braquiterapia da próstata;

Realização de quimioterapia citotóxica para o câncer de próstata;

Antecedente de cirurgia radical (prostatectomia) ou criocirurgia para o carcinoma da próstata.

Comorbidade grave em atividade ou expectativa de vida menor ou inferior à 5 anos;

3.3 SELEÇÃO DE PACIENTES

A radioterapia hipofracionada restrita a pacientes com neoplasia localizada da próstata (ausência de metástase linfonodal ou metástase à distância), sendo aplicado a todos os grupos de risco segundo classificação de D'Amico¹¹. No momento da avaliação médica no departamento de radioterapia do HCFMRP-USP o paciente é convidado a participar de um novo protocolo de tratamento. Este é previamente orientado sobre a possibilidade de realização da radioterapia com esquema hipofracionado, ou seja, utilizando uma maior dose diária de radiação com menor número de dias de tratamento.

Considerar o maior PSA total apresentado pelo paciente antes de início de qualquer terapia anti-neoplásica, definido como PSA inicial. Para os pacientes em uso de finasterida, o exame deverá ser realizado 30 dias após a interrupção da medicação e para os pacientes em uso de dutasterida, o exame deve ser realizado

90 dias após a interrupção da medicação. A atribuição da maior pontuação de Gleason presente no material para estratificação do grupo de risco: GS2-6, GS7 ou GS8-10. Na definição do grupo de risco pelo estadiamento TNM serão considerados: T1-T2a, T2b ou $\geq$ T2c.

Uma vez que não exista critérios de inelegibilidade, a decisão de sobre realização da radioterapia com o fracionamento tradicional (atual) ou regime hipofracionado (proposto) é realizado mediante a randomização, utilizando o software: <https://www.randomizer.org/>, conforme parâmetros abaixo.

Grupo de Risco de Neoplasia da Próstata conforme D'Amico			
	Baixo	Intermediário	Alto
PSA	< 10 ng/mL	10 a 20 ng/mL	> 20ng/mL
Gleason	≤ 6	7	≥ 8
Estádio	T1-T2a	T2b	T2c-T3

Tabela 1: Estratificação do grupo de risco (D'Amico)

Figura 1: Fluxograma do tratamento

3.4 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Exames complementares conforme indicado para estadiamento;

Testosterona total e fosfatase alcalina de base;

Aplicação do escore de sintomas urinários AUA (The International Prostate Score Sintoma, I-PSS) e de potência sexual;

Uretrografia retrograda (na simulação ou tomografia computadorizada de planejamento).

3.5 LOCALIZAÇÃO, SIMULAÇÃO E IMOBILIZAÇÃO

A TC de planejamento é realizada com o paciente na posição supina, na mesma forma do tratamento diário. A tomografia computadorizada da pelve inicia-se acima da crista ilíaca até o períneo, incluindo todos os órgãos pélvicos.

PROTOCOLO DE SIMULAÇÃO:

- a) Condições do paciente:
 - Bexiga cheia (4 copos de água com 200 ml cada – de 30 a 40 minutos antes da TC)
 - Reto vazio (protocolo orientação de preparo - enfermagem)
- b) Acessórios:
 - Prancha nivelada
 - Travesseiro
 - Apoio de joelhos
- c) Posicionamento do paciente:
 - Decúbito dorsal (posição supina)
 - Cabeça: alinhada
 - Braços: sobre o tórax
- d) Marcadores:
 - Três (03) marcadores (esferas de chumbo - = 1,0 mm) sobre as tatuagens alinhados com o laser
 - Marcador metálico pequeno posicionado na borda anal, colado com fita adesiva.
- e) Contraste endovenoso: a critério do médico rádio-oncologista.
 - Contraste endovenoso: de 1,0 a 1,5ml / kg - tempo de espera de 1' 10"
- f) Parâmetros do Tomógrafo:
 - Topograma: Antero-Posterior (AP) com a programação de cortes
 - Espessura: 3,0 mm
 - Intervalo: 3,0 mm
 - Região estudada:

Superior: borda inferior de L3

Inferior: 5,0 cm abaixo do marcador anal

g) Marcação do paciente:

- A realização da tatuagem definitiva para marcação do isocentro pode ser realizada no momento da simulação no tomógrafo ou no primeiro dia de tratamento no acelerador linear

Figura 2: Marcadores de localização e uretrografia

A bexiga vazia ou demasiadamente cheia, assim como enchimento retal presente no momento da realização da tomografia de planejamento é impeditivo da realização do mesmo, sendo o paciente reorientado e agendado para outro dia com preparo adequado. A bexiga ou reto distendidos podem introduzir um erro sistemático de posicionamento e aumentar a probabilidade de erro do CTV. Um enema antes da realização da TC de planejamento e utilização de um cateter para evacuar flatos vai esvaziar o reto, permitindo minimizar os erros.

Localização diário do alvo (marcadores fiduciais, ultrassom transabdominal) é aconselhável se disponível na instituição.

3.5.2 VOLUMES PLANEJADOS DE TRATAMENTO

Os volumes de tratamento (GTV, CTV e PTV) e órgãos de risco (OARs) devem ser delineados em todos os cortes tomográficos em que existam as estruturas.

A definição de volumes será de acordo com o relatório ICRU #50: *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*.

Gross Tumor Volume (GTV): definido pelo médico como toda doença conhecida definida pela TC de planejamento, uretrografia retrograda e informação clínica. A GTV é a próstata acrescida ou não das vesículas seminais a depender da classificação de risco. Se a uretrografia for utilizada, o GTV irá abranger um volume 5-10 mm inferiormente a porção superior à ponta do contraste e não menos do que a totalidade da próstata.

Clinical Target Volume (CTV): GTV acrescido de áreas que potencialmente possam conter doença microscópica, delineadas pelo médico assistente, e é definida como o GTV (próstata +/- vesículas seminais) de acordo com a classificação de risco.

Planning Target Volume (PTV): o PTV considera uma margem de segurança sobre o volume alvo que engloba a próstata, incluindo ou não as vesículas seminais a depender da classificação de risco. Este deve proporcionar uma margem em torno do CTV para compensar a variabilidade do tratamento instituído e movimento dos órgãos internos. Um mínimo de 4 milímetros em torno do CTV é necessário para definir o PTV. Margens superior e inferior devem ser de 4-10 mm, dependendo da espessura e espaçamento da verificação do planejamento.

O tratamento dado apenas no PTV usando campos de conformação tridimensional de forma a excluir o máximo possível da bexiga e do reto. Arranjos de campo serão determinados no planejamento 3D para produzir o plano de conformação ideal de acordo com o volume de tratamento definido. O tratamento é prescrito com a dose mínima para o volume planejado de tratamento (PTV) utilizando uma dose diária de 2 Gy ou 2,5 Gy, conforme fracionamento previamente definido. A dose de prescrição para o regime hipofracionado será de 70 Gy em 28 frações de 250cGy e para o esquema tradicional de 76 Gy em 38 frações de 200cGy. Todos os pacientes serão tratados uma vez por dia, 5 frações por semana.

GTV = próstata

CTV = próstata +/- vesículas seminais

PTV = CTV + 0,4-1,0 cm

Preferencialmente a dose máxima para a PTV não deve exceder 7% a dose prescrita (heterogeneidade $\leq 7\%$) e será avaliada como: nenhuma variação ($\leq 7\%$), variação menor (> 7 a $\leq 10\%$) ou grande variação ($> 10\%$). Espera-se que IMRT resulte em maior heterogeneidade na cobertura da dose em comparação ao planejamento 3D-CRT.

A avaliação da cobertura será classificada como: nenhuma variação de cobertura (isodose de prescrição abrange $\geq 98\%$ do volume do PTV e 100% da CTV), pequena variação de cobertura (isodose de prescrição entre $\geq 95\%$ a $<98\%$ do volume do PTV e 100% da CTV) ou grande variação de cobertura (isodose de prescrição $<95\%$ do volume PTV ou $<100\%$ da CTV).

As doses referidas devem incluir a dose para o ponto de referência, bem como o ponto de dose máxima, ponto de dose mínima, e dose média para PTV.

Os Pontos ICRU de referência podem estar localizados na parte central da PTV e, em segundo lugar, sobre ou perto do eixo central dos feixes.

A dose máxima não deve estar dentro de um órgão de risco como o reto, bexiga, ou bulbo peniano.

Estruturas Críticas Normais - Órgãos de Risco (OARs)

Os volumes de tecido normal que devem ser delineados incluem bexiga, reto, fêmur bilateral (nível da tuberosidade isquiática), bulbo peniano, e pele. Os tecidos normais serão contornados e considerados como órgãos sólidos. A bexiga deve ser contornada a partir da sua base até a cúpula, e o reto a partir do ânus (ao nível dos ísquios) para um comprimento de 15 cm ou à flexão retossigmóide. Este é geralmente abaixo do limite inferior das articulações sacroilíacas.

Bloco de blindagem personalizado ou colimador de múltiplas folhas deve ser utilizado em conjunto com planejamento conformado para restringir a dose nas estruturas normais. Histogramas dose-volume (DVHs) devem ser gerados para todas as estruturas críticas normais e tecidos não-especificados. Pequenos volumes da bexiga e do reto podem receber a dose completa do PTV, porém o planejamento deve ser realizado para assegurar que esta seja a mínima possível. O médico assistente deve avaliar cuidadosamente o volume e a dose de tolerância para cada estrutura normal crítica (OAR).

Histograma Dose-Volume (DVH)

O plano de tratamento utilizado para cada paciente deve ser avaliado com base na análise da dose volumétrica incluindo análise do histograma dose-volume (DVH) do PTV e órgãos críticos (OARs)

Tabela 2: Nomenclatura dos volumes de tratamento

Nome Padrão	Descrição
GTV	Gross Tumor Volume (próstata +/- vvss)
CTV	Clinical Target Volume (CTV = GTV)
PTV	Planning Target Volume (PTV = CTV + margens)
FEMUR_DIR	Fêmur Esquerdo
FEMUR_ESQ	Fêmur Direito
B.PENIANO	Bulbo Peniano
BEXIGA	Bexiga
RETO	Reto
PACIENTE	Contorno externo da pele
VVSS	Vesículas seminais

Figura 3: Definição do volume de tratamento pela estratificação de risco

Figura 4: Volume de tratamento pela estratificação de risco

Figura 5: Limites de dose (Constraints) – Kupellian¹⁰

Figura 6: Limites de dose (Constraints) – NRG Oncology RTOG 0415²²

3.5.3 TOXICIDADE DA RADIOTERAPIA

Todos os pacientes devem ser vistos semanalmente por um rádio-oncologista durante o tratamento (revisão semanal). Qualquer observação sobre reações da radioterapia deveser registrada em prontuário, dando especial atenção para os seguintes efeitos colaterais potenciais:

- a) Gastrointestinal: cólicas abdominais, diarreia, urgência retal, proctite ou hematoquezia
- b) Geniturinária: frequência urinária (polaciúria, nictúria), urgência urinária, disúria, hematúria, infecção do trato urinário e incontinência urinária
- c) Cutânea: radiodermite

Utilizar protocolo pré-estabelecido da instituição para tratamento clínico de reações actínicas adversas.

3.5.4 RELATO DE ACONTECIMENTOS ADVERSOS

Como definição, evento adverso é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada com a utilização de um tratamento ou procedimento médico, independentemente do fato ser considerado relacionado. Deve-se realizar a imediata notificação do evento ocorrido com registro em prontuário e pronta intervenção médica para reduzir o risco de um resultado desfavorável e/ou prejudicial para o paciente.

3.6 TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA (HORMONIOTERAPIA)

A terapia de privação androgênica (hormonioterapia) neoadjuvante, concomitante ou adjuvante associada a radioterapia deve ser indicada de acordo com a estratificação de risco, podendo utilizada por período de curta duração (4-6 meses) ou longa duração (2-3 anos)¹²⁻¹⁴.

- a) **Baixo Risco:** T1-T2a E Gleason ≤ 6 E PSA < 10 ng/ml

Terapia hormonal: Não indicada

b) **Risco Intermediário:** T2b OU Gleason 7 OU PSA 10-20 ng/ml

Terapia hormonal: Análogo de LHRH por 6 meses

Iniciar 2-3 meses antes do primeiro dia da RT

Considerar a não realização do tratamento adjuvante em pacientes com comorbidade cardiovascular

c) **Alto Risco:** $\geq$ T2c OU Gleason 8-10 OU PSA > 20ng/ml.

Terapia hormonal: Análogo de LH-RH por 2-3 anos.

Iniciar 2-3 meses antes do primeiro dia da RT

3.7 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Os pacientes serão avaliados em consulta de revisão semanal durante a radioterapia com documentação de tolerância, incluindo qualquer reação aguda.

Após o tratamento serão realizadas consultas de acompanhamento regular a cada 6 meses nos 3 primeiros anos, depois anualmente. Nesta consulta deve ser realizado o exame físico completo (incluindo o exame de toque retal) e avaliação da toxicidade GU e GI específica (Escala RTOG).

Exame de PSA deve ser realizado em cada consulta de acompanhamento: a cada 3 meses nos anos 1 e 2; em seguida, a cada 6 meses nos anos 3, 4 e 5; depois anualmente.

A cintilografia óssea deve ser solicitada quando houver indicação clínica, como por exemplo, na recorrência do PSA com curto tempo de duplicação (*PSA doubling timing <6 meses*) ou se o doente apresentar sintomas que sugerem a presença de doença metastática.

Uma nova biópsia da próstata pode ser realizada conforme critérios clínicos.

Todos os pacientes devem fazer o seguimento clínico, onde devem coletar dados clínicos, questionários de toxicidade e registros técnicos do planejamento. Todas as informações inseridas em um banco de dados para a gestão do estudo, provendo relatórios periódicos.

A sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos (SLRB), deve ser avaliada nestes pacientes a partir da data de tratamento até a data de recorrência.

Recorrência bioquímica é definida de acordo com os critérios propostos pelo Radiation Therapy Oncology Group / American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (RTOG-ASTRO)⁷, também conhecido como a

definição RTOG Phoenix: um aumento do nível de PSA pelo menos 2 ng / mL superior ao nível mínimo atingido após a terapia (PSA nadir + 2 ng/mL).

A análise multivariada será realizada sobre os fatores que potencialmente podem afetar a sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB). Utilizaremos os parâmetros a seguir:

Idade do paciente (variável contínua)

Uso da terapia hormonal (sim vs. não)

Estádio clínico ($\leq$ T2a vs. $\geq$ T2b)

PSA pré-tratamento (PSAi) (variável contínua)

Escore de Gleason ($\leq$ 6 vs. 7 vs. $\geq$ 8)

A incidência de toxicidade gastro-intestinal (GI) e genito-urinária (GU), aguda ou tardia. Esta avaliação deve ser realizada através da aplicação da escala de toxicidade aguda e tardia do RTOG, demonstrando o número absoluto (n) e relativo (%) dos casos que apresentaram algum grau de toxicidade urinário e/ou retal, podendo variar de grau 1 (sintomas leves) ao grau 5 (óbito por complicação). Um evento adverso final será definido como agudo se ocorrer em até 90 dias do término da radioterapia ou tardio se ocorrer após 90 dias da conclusão da radioterapia.

Os fatores que podem estar relacionados ao desenvolvimento de toxicidade retal tardia grau 2 ou 3 serão avaliados através da análise multivariada, utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox sobre as variáveis independentes que agem multiplicativamente sobre o risco:

Idade do paciente (variável contínua);

Uso da terapia hormonal (sim vs. não);

Cobertura da vesícula seminal (sim vs. não);

Porcentagem do reto recebendo dose de 50Gy, 60Gy e 70Gy (variável contínua);

Volume do reto recebendo dose de 50Gy, 60Gy e 70 Gy (variável contínua);

Para todos os testes utilizados, considera-se significância estatística um valor de $p < 0,05$;

Uma análise da custo-efetividade para a instituição e para o Sistema Único de Saúde (SUS) da implementação da radioterapia hipofracionada na neoplasia prostática;

Determinar a incidência de toxicidade gastro-intestinal (GI) e genito-urinária (GU) de acordo com o regime de fracionamento aplicado;

Realizar a análise de custo-efetividade do tratamento hipofracionado.

Tabela 3: Rotina de avaliação do paciente

Avaliação	Inicial	Radioterapia (semanal)	Seguimento (meses)							
			3	6	9	12	15	18	21	24
História, exame físico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Performance status Zubrod (ECOG)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biópsia da próstata (Gleason)	x									
PSA	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Toque retal	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Uretrografia	x									
Avaliação de toxicidade		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mapeamento ósseo	x									
Testosterona total	x									
Fosfatase alcalina	x									

4. ARGUMENTAÇÃO CLÍNICA

O regime ideal de radioterapia para tratamento curativo do câncer da próstata ainda permanece incerto¹⁵. Atualmente, a dose prescrita com fracionamento tradicional em câncer de próstata se situa entre 76 Gy e 79.2Gy em 38-44 frações diárias, com uso de planejamento 3D-CRT ou IMRT¹⁶. Dados clínicos de estudos recentes têm demonstrado que o aumento da dose total de radiação através do aumento do número das frações de tratamento possibilita alcançar melhores índices terapêuticos. Algumas instituições utilizam como padrão o tratamento dos pacientes em 9-10 semanas consecutivas¹⁷. O prolongamento do tempo de tratamento aumenta os custos para o sistema de saúde, além de ser menos conveniente para os pacientes. Nos últimos anos, um número crescente de evidências pré-clínicas e clínicas publicadas tem sugerido que um longo regime de tratamento (> 35) utilizando o fracionamento convencional (1,8-2 Gy) pode não representar o esquema ideal¹⁸⁻²¹.

A morte radio-induzida em células de mamíferos é classicamente descrita pela equação linear quadrática (Linear Quadratic Equation - LQE). De acordo com este modelo, a taxa de sobrevivência de uma determinada célula depende da quantidade de radiação, da dose por fração e do tempo total de tratamento. Neste modelo, a dose-resposta dos tumores e dos tecidos normais a irradiação fracionada é descrita pela razão alfa-beta (α/β). O resultado da razão alfa/beta é uma indicação da sensibilidade de um determinado tipo celular ao fracionamento. Em geral, a razão alfa/beta é alta (≥ 10 Gy) para os tecidos de resposta rápida (pele, mucosas) e para a maioria dos tumores e baixa (<5 Gy) para tecidos normais de resposta tardia (medula espinhal, osso).

Uma implicação das diferenças entre as razões alfa/beta das células do tecido normal e do tecido tumoral é a possibilidade de aumentar a taxa terapêutica através da utilização de esquemas de fracionamento não convencionais.

Vários estudos publicados sugerem que a razão alfa-beta (α/β) do câncer da próstata é muito baixa, indicando um valor entre 1 e 3^{9,18-21}. Considerando que esta hipótese seja verdadeira, então os regimes de radioterapia hipofracionada (maior dose/fração, menor número de dias) podem ser mais eficazes e menos dispendiosos (menor custo financeiro).

Nenhuma curva de isoefeito conseguiu descrever de modo completo a resposta ao fracionamento para todos os tecidos, tornando difícil descrever a resposta ao fracionamento com parâmetros universais e constantes.

Uma proposta de calcular o isoefeito de doses distintas é através da fórmula da dose biológica efetiva (Biological Effective Dose – BED), que considera os parâmetros α (lesão irreparável) e β (lesão possível de ser reparada) do modelo L/Q, geralmente utilizada quando se deseja comparar esquemas diferentes de fracionamento.

Para cálculo do BED e das doses isoefetivas entre dois regimes de tratamentos, é assumido que ocorre o reparo completo entre frações e que não existe fator tempo. O cálculo do BED depende apenas da razão α/β assumida.

Por convenção utiliza-se o valor subscrito para indicar a relação α/β usada no cálculo do BED; por exemplo, BED_{1.5} indica que o BED resultante foi calculado assumindo uma relação α/β de 1,5.

Quando se realiza o cálculo comparativo do BED para o fracionamento convencional (76 Gy em 38 frações de 200 cGy) atualmente utilizado no departamento de radioterapia do HCFMRP-USP, com o esquema proposto de hipofracionamento moderada (70 Gy em 28 frações de 250 cGy), podemos considerar a efetividade biológica equivalente entre os dois esquemas de tratamento.

Tabela 4: Comparativo de BED

	BED ₁₀	BED ₃	BED _{1.5}
FRACIONAMENTO TRADICIONAL 76 Gy (38 x 200cGy) em 7,6 semanas	91,2 Gy	126,6 Gy	177,3 Gy
HIPOFRACIONAMENTO 70 Gy (28 x 250cGy) em 5,6 semanas	87,5 Gy	128,3 Gy	186,7 Gy

O regime de radioterapia hipofracionada sugerido foi originalmente descrito por Kupelian. Kupelian¹⁰ reportou uma sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos (SLRB) e morbidade nos 100 primeiros pacientes tratados desta maneira na Cleveland Clinic. Nesta série os pacientes foram tratados com radioterapia de intensidade modulada (IMRT), realizando localização diária da próstata com um sistema de ultrassom transabdominal. Os pacientes receberam a dose total de 70 Gy em 28 frações (2,5 Gy / fração). O tratamento foi realizado em 1998, com seguimento médio de 66 meses. Cinquenta e um por cento (51%) dos pacientes receberam terapia de bloqueio hormonal por um período não superior a 6 meses. A margem de PTV-CTV foi de 4 mm posteriormente e 5-8 mm nos outros sentidos. Os critérios do consenso da ASTRO (ACD)⁵ e do RTOG Phoenix⁷ (nadir + 2 ng / mL) foram usados para definir a sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB). Os resultados foram apresentados de acordo com o grupo prognóstico. Para analisar a morbidade GI e GU foi utilizada a escala de toxicidade do RTOG.

A taxa estimada de SLRB em 5 anos foi de 85% de acordo com a ACD e 88% de acordo com a definição do RTOG Phoenix. Este resultado de controle bioquímico foi semelhante a um grupo de pacientes tratados contemporaneamente com 3D-CRT com 78 Gy / 39 frações. Nos 100 homens tratados com IMRT hipofracionado, a taxa de morbidade retal grau 2/3 tardia combinada foi de 11% em 5 anos. Este baixo nível de morbidade referida pode ser explicado por dois fatores: sistema de localização diária permitindo margens reduzidas de PTV, e o uso de IMRT resultando na redução do volume de doses elevadas recebidas pelos tecidos sadios.

O estudo randomizado fase III, NRG Oncology RTOG 0415²², foi dirigido apenas a pacientes classificados como baixo risco e comparou o hipofracionamento de 70 Gy em 28 frações com um fracionamento convencional de 73.8 Gy em 41 frações. Foram elegíveis 1.101 pacientes (547 convencional vs 554 hipofracionamento), com seguimento médio de 5,9 anos. A estimativa da sobrevida livre de doença em 7 anos foi de 75,6% (IC 95%, 70,3 - 80,1) no braço do fracionamento convencional (C) e 81,8% (IC 95% 77,5-85,3) no braço do hipofracionamento (H). A toxicidade gastro-intestinal grau 3 foi de 3,0% no braço (C) em comparação com 4,6% no braço (H), com risco relativo (RR) do (H) em função de (C) de 1,53, (IC 95% 0,86-2,83); A toxicidade genito-urinária foi de 4,5%

(C) versus 6,4% (H), RR 1,43 (IC95% 0,86-2,37). O estudo conclui que em homens com câncer de próstata de baixo risco, 70 Gy em 28 frações durante 5,6 semanas não é inferior a 73,8 Gy em 41 frações em 8,2 semanas.

Existem outros estudos prospectivos e randomizados em andamento ou recentemente terminados, que devem trazer novas informações sobre o benefício do hipofracionamento. O estudo canadense desenvolvido pelo Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) chamado PROFIT (Prostate Fractionated Irradiation Trial), dirigido a pacientes com câncer de próstata risco intermediário, compara a dose hipofracionada de 60Gy em 20 frações versus fracionamento tradicional de 78Gy em 39 frações, utilizando a técnica de IMRT com IGRT. O estudo do Chase Cancer Center inclui homens com doença risco intermediário e alto, permitindo a privação de andrógeno em homens com características desfavoráveis. Os resultados preliminares deste estudo foram apresentando na 57^a reunião anual da American Society for Radiation Oncology (ASTRO) em San Antonio, Texas. Shaikh e seus colaboradores conduziram um estudo de fase III examinando hipofracionamento moderado no câncer de próstata. Entre 2002 e 2006, 303 homens com câncer de próstata localizado de baixo à alto risco receberam IMRT convencional (76 Gy em 38 frações de 2 Gy) ou IMRT hipofracionada (70,2 Gy em 26 frações de 2,7 Gy). Durante um período de acompanhamento médio de quase seis anos, não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de características clínicas relacionadas com o tratamento ou resultados de qualidade de vida. No entanto, os pacientes que receberam radiação hipofracionada eram mais propensos a experimentar incontinência urinária de três a quatro anos após o tratamento, mas esta diferença não foi significativa no quinto ano.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências dos estudos são encorajadoras para utilização da radioterapia hipofracionada no tratamento do câncer de próstata. As taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) são favoráveis mesmo no acompanhamento a longo prazo. A toxicidade tardia, urinária e retal, tem sido limitada e comparável ao que é esperado com altas doses de radioterapia conforma utilizando o fracionamento padrão. Estudo prospectivo randomizado fase 3 demonstrou a não inferioridade do hipofracionamento para doença de baixo risco.

Considerando o número crescente de pacientes que necessitam de tratamento para neoplasia da próstata, a técnica de radioterapia hipofracionada possibilita sua realização em um menor período de tempo, com consequente redução na espera, promovendo economia de recursos da instituição e do Sistema Único de Saúde (SUS).

6. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2015:31-32.
2. Kessler B, Albertsen P. The natural history of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003;30(2):219-26.
3. Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;173(6):1871-878.
4. Franca CAS, et al. Definição de Recidiva Bioquímica após Tratamento Radioterápico do Câncer de Próstata Localizado: Revisão de Literatura *Revista Brasileira de Cancerologia* 2008; 54(1): 57-61.
5. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1035-1041.
6. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Post-treatment PSA =0,2ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology.* 1999;54(6):968-71.
7. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):965-74.
8. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol.* 1994;152(5 pt 2):1591-597.
9. Cury FLB, Souhami L. Hipofracionamento no câncer de próstata. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(3): 239-249
10. Kupelian PA, Thakkar W, Khuntia D, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; Sep 15.
11. D'Amico et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95:281-6.
12. Anthony V. D'Amico, et al. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer A Randomized Trial. *JAMA.* 2008;299(3):289-295.

13. Anthony V. D'Amico, et al. 6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer A Randomized Controlled. *JAMA*. 2004;292(7):821-827.
14. Michel Bolla, et al. Improved Survival in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy and Goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337:295-300.
15. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:1095-1101.
16. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
17. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1111-1116.
18. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1093-1104.
19. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:6-13.
20. D'Souza WD, Thames HD. Is the alpha/beta ratio for prostate cancer low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1-3.
21. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:213-214.
22. W.R. Lee, J.J. Dignam, M. Amin, et al. NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase 3 Noninferiority Study Comparing 2 Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; Vol. 94, Issue 1, p3-4
23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
24. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-656.

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Radioterapia Hipofracionada da Próstata

Você está sendo convidado a participar deste protocolo de tratamento porque você tem o diagnóstico de neoplasia localizada da próstata e apresenta indicação médica de radioterapia externa. O tratamento proposto consiste na realização da radioterapia com esquema hipofracionado, ou seja, utiliza uma maior dose diária de radiação com menor número total de dias. O objetivo deste estudo é comparar os efeitos (bons e ruins) do tratamento do câncer da próstata com dose diária mais elevada de radiação (tratamento em 28 sessões durante 5,6 semanas) com a dose padrão de radioterapia (tratamento em 38 sessões durante 7,6 semanas).

A - Tratamento com regime de hipofracionamento:

Você receberá uma dose diária mais elevada de radiação (2.5 Gy) com técnica tridimensional (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT). Será realizada uma sessão de 15-30 minutos de radioterapia uma vez por dia, 5 dias por semana, de segunda a sexta-feira, com um total de 28 dias úteis de tratamentos (5,6 semanas).

B - Tratamento com fracionamento tradicional (padrão atual):

Você receberá a dose diária padrão da radiação (2 Gy) com técnica tridimensional (3D-CRT) ou intensidade modulada (IMRT). Será realizada uma sessão de 15-30 minutos de radioterapia uma vez por dia, 5 dias por semana, de segunda a sexta-feira, com um total de 38 dias úteis de tratamentos (7,6 semanas).

Durante a realização do tratamento:

O acompanhamento durante a realização do tratamento é idêntico para todos os pacientes e independe do tipo da técnica de radioterapia realizada. Será realizada avaliação médica semanal de qualquer efeito colateral durante o tratamento.

Posso parar com o tratamento?

Sim. Você pode decidir parar a qualquer momento. Diga ao médico responsável que você está pensando em parar ou decidiu parar. Ele deverá orientar como interromper o tratamento com segurança e programar os exames de acompanhamento.

Que efeitos secundários ou riscos posso esperar do tratamento?

Você pode ter efeitos colaterais independente do tipo de radioterapia realizada. Os efeitos secundários podem ser leves ou graves. A equipe médica pode prescrever medicamentos para ajudar a diminuir os efeitos secundários. Muitos efeitos colaterais vão embora logo depois que terminar a radioterapia. Em alguns casos, os efeitos secundários podem ser graves, de longa duração, ou nunca ir embora.

Riscos e efeitos secundários relacionados com a radiação incluem:

Efeitos colaterais mais frequentes:

Vermelhidão ou escurecimento da pele na área de tratamento
Erupção cutânea, coceira ou descamação da pele
Perda de pelo temporária na área de tratamento
Fadiga temporária, náuseas ou diarreia

Cólicas abdominais

Irritação da bexiga, sensação de ardor urinário
Frequência ou urgência urinária
Irritação retal com os movimentos intestinais mais frequentes
Sangramento retal leve que não requer tratamento

Efeitos colaterais menos prováveis:

Obstrução urinária que exige a colocação de um cateter urinário temporária

Efeitos colaterais raros, porém graves:

Inflamação crônica da bexiga, uretra, intestino ou de outros tecidos da pelve ou abdôme
Sangramento urinário intenso e persistente
Incapacidade para conseguir uma ereção (disfunção sexual)
Sangramento retal que requer medicação ou cirurgia

Riscos reprodutivos

Você não deve ser pai enquanto realiza o tratamento e recomendamos o uso de controle de natalidade durante a realização da radioterapia.

Importante salientar que os efeitos adversos do tratamento podem ocorrer mesmo com o fracionamento tradicional.

Minhas informações médicas serão mantidas em sigilo?

Todas as informações pessoais em seu registro médico serão mantidas em sigilo. No entanto, não podemos garantir total privacidade. Suas informações pessoais podem ser dadas se exigido por lei. Se informações a partir deste estudo forem publicadas ou apresentadas em reuniões científicas, o seu nome e outras informações pessoais não serão utilizadas.

O que acontece se eu apresentar algum efeito colateral do tratamento?

É importante que você informe o seu médico responsável, _____, caso você apresente algum efeito decorrente do tratamento recebido. Você pode dizer ao médico pessoalmente ou pelo telefone (016) 3602-2367. Você vai receber toda orientação e tratamento médico necessário caso desenvolva algum efeito colateral como resultado do tratamento realizado.

Quais são os meus direitos se eu participar neste estudo?

A participação neste protocolo é a sua escolha. Você pode optar por participar ou não participar do estudo. Não importa a decisão que você tome, não haverá nenhuma penalidade ou perda dos seus direitos.

Quem pode responder minhas perguntas e dúvidas?

Você pode conversar com seu médico responsável sobre qualquer dúvida ou preocupação que exista sobre seu tratamento. Contacte o seu médico

_____ pelo telefone (016) 3602-2367.

Foi-me dada uma cópia de todas as páginas deste formulário. Eu recebi todas as informações sobre o tratamento da neoplasia da próstata com radioterapia utilizando o protocolo de hipofracionamento, tive minhas perguntas respondidas e concordo em realizar o tratamento.

Participante:

Médico Responsável:

Testemunha:

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____ .

ANEXO II

TNM - Sistema de Estadiamento da Próstata AJCC, 7ª Edição

A classificação é aplicável somente para adenocarcinomas.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia e exames bioquímicos

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico, diagnóstico por imagem, investigação do esqueleto e exames bioquímicos

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os da pelve verdadeira, que são, essencialmente, os linfonodos pélvicos localizados abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns.

A lateralidade não afeta a classificação N.

TNM - Classificação Clínica

Tumor Primário (T)

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

T1 Tumor clinicamente inaparente, não palpável ou visível por meio de imagem

T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado

T1b Achado histológico incidental em mais de 5% do tecido ressecado

T1c Tumor identificado por biópsia com agulha (por exemplo, por causa de elevação do PSA)

T2 Tumor confinado à próstata *

T2a Tumor envolve ½ de um dos lobos ou menos

T2b Tumor envolve mais de ½ de um dos lobos, mas não ambos os lobos

T2c Tumor envolve ambos os lobos

T3 Tumor se estende através da cápsula da próstata **

T3a Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)

T3b Tumor envolve a vesícula(s) seminal(ais)

T4 Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as

vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e / ou parede pélvica

* Nota: Tumor encontrado em um ou ambos os lobos por biópsia de agulha, mas não palpável ou visível de forma confiável por exame de imagem, é classificada como T1c

** Nota: A invasão do ápice da próstata ou da cápsula prostática (mas não além desta), não é classificada como T3, mas como T2.

Linfonodos Regionais (N)

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodo regional N1

Metástase em linfonodos regional

Nota: Metástase não maior que 0,2cm pode ser designada pN1mi

Tumor Primário (pT)

pT2 *** Órgão confinado

pT2a Unilateral

pT2b Bilateral

pT3 Extensão extraprostática

pT3a Extensão extracapsular

pT3b Invasão de vesícula seminal

pT4 Invasão da bexiga, reto

*** Nota: não há classificação patológica T1

Metástase à Distância (M)

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástases à distância

M1 Metástase à distância

M1a Linfonodo não regional(ais)

M1b Osso(s)

M1c Outra(s) localização(ões)

**** Nota: Quando mais de um local de metástase está presente, a categoria mais avançada é usada. pM1c é mais avançado

Graduação Histológica (G)

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado

G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4)

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)

G3-4 Pouco diferenciado ou indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10)

Tabela 5: Estadiamento TNM - AJCC (6ª Edição)

TNM - Grupamento por Estádio				
Estádio I	T1a	N0	M0	G1
Estádio II	T1a	N0	M0	G2-G4
	T1b, T1c	N0	M0	Qualquer G
	T1, T2	N0	M0	Qualquer G
Estádio III	T3	N0	M0	Qualquer G
Estádio IV	T4	N0	M0	Qualquer G
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

ANEXO III

Tabela 6: Escala de capacidade funcional (*performance status*)

Escala de Zubrod (ECOG)*	Escala de Karnofsky (%) ²²⁻²³
PS 0 –Assintomático, atividades normais	100 - Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença
	90 - Capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	80 - Alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço
	70 - Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
PS 2 –Sintomático, fora do leito mais de 50% do tempo	60 - Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
	50 - Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
PS 3 –Sintomático, no leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos	40 - Incapaz; requer cuidados especiais e assistência
	30 - Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
PS 4 - Restrito ao leito, pode necessitar de internação	20 - Muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo
	10 - Moribundo, processos letais progredindo rapidamente

ANEXO IV

Tabela 7: Escala de toxicidade aguda (RTOG)

Escala de Toxicidade Aguda do RTOG/EORTC					
(0 – Ausência de sintomas, 5 – morte diretamente relacionada aos efeitos da radioterapia)					
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Pele	Sem alterações	Eritema leve, descamação seca	Eritema moderado, descamação úmida	Descamação úmida confluyente, edema depressivo	Ulceração, hemorragia, necrose
TGI	Sem alterações	Alteração do hábito intestinal ou desconforto retal não requerendo medicação	Diarréia ou desconforto retal requerendo medicação, eliminação de muco	Diarréia requerendo suporte parenteral, eliminação persistente de muco ou sangue, distensão abdominal	Obstrução aguda ou subaguda, fístula ou perfuração, sangramento do TGI requerendo transfusão ou intervenção cirúrgica

Tabela 8: Escala de toxicidade tardia (RTOG)

Escala de Toxicidade Tardia do RTOG/EORTC					
(0 – Ausência de sintomas, 5 – morte diretamente relacionada aos efeitos da radioterapia)					
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Pele	Sem alterações	Atrofia leve, alteração da pigmentação, alguma perda de cabelo	Atrofia moderada; telangiectasia moderada; perda total do cabelo	Atrofia acentuada, telangiectasia grosseira	Ulceração
TGI	Sem alterações	Diarréia branda, cólicas leves, movimentação intestinal até 5 vezes ao dia, descarga retal ou sangramento leve	Diarréia moderada e cólica, movimentação intestinal >5 vezes ao dia, muco retal excessivo ou sangramento intermitente	Obstrução ou sangramento requerendo cirurgia	Necrose, perfuração ou fístulas
TGU	Sem alterações	Atrofia epitelial leve, telangiectasia branda, hematúria microscópica	Frequência moderada, telangiectasia generalizada, hematúria microscópica intermitente	Frequência elevada e disúria, telangiectasia generalizada grave (muitas vezes com petéquias), hematúria frequente, redução na capacidade vesical (<150cc)	Necrose, contratura vesical (capacidade <100cc), cistite hemorrágica grave

ANEXO V

CRITÉRIOS PARA ELEGIBILIDADE (CHECKLIST):

- ✓ Existe adenocarcinoma de próstata confirmado histologicamente? (S)
- ✓ Avaliação clínica incluindo exame de toque retal da próstata realizado por médico urologista? (S)
- ✓ Qual é o maior valor do escore de Gleason apresentado? (GS2-6 / GS7 / GS8-10)
- ✓ Exame de PSA total feito no prazo de 180 dias antes do início do tratamento, não realizado até 10 dias após a biópsia da próstata? (S)
- ✓ Qual o valor do PSA inicial? (<10ng/mL / 10-20ng/mL / >20ng/ml)
- ✓ Qual é o estágio T pela AJCC 7ª edição? (T1-T2a / T2b / ≥T2c)
- ✓ Há evidências de metástases ganglionares? (N)
- ✓ Existe evidência de metástases distantes? (N)
- ✓ Qual é o status de desempenho ECOG/WHO/Zubrod? (0-1)
- ✓ Paciente realizou radioterapia pélvica prévia e/ou braquiterapia da próstata? (N)
- ✓ Paciente realizou quimioterapia citotóxica para o câncer de próstata? (N)
- ✓ Paciente teve a cirurgia radical prévia ou criocirurgia para o carcinoma da próstata? (N)
- ✓ Paciente recebeu qualquer terapia hormonal anterior (agonistas de LHRH, anti-andrógenos, estrógenos)? (S/N)
- ✓ Paciente realizou orquiectomia bilateral? (S/N)
- ✓ Paciente recebeu finasterida ou dutasterida? (S/N)
- ✓ Paciente possui diagnóstico de outra neoplasia primária sólida ou hematológica confirmada? (S/N)
- ✓ Paciente tem qualquer comorbidades grave em atividade? (S/N)
- ✓ Aceita participar do protocolo e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido? (S)