UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP- DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E
BIOLOGIA

**Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais
utilizando critérios físicos e biológicos**

Jonatas Carrero Bloch

Ribeirão Preto
2012

JONATAS CARRERO BLOCH

**Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais
utilizando critérios físicos e biológicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Patrícia Nicolucci

Ribeirão Preto
2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Versão corrigida

Bloch, Jonatas Carrero

Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais através de critérios físicos e biológicos. Ribeirão Preto, 2012.

88 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia

Orientador (a): Nicolucci, Patrícia.

1. Radioterapia 2. Radiobiologia 3. Probabilidade de controle tumoral 4. Planejamento radioterápico.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Marco e Wanda Bloch, minhas irmãs Ana Rute e Sara e à minha sobrinha Ana Beatriz por serem exemplos de valores. À minha princesa Daniela, dedico este e toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha viva esperança, pelo seu amor, graça e proteção.

À Prof.^a Dr.^a Patrícia Nicolucci, pela orientação, amizade, paciência e incentivo.

Aos professores do Departamento de Física pelos ensinamentos.

Aos funcionários do serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, especialmente ao Físico Leonardo Amaral, pela viabilização dos planejamentos.

À Dr.^a Cassiana Vicarri pelo apoio e amizade.

Às famílias Carrero e Bloch, pelo respeito, carinho e apoio.

Aos amigos do Departamento de Física (e fora dele) casal Sánchez Thatiane e Mirko, Fábio Takeda, Cristiano Mello e Fran, pelo apoio e momentos de descontração.

Aos amigos e colegas da graduação.

Aos amigos mais chegados que irmãos da banda e igrejas.

À CNPq pelo apoio financeiro.

E, finalmente àqueles que se privaram para que chegasse aqui: Pai e Mãe, Sara, Ana, Aninha e Dani, amo vocês.

RESUMO

BLOCH, J.C. **Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais através de critérios físicos e biológicos**. 2012. 88 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

No combate às neoplasias, diferentes técnicas radioterápicas têm surgido, apoiadas em avanços tecnológicos, com o objetivo de otimizar a eliminação das células tumorais produzindo o menor dano a tecidos sadios dos pacientes. Os planejamentos de tratamentos radioterápicos visam o estabelecimento de parâmetros técnicos de irradiação de forma que as doses prescritas nos volumes de tratamento sejam atingidas. Enquanto que a prescrição das doses se baseiam em considerações biológicas de radiosensibilidade dos tecidos, os cálculos físicos do planejamento levam em conta parâmetros dosimétricos associados aos feixes de radiação e às características físicas dos tecidos irradiados. A incorporação de informações de sensibilidade de tecidos aos cálculos radioterápicos pode auxiliar na particularização de tratamentos e no estabelecimento de critérios de comparação e escolha de técnicas radioterápicas, contribuindo para o controle tumoral e sucesso do tratamento. Para tanto, modelos biológicos de resposta celular à radiação ionizante devem ser bem estabelecidos. Este trabalho visou estudar a aplicabilidade do uso de modelos biológicos em cálculos de planejamento radioterápico com objetivo de auxiliar na avaliação de técnicas radioterápicas. A probabilidade de controle tumoral (TCP) foi estudada para duas formulações do modelo linear-quadrático, com e sem consideração de repopulação celular, em função de parâmetros de planejamento, como dose por fração, e de parâmetros radiobiológicos, como a razão α/β . Além disso, o uso de critérios biológicos para comparação de técnicas radioterápicas foi testado através da simulação de um planejamento de próstata utilizando simulação Monte Carlo com o código PENELOPE. Posteriormente, planejamentos radioterápicos de tumores de próstata de cinco pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, utilizando-se três técnicas de irradiação diferentes, foram comparados através do critério de probabilidade de controle tumoral. Para tanto, matrizes de dose obtidas do sistema de planejamento radioterápico XiO foram utilizadas para obter as distribuições de TCP e histogramas TCP-volume. Os estudos realizados permitiram concluir que variações em parâmetros radiobiológicos podem influenciar significativamente cálculos de controle tumoral e que a análise de histogramas TCP-volume pode fornecer informações importantes para avaliação de tratamentos radioterápicos. Entretanto, o estabelecimento de fatores quantitativos de comparação através de critérios radiobiológicos passa pelo estabelecimento de protocolos de prescrição clínica baseados nesses critérios. Além disto, valores radiobiológicos sofreram grandes alterações na literatura recentemente e, portanto, a inclusão destes parâmetros nos cálculos de planejamentos requer grandes cuidados.

Palavras-chaves: Radioterapia. Radiobiologia. Probabilidade de controle tumoral. Planejamento radioterápico.

ABSTRACT

BLOCH, J.C. **Evaluation of conformal radiotherapeutic techniques through physics and biologic criteria.** 2012. 88 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

In the fight against cancer, different irradiation techniques have been developed based on technological advances and aiming to optimize the elimination of tumor cells with the lowest damage to healthy tissues. The radiotherapy planning goal is to establish irradiation technical parameters in order to achieve the prescribed dose distribution over the treatment volumes. While dose prescription is based on radiosensitivity of the irradiated tissues, the physical calculations on treatment planning take into account dosimetric parameters related to the radiation beam and the physical characteristics of the irradiated tissues. To incorporate tissue's radiosensitivity into radiotherapy planning calculations can help particularize treatments and establish criteria to compare and elect radiation techniques, contributing to the tumor control and the success of the treatment. Accordingly, biological models of cellular response to radiation have to be well established. This work aimed to study the applicability of using biological models in radiotherapy planning calculations to aid evaluating radiotherapy techniques. Tumor control probability (TCP) was studied for two formulations of the linear-quadratic model, with and without repopulation, as a function of planning parameters, as dose per fraction, and of radiobiological parameters, as the α/β ratio. Besides, the usage of biological criteria to compare radiotherapy techniques was tested using a prostate planning simulated with Monte Carlo code PENELOPE. Afterwards, prostate plannings for five patients from the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, using three different techniques were compared using the tumor control probability. In that order, dose matrices from the XiO treatment planning system were converted to TCP distributions and TCP-volume histograms. The studies performed allow the conclusions that radiobiological parameters can significantly influence tumor control calculations and that the TCP-volume histograms can provide important information for treatment techniques evaluation. However, the establishment of quantitative comparison parameters using radiobiological criteria demands the establishment of prescription protocols based on these same parameters. Also, the literature recently showed large variations in radiobiological parameters, meaning that the inclusion of those in treatment planning calculations should require a careful endeavor.

Keywords: Radiotherapy. Radiobiology. Tumor control probability. Treatment planning system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Predominância dos efeitos de interação da radiação indiretamente ionizante em função da energia do feixe e do número atômico do material atenuador (Tauhata & et al, 2003)	8
Figura 2 - Esquema cronológico da ação indireta da radiação	9
Figura 3 - Fração de Sobrevivência Celular em função da Dose	14
Figura 4 – TCP e NTCP em função da dose.....	17
Figura 5 – Mapas de intensidade de feixe em técnicas conformacionais (a) e em IMRT(b)	24
Figura 6- Esquema de arquivos e ordem dos arquivos para a simulação utilizando o pacote de simulação Monte Carlo PENELOPE.....	27
Figura 7 - Visualização de geometria e materiais de simulação com o código Monte Carlo PENELOPE	28
Figura 8 - Visualização de geometria e materiais de simulação com o código Monte Carlo PENELOPE	28
Figura 9 – Geometria do objeto simulador de pelve do HCFMRP representado no PENELOPE.....	30
Figura 10 – Esquema do algoritmo do programa criado em MATLAB para análise dos dados.	32
Figura 11 –Plataforma MATLAB, mostrando parte do programa desenvolvido para análise dos dados	33
Figura 12 – Controle tumoral em função da dose por fração para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$	34
Figura 13 - Controle tumoral em função do número de células para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$	35
Figura 14 – Controle tumoral em função do número de frações para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$	36
Figura 15 - Controle tumoral em função da dose por fração para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}$	36
Figura 16 - Controle tumoral em função do número de células para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}^{-1}$	37
Figura 17 - Controle tumoral em função do número de frações para os modelos com e sem repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}$	37
Figura 18.....	39
Figura 19 – Perfis de dose para as simulações com os espectros do Hospital das Clínicas e Teórico comparado com o perfil da matriz central de tratamento	40
Figura 20 – Distribuição de dose simulada para o plano central de um tratamento com 4 campos ...	41
Figura 21 Distribuição de TCP calculado a partir das doses simuladas para o plano central de um tratamento com 4 campos	41
Figura 22 Histograma integral do volume em função do controle tumoral e da dose para a simulação de um tratamento com 4 campos.....	42
Figura 23 - Histograma diferencial do volume em função do controle tumoral e da dose para a simulação de um tratamento com 4 campos.....	43
Figura 24 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1.....	45
Figura 25 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P1	45
Figura 26 – Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1.....	46

Figura 27 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1.....	46
Figura 28 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1.....	47
Figura 29 – Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P1.....	47
Figura 30 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1.....	48
Figura 31 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1.....	48
Figura 32 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P1.....	49
Figura 33 – Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P1.....	49
Figura 34 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P1.....	50
Figura 35 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P1.....	50
Figura 36 – Diferença entre as distribuições de dose de 4 campos e 5 campos para o paciente 1.....	51
Figura 37 - Diferença entre as distribuições de dose de 4 campos e IMRT para o paciente 1	51
Figura 38 - Diferença entre as distribuições de dose de 5 campos e IMRT para o paciente 1	52
Figura 39 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2.....	54
Figura 40 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P2.....	54
Figura 41 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2.....	55
Figura 42 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2.....	55
Figura 43 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2.....	56
Figura 44 – Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P2.....	56
Figura 45 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2.....	57
Figura 46 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2.....	57
Figura 47 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P2.....	58
Figura 48 – Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P2	58
Figura 49 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P2.....	59
Figura 50 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P2.....	59
Figura 51 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3.....	60
Figura 52 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P3.....	60
Figura 53 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3.....	61
Figura 54 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3.....	61
Figura 55 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3.....	62
Figura 56 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P3	62
Figura 57 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3.....	63

Figura 58 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3.....	63
Figura 59 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P3.....	64
Figura 60 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P3	64
Figura 61 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P3.....	65
Figura 62 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P3.....	65
Figura 63 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4.....	66
Figura 64 - Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P4	66
Figura 65 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4.....	67
Figura 66 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4.....	67
Figura 67 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P4.....	68
Figura 68 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P4	68
Figura 69 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P4.....	69
Figura 70 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4.....	69
Figura 71 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P4.....	70
Figura 72 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P4	70
Figura 73 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P4.....	71
Figura 74 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P4.....	71
Figura 75 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5.....	72
Figura 76 - Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P5	72
Figura 77 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5.....	73
Figura 78 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5.....	73
Figura 79 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5.....	74
Figura 80 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P5	74
Figura 81 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5.....	75
Figura 82 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5.....	75
Figura 83 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P5.....	76
Figura 84 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P5	76
Figura 85 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P5.....	77
Figura 86 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P5.....	77

Figura 87 – Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P1	79
Figura 88 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P2	80
Figura 89 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P3	81
Figura 90 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P4	82
Figura 91 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P5	83

1. INTRODUÇÃO

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, da Organização Mundial da Saúde (IARC/WHO), estima que, em 2030, as mortes causadas por câncer passarão dos 11 milhões em todo o mundo (OMS, 2012). Este dado supera o calculado pela mesma instituição em 2008, estimado em 8 milhões. Com tamanha evolução na projeção de incidência, o câncer é incluído na lista das principais causas de mortes em todo o mundo (BOYLE e LEVIN, 2008).

Os tumores são caracterizados pelo crescimento desordenado e descontrolado de células alteradas do tecido, havendo, ainda, a possibilidade destas células migrarem para outras regiões do indivíduo (HALL, 2000).

Torna-se evidente que, para cura, quando possível, é imprescindível a associação entre um diagnóstico precoce e a indicação de tratamentos eficientes. Neste combate aos tumores, uma das modalidades de tratamento, usada com papel principal ou coadjuvante, é a radioterapia, que emprega radiações ionizantes no combate às células neoplásicas.

Sabe-se que a radiação ionizante causa danos aos sistemas biológicos de forma indiscriminada entre tecidos sadios e neoplásicos e que estes efeitos se manifestam de acordo com a radiosensibilidade inerente das células, a cinética do tecido e a forma de organização celular. Assim, se o dano biológico for maior nas células tumorais do que nas sadias, o uso da radiação ionizante para tratamento de neoplasias é justificado (DEB e FIELDING, 2009).

No entanto, a justificativa para o tratamento, apenas, não é suficiente quando se trata do uso da radiação ionizante. Duas formas de tratamento, por exemplo, podem ser justificadas e proporcionarem resultados extremamente diferentes: ambas podem provocar o mesmo dano ao tecido tumoral, mas uma apresentar menor entrega de dose ao tecido sadio, sendo considerada mais apropriada do ponto de vista radiobiológico. Esta importante relação entre o dano nos tecidos sadio e neoplásico é otimizada com a associação entre a física e a medicina.

Na radioterapia, a maximização do controle tumoral e a proteção dos tecidos vizinhos é obtida através da avaliação e prescrição médica, com a especificação da

dose, tipo de tratamento e descrição de volumes de tratamento. Os parâmetros técnicos que satisfazem as restrições da prescrição médica são estabelecidos por planejamento de físicos.

A avaliação médica da dose no volume alvo e órgãos de risco do tratamento é feita considerando-se que os tecidos possuem diferentes sensibilidades à radiação; por exemplo, a próstata responde diferentemente ao tratamento se comparada com seus órgãos vizinhos, como reto e bexiga, também chamados de órgãos de risco (JENSEN, CARL, *et al*, 2011). Enquanto isto, o planejamento é apoiado em critérios físicos de entrega de dose, de modo que os tecidos não são diferenciados pelas suas radios sensibilidades (SANCHEZ-NIETO e NAHUM, 2000). Em outras palavras, enquanto a prescrição médica baseia-se nas radios sensibilidades dos tecidos irradiados, o planejamento é construído sob a distribuição espacial da dose em função da densidade dos tecidos. Um dos parâmetros físicos usados como critérios de avaliação do planejamento, por exemplo, é a distribuição de doses, que não fornece informações das sensibilidades dos tecidos irradiados (SOUTH, EVANS e PARTRIDGE, 2009). Assim, as respostas biológicas de diferentes tecidos irradiados têm sido estudadas recentemente com a preocupação de que protocolos clínicos se particularizem com estas informações e com o objetivo de que estas sejam introduzidas nos cálculos e avaliações dos tratamentos (SHIVA, 2009).

Incorporar as análises de radios sensibilidade como cálculos matemáticos, de forma realística, nos sistemas de planejamento é um objetivo e desafio das linhas de pesquisas da radiobiologia. Para isto, a dinâmica do crescimento de culturas de diferentes grupos histológicos de células tumorais e normais, quando expostos à radiação, vem sendo descrita por diversos modelos estatísticos e alguns sistemas de planejamento já agregam tais informações em seu algoritmo de otimização (DEB e FIELDING, 2009).

A origem desses modelos está em testes *in vitro* em que são obtidas curvas de fração de sobrevivência das células em função da dose depositada na cultura. Curvas de sobrevivência celular são utilizadas para descrever a probabilidade de controle tumoral (TCP), utilizada para quantificação da eficácia do procedimento radioterápico. Os modelos que surgem da literatura para ajustar as curvas de sobrevivência celular divergem pelos parâmetros utilizados e pelo modelo estatístico

em que são baseados, mas possuem o objetivo comum de serem práticos e descreverem o fenômeno real de controle tumoral (STAVREVA, STAVREV e *et al*, 2003) (HORAS e *et al*, 2010). O modelo de sobrevivência celular mais utilizado é o Modelo Linear Quadrático, caracterizado por duas componentes: α e β . A primeira, α , está relacionada com a morte causada por um evento único de interação da radiação com a matéria sendo, portanto, diretamente proporcional à dose. A outra componente, β , por estar relacionada com a morte celular por eventos múltiplos de interação da radiação com o material da célula, é proporcional ao quadrado da dose (FOWLER, 2006) (O'ROURKE, MCANENEY e HILLEN, 2009) (WANG, 2010).

Tomando-se o conhecimento dos fenômenos de interação da radiação com a matéria e, portanto, da deposição de dose em tecidos irradiados, e da resposta biológica de tecidos em função da dose, a radioterapia busca desenvolver técnicas e procedimentos que otimizem a deposição de dose e o controle tumoral. A comparação entre técnicas de tratamento diferentes faz-se necessária, desta forma, para avaliar a eficácia das mesmas e justificar o investimento envolvido na adoção de técnicas cada vez mais complexas, como, por exemplo, a radioterapia com modulação de intensidade de feixe (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) (JENSEN, CARL, *et al*, 2011).

A comparação entre técnicas de tratamento pode ser realizada através dos dados fornecidos pelo sistema de planejamento radioterápico ou, mais recentemente, através de simulação computacional utilizando o método Monte Carlo (YAMAMOTO, *et al*, 2007) (NESRIN, MIHAYLOV, *et al*, 2009). Dentre os códigos de simulação Monte Carlo mais utilizados na área de Física Radiológica estão o EGS (BIELAJEW e ROGERS, 1992), o MCNP (HENDRICKS, ADAMS, *et al*, 2000), o PENELOPE (SALVAT, FERNÁNDEZ-VARZEA e SEMP AU, 2008) e o GEANT (ALLISON, AMAKO, *et al*, 2006). A qualidade e a diferenciação entre esses códigos de simulação Monte Carlo estão relacionadas com a exatidão do modelo empregado para o transporte da radiação e do banco de dados interno que fornecem valores para a seção de choques das partículas sendo transportadas (POON e VERHAEGEN, 2005). O pacote de simulação Monte Carlo PENELOPE (acrônimo de PENatration and Energy LOss of Positrons and Electrons) é intensamente usado em Física Radiológica (MARTÍNEZ-ROVIRA, SEMP AU e PREZADO, 2011) por utilizar

um algoritmo misto de transporte de partículas carregadas (SALVAT, FERNÁNDEZ-VARZEA e SEMPAAU, 2008).

Este trabalho está inserido no ambiente multidisciplinar da Radioterapia, atentando para as diferenças, do ponto de vista radiobiológico, entre a prescrição médica e o planejamento físico no tratamento radioterápico. A relação entre a prescrição (e deposição) de dose em tecidos tumorais e resposta biológica desse tecido a essa dose são a base para a determinação da obtenção de controle tumoral e, portanto, da eficácia do tratamento. Desta forma, a comparação de diferentes técnicas e tratamentos radioterápicos deveria levar em consideração, além de critérios físicos, como as distribuições de doses, as distribuições de controle tumoral resultante.

Esse trabalho tem como objetivo a comparação de diferentes técnicas radioterápicas e protocolos clínicos utilizados em tratamentos de tumores de próstata através do uso de critérios físicos e biológicos.

No Capítulo 2 são detalhados os fundamentos teóricos deste estudo, como conceitos sobre radiação ionizante e sua interação com o tecido, efeitos biológicos, simulação Monte Carlo e uma breve apresentação da evolução das técnicas radioterápicas.

No capítulo 3 são expostos os materiais e os métodos utilizados neste estudo, detalhando a metodologia da obtenção de dados, tanto nos planejamentos quanto nas simulações realizadas, incluindo a validação da mesma. Além disto, é apresentado o programa desenvolvido em plataforma MATLAB para comparação e análise dos dados.

Os resultados obtidos da metodologia descrita e as análises referentes à comparação dos tratamentos pelos critérios físicos e biológicos são apresentados no Capítulo 4.

As conclusões obtidas, bem como as perspectivas futuras de aplicações deste do trabalho encontram-se no Capítulo 5.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Radiação e interação

A radiação está relacionada com o transporte de energia através de ondas eletromagnéticas e partículas atômicas ou subatômicas (como elétrons, pósitrons, prótons, nêutrons e partículas α), sendo usualmente dividida em duas categorias: ionizante e não ionizante. A primeira abrange as radiações com energia capaz de retirar um elétron orbital do material com que interage (ionizar), enquanto que na segunda estão as radiações relativamente menos energéticas, que não possuem poder de ionizar a matéria (KHAN, 2003).

As radiações ionizantes podem ainda ser classificadas como direta ou indiretamente ionizante. Fazem parte do grupo da radiação diretamente ionizante (RDI) as partículas carregadas como elétrons, prótons e partículas α . Por este motivo, a RDI interage principalmente por meio do seu campo elétrico e transfere energia para muitos átomos simultaneamente. A radiação indiretamente ionizante (RII), entretanto, é neutra, como fótons (raios X e γ) e nêutrons e, por assim ser, pode percorrer um grande caminho no material antes de sofrer a primeira interação.

Através da interação da radiação com a matéria, pode ocorrer o depósito da energia que a radiação transporta no meio. A este fenômeno é associada uma grandeza denominada dose absorvida (D), que é a razão entre o valor esperado da energia cedida pela radiação (dE) ao meio por unidade de massa do mesmo (dm), como mostra a equação 1. Sua unidade é J/kg, adotada no sistema internacional de unidades como gray (Gy).

$$D_{abs} = \frac{dE}{dm} \quad (1)$$

É a radiação diretamente ionizante o agente físico responsável pela entrega de dose. Assim, quando uma RII incide sobre um material, a dose no meio será depositada somente se esta possuir energia para retirar um elétron (RDI) de um átomo, e este interagir com o meio.

O processo de interação da RII com a matéria é probabilístico e, portanto, os eventos de interação possuem probabilidades de ocorrer relacionadas com uma grandeza chamada seção de choque (σ). A seção de choque é definida como

sendo a probabilidade de interação por unidade de fluência por centro de interação (núcleo, elétron, átomo) do material, onde a fluência (Φ) de partículas é o número de partículas (dN) por unidade de área (dA), como mostra a equação 2 (JOHNS e CUNNINGHAM, 1983) (ATTIX, 1986).

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad (2)$$

A interação entre a RII e a matéria pode ocorrer de três formas diferentes na faixa de energias utilizadas em Radioterapia: efeito Compton, efeito fotoelétrico e produção de pares.

2.1.1. Efeito Compton

O efeito Compton é um espalhamento não elástico, portanto, sem conservação da energia do fóton. Neste efeito, o fóton incidente é espalhado por um elétron de baixa energia de ligação que absorve parte da energia do fóton inicial. Além de ter sua trajetória alterada, o fóton espalhado possui energia menor do que o incidente. Neste processo, a energia absorvida pelo elétron, chamado de elétron Compton, é transformada em energia cinética do elétron ejetado, caracterizando a ionização do meio.

2.1.2. Efeito Fotoelétrico

O efeito fotoelétrico acontece quando toda a energia do fóton incidente é absorvida pelo átomo, com a ejeção de um elétron. Neste caso, o elétron é ejetado com energia cinética definida por E_c de modo que:

$$E_c = h\nu - E_l \quad (3)$$

onde h é a constante de Planck, ν é a frequência da radiação incidente, caracterizando $h\nu$ como a energia do fóton incidente e E_l é a energia de ligação do elétron orbital. Interações deste tipo ocorrem nas camadas K, L, M ou N, e uma vacância é criada no orbital depois de emitido o fotoelétron, como são chamados. Deste modo, o átomo encontra-se em um estado excitado e na eminência de emitir raio X característico. Quando um elétron de uma camada mais energética passa a ocupar a vacância deixada pelo fotoelétron, o átomo emite um fóton com energia

igual à diferença entre a energia das camadas, portanto, característica a esta transição.

O efeito fotoelétrico só acontecerá se o fóton incidente tiver energia igual ou maior à energia de ligação da camada do fotoelétron, no entanto, quanto maior a energia, menor a probabilidade de ocorrência do fenômeno. De fato, a maior probabilidade de ocorrência do efeito fotoelétrico e, portanto, a sua seção de choque, acontece quando a radiação possui energia ligeiramente superior à energia de ligação. São os chamados picos de absorção.

2.1.3. Produção de pares

Acontece majoritariamente quando fótons de alta energia se aproximam do núcleo interagindo fortemente com o campo elétrico nuclear. Toda a energia do fóton incidente é absorvida e há produção de um pósitron (e^+) e um elétron (e^-). Sendo a energia para formação do elétron 0,51 MeV, a menor energia de um fóton capaz de produzir pares é 1,02 MeV e o excedente de energia é transformado em energia cinética do par.

2.1.4. Coeficiente de atenuação

Basicamente estes três fenômenos são responsáveis pela absorção da radiação incidente e, portanto, alterando a intensidade inicial do feixe de radiação I_0 de modo que:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (4)$$

onde I é a intensidade do feixe monoenergético após a interação, μ é coeficiente de atenuação do material e x é a espessura do mesmo.

Todos esses processos de interação possuem faixas de frequência, portanto energias, mais prováveis de ocorrência, mas tais probabilidades são dependentes de fatores como o número atômico do material. A figura 1 mostra a predominância dos efeitos de interação em função da energia do feixe e do número atômico (Z) do material atenuador. Para fótons de energias baixas incidindo sobre um material de alto número atômico predomina o efeito fotoelétrico e energias altas favorecem a

produção de pares (OKUNO e YOSHIMURA, 2010). Para energia baixas, predomina o efeito fotoelétrico. No entanto, para um mesmo material, aumentando a energia do feixe, o efeito predominante passa a ser o Compton e posteriormente a produção de pares.

Figura 1 - Predominância dos efeitos de interação da radiação indiretamente ionizante em função da energia do feixe e do número atômico do material atenuador (Tauhata & et al, 2003)

2.2. Radiobiologia

Este termo está diretamente ligado ao estudo do efeito biológico da radiação nos seres vivos. A busca para conhecer os danos causados pela radiação ionizante começou logo após a descoberta dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen (1895) e do primeiro radionuclídeo por Marie Curie (1896) (HALL, 2000). No momento destas descobertas que mudaram o cenário científico da época, os efeitos causados pela radiação ainda eram desconhecidos. Aos poucos, tornou-se plausível que a exposição à radiação provocava efeitos que se manifestavam após dias ou até mesmo meses e anos após a irradiação.

Os efeitos biológicos dependem do mecanismo de ionização dos tipos de radiação, sendo, definidos como efeitos diretos ou indiretos. A ação direta da radiação é caracterizada quando a radiação interage com moléculas importantes como as de ácido desoxirribonucléico (DNA). O DNA pode ter suas duas fitas de açúcar e fosfato ionizadas e quebradas pela radiação e podendo resultar na formação de anomalias nos cromossomos.

A ação indireta acontece pela quebra de moléculas de água (hidrólise), que compõem cerca de 80% da célula. Primeiro, a molécula de água é ionizada pelo fóton (ver equação 5) e, em seguida, o íon positivo do produto dissocia-se rapidamente como mostrado na equação 6. O elétron liberado pode associar-se a uma molécula de água (ver equação 7) e o produto dissocia-se imediatamente no íon OH^- e no radical livre $\text{H}^\cdot$ (ver equação 8).

Os produtos H^+ e OH^- estão presentes nos fluidos do corpo humano e, portanto, não são sinônimos de dano ao tecido. Entretanto, os radicais livres ($\text{H}^\cdot$ e $\text{OH}^\cdot$) são extremamente instáveis e reativos quimicamente. Desta forma, são estes os responsáveis por desencadear um processo de reação com outras moléculas (NIAS, 2000) (OKUNO e YOSHIMURA, 2010). Essas reações acontecem em diferentes locais, mas são praticamente imperceptíveis quando longe de moléculas importantes como a do DNA.

A Figura 2 mostra o processo em ordem cronológica dos efeitos (HALL, 2000):

Figura 2 - Esquema cronológico da ação indireta da radiação

O local de maior densidade de interação e, portanto, entrega de dose, a partir do local de onde aconteceu a hidrólise é definido pelo LET (transferência linear de

energia) da radiação. LET é a razão da energia cinética transmitida ao meio pela partícula carregada ao percorrer uma distância infinitesimal. Para o caso de partículas de alto LET, como a radiação alfa, os radicais livres $\text{OH}\cdot$ se formam próximos um dos outros (alta densidade de ionização). Este efeito pode produzir peróxido de hidrogênio (H_2O_2), um agente altamente oxidante, que tem capacidade de difundir-se para mais longe e encontrar interagir com moléculas mais distantes e produzir efeitos biológicos.

Nota-se, então, que a presença do oxigênio e, portanto, da água e/ou dos elementos que a compõem, é fundamental para a probabilidade de efeitos biológicos. O grau de oxigenação de um tecido está ligado com o efeito de aumento de radiosensibilização por oxigênio, uma vez que quanto maior a quantidade deste elemento, maior o efeito biológico.

A razão entre as doses necessárias para um mesmo efeito biológico, em um tecido oxigenado e outro com menor oxigenação ou hipoxia, chama-se razão de aumento de radiosensibilidade por oxigênio (OER, do inglês *oxygen enhancement ratio*) como mostra a equação 9.

$$OER = \frac{\text{Dose para um efeito biológico no tecido sem oxigenação}}{\text{Dose para um efeito biológico no tecido com oxigenação}} \quad (9)$$

Tal efeito é particularmente importante entre as radiações chamadas de baixo LET, ou seja, fracamente ionizantes, para as quais predomina a forma indireta de ionização.

Apesar de os métodos que permitem a análise dos danos a uma célula serem estáticos, ou seja, analisam os efeitos em um determinado momento da vida da célula, sabe-se que a radiação interfere em um processo cíclico e dinâmico da célula. Uma única célula possui compartimentos celulares como núcleo, mitocôndria e citoplasma onde o ambiente bioquímico possui diferentes condições e, portanto podem apresentar diferentes resposta biológicas à radiação (radiosensibilidade). O mesmo acontece para diferentes células, ou seja, tecidos de diferentes órgãos respondem, também, de forma diferente (HALL, 2000).

2.2.1. Ciclo Celular

A dinâmica de um ciclo celular passa por duas fases, Mitose e Intérfase, divididas ainda em cinco outros estágios: G_0 , G_1 , S, G_2 e M. A Mitose é bem definida pelo estágio M enquanto que a Intérfase engloba as outras quatro fases. De forma resumida, as fases do ciclo celular são descritas abaixo:

G_0 – É a fase em que a célula está em repouso e o mecanismo de reprodução não está acionado. Por este motivo, não faz parte do ciclo, mas é considerada como um anexo do mesmo. Algumas células estão permanentemente, ou por um tempo muito longo, nesta fase e outras podem ficar em repouso temporariamente até o surgimento de uma necessidade de duplicação. Em geral, este tempo é conhecido e característico das células e correspondente à função exercida.

G_1 – Quando uma célula é estimulada a se multiplicar, dá-se início a fase G_1 . Nesse momento, a célula responde a estímulos, sendo levada a crescimento, diferenciação, multiplicação ou apoptose. Nesta fase também há a produção de enzimas e outras moléculas necessárias para a próxima fase do ciclo, além do aumento do volume celular e do número de organelas.

S – Nesta fase acontece a síntese (cópia) do DNA, de forma que cada cromossomo passa a ser formado por duas cromátides geneticamente iguais.

G_2 – Esta é a fase que antecede a mitose, portanto, o RNA, proteínas e outras estruturas necessárias à divisão celular são sintetizadas. É nesta fase, também, que a cromatina é condensada preparando a célula para a mitose.

M – A mitose, uma fase mais complexa, é subdividida em outros 5 momentos. Na prófase ocorre a condensação cromossômica, enquanto na prometáfase a desestruturação do envoltório nuclear. A próxima etapa é a metáfase caracterizada pela formação da placa equatorial. Na anáfase há a separação das cromátides-irmãs e, por fim, o distanciamento dos cromossomos em direção aos pólos ocorre na Telófase.

De modo geral, as células estão mais radiosensíveis nas fases M e G_2 e mais resistentes em G_1 e S. As células tumorais completam o ciclo em um tempo mais

curto do que a normal do mesmo tecido, e por este motivo, são consideradas mais radiosensíveis do que as normais (IAEA, 2005).

Para a radiobiologia, o conceito de morte celular está relacionado com a perda de capacidade proliferativa ou a perda da integridade reprodutiva. Assim, quando uma modalidade de terapia impede que as células tumorais se reproduzam também priva o crescimento do tumor e, se totalmente eficiente, aproximar da cura.

2.2.2. Efeitos da radiação

Os efeitos da radiação no tecido biológico são classificados por diversos critérios. De forma geral podem ser divididos em efeitos estocásticos e determinístico.

O efeito estocástico é aquele cuja probabilidade de ocorrência aumenta com a dose, no entanto a gravidade do efeito não depende da dose. Desta forma, um dano radioinduzido por uma dose de 1 Gy pode não ser diferente em severidade de um efeito provocado por 0,1 Gy. O que os diferencia é a probabilidade de ocorrerem e por assim ser, não ocorrem necessariamente em todos os indivíduos irradiados com uma mesma dose (HALL, 2000).

Por causa deste tipo de efeito, em teoria, o câncer radioinduzido não possui um limiar de dose de indução, ou seja, até mesmo a radiação ambiente pode desencadear a doença.

O efeito determinístico é notado quando um órgão ou região recebe alta dose de radiação. Neste caso, há um alto índice de morte celular, provocando sintomas apresentados pelo indivíduo pouco tempos após a irradiação, como, por exemplo, vermelhidão na pele quando esta é irradiada. Neste caso, a severidade do efeito é função da dose e também cresce com a taxa de dose, no entanto, para pequenos valores de dose, a probabilidade de ocorrência é praticamente nula. Deste modo, existe um limiar de dose para o qual, abaixo deste limiar, pode ser difícil saber se houve ou não irradiação da área (HALL, 2000).

Outra classificação do efeito da radiação em humanos pode ser feita tendo em vista o tipo de tecido irradiado, de modo que:

Efeitos somáticos são os danos que o indivíduo exposto pode apresentar durante a vida como esterilidade, câncer radio-induzido e catarata, a partir da irradiação de células somáticas.

Efeitos genéticos ou hereditários acontecem quando o DNA das células germinativas do indivíduo são irradiadas e sofrem mutação. Desta forma, o dano é transmitido à geração seguinte.

Os efeitos somáticos dependem fortemente da velocidade de reprodução das células do tecido irradiado. Os tecidos com maior velocidade de duplicação apresentam os efeitos da radiação mais rapidamente e por isso são definidos como tecidos de resposta aguda ou crônica. Os que possuem um ciclo celular mais prolongado são classificados como tecidos de resposta tardia.

Os efeitos agudos se manifestam pouco tempo após a exposição sendo caracterizado por, por exemplo, inflamação cutânea, edema e hemorragia. Já os efeitos tardios, como o próprio nome indica, se manifestam em um longo tempo após a irradiação, podendo levar meses ou anos para serem notados.

Idealmente, utilizar-se radiação ionizante no tratamento de tumores consiste em elevar a dose no tecido alvo para este sofrer os danos da interação da radiação com o material. No entanto, os efeitos vistos anteriormente não são exclusividade dos tecidos tumorais. Como já citado, qualquer tecido biológico é passivo dos efeitos da radiação. É o caso dos tecidos superficiais nas entradas dos campos de tratamento e nos chamados órgãos de risco (OR), próximos ao órgão alvo. Em ambos os casos há tecidos que geralmente não necessitam de tratamento, mas fatalmente recebem uma dose de radiação e, portanto, devem ser levados em consideração na entrega de dose.

Por outro lado, o próprio órgão afetado pela neoplasia dita limitações para o valor de dose prescrita. Isso acontece por que a morte funcional do órgão em questão pode gerar uma diminuição da qualidade de vida do paciente, ou até mesmo a morte. Além disto, os limiares de dose tanto para tecidos sadios ou tumorais dependem da sua função e fisiologia.

A relação entre o número de células antes e depois de uma irradiação seja para tecido tumoral ou normal, tem grande importância para validar as técnicas radioterápicas. A essa relação é dado o nome de Fração de Sobrevivência ou sobrevida. A dependência da fração de sobrevivência celular com a dose foi mostrada pela primeira vez em 1956 por When Puck and Marcus (Puck & Marcus, 1956) e pode ser analisada em função da dose, como mostrado na figura 3:

Figura 3 - Fração de Sobrevivência Celular em função da Dose

A fração de sobrevivência celular sofre influência de outros fatores além da dose total, como o fracionamento da dose, tempo total de tratamento e associação com outras modalidades terapêuticas (HALL, 2000).

2.2.3. Modelos radiobiológicos de controle celular

Alguns modelos matemáticos são propostos para interpretar o fenômeno da morte celulares radio-induzida. O modelo mais utilizado é o Modelo Linear Quadrático (MLQ), que utiliza um número mínimo de parâmetros para ajuste da curva de fração de sobrevivência celular (CURY e SOUHAMI, 2004).

O MLQ descreve o efeito da radiação por duas componentes: α e β . A primeira está relacionada com uma quebra simples do DNA e é proporcional a dose, enquanto a segunda, proporcional ao quadrado da dose, refere-se à quebra dupla

do material genético. As equações 10 e 11 mostram a representação matemática para o MLQ, onde N_s é o número de células sobreviventes à irradiação, N_0 é o número de células inicial, D é a dose total e, portanto, N_s/N_0 é a fração de sobrevivência (SF) das células.

$$N_s = N_0 e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (10)$$

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (11)$$

A curva de fração de sobrevivência celular da figura 3 é descrito pelo MLQ através da equação 11. Um parâmetro característico deste modelo o valor de dose, chamado de α/β , para o qual os danos causados pelas duas componentes, linear e quadrática, são iguais. Tecidos que apresentam uma curva alargada possuem α/β grande (entre 7 e 10Gy) e, portanto, possuem, tipicamente, resposta aguda à radiação. Para estes tecidos, no MLQ, uma interação, proporcional a dose, é suficiente para causar a morte celular. Um tecido com curva com queda mais acentuada recebe maior contribuição da componente quadrática de morte celular e, portanto, são necessárias duas interações no DNA para causar o efeito biológico. De forma geral, quanto maior a razão α/β , maior a radiosensibilidade do tecido. Da mesma forma, uma célula (*in vitro*) em proliferação, apresenta um α/β cerca de 1,7 vezes maior do que não proliferativas (KO e FORSYTHE, 2011).

De modo geral, os tecidos tumorais apresentam maior radiosensibilidade que os tecidos normais do mesmo tipo por apresentarem o ciclo celular abreviado.

Há grandes dificuldades em se determinar os parâmetros radiobiológicos de tecidos vivos principalmente pelo fato de que os métodos para estimativa de sobrevivência são majoritariamente processos *in vitro*. Sabe-se que uma cultura de células se comporta de forma diferente da mesma célula agregada ao organismo.

Até recentemente, adotava-se que todas as células tumorais possuíam valores da fração radiobiológica alta ($\alpha/\beta=10\text{Gy}$), caracterizando tecidos sensíveis e de resposta aguda, ao mesmo tempo que valores de α/β para tecidos saudáveis são próximos a 3Gy. No entanto, mais recentemente, no caso da próstata, experimentos com metodologias diferentes apresentaram valores de α/β abaixo do esperado para

tumor em próstata (DASU, 2007) (FOWLER, *et al*, 2001). Os valores encontrados foram baixos suficientemente para serem próximos ou menores do que o α/β dos tecidos vizinhos, os chamados órgãos de risco em procedimentos radioterápicos. O valor aceito para a próstata, está entre 1-3Gy DASU, 2007.

Desta forma, considerar a sensibilidade dos tecidos e estabelecer o nível de resposta radiobiológica passa a ser um processo importante no tratamento e podendo ser utilizado para otimizar a entrega da dose ao tumor para danificá-lo com níveis de dose aceitáveis ao tecido normal (JIN e KONG, 2011).

2.2.4. Aplicações de modelos radiobiológicos em Radioterapia

Em radioterapia, o objetivo de controle tumoral com menor produção de efeitos colaterais é caracterizado através da Probabilidade de Controle Tumoral (TCP do inglês *Tumour Control Probability*) e da Probabilidade de Complicação ao Tecido Normal (NTCP do inglês *Normal Tissue Complication Probability*). O TCP quantifica (percentualmente) quanto um tratamento pode controlar o tumor em dois anos, enquanto que o NTCP fornece, na mesma escala temporal, a geração de complicações nos tecidos normais (NIAS, 2000).

O TCP e o NTCP relacionam-se com a dose recebida conforme o exemplo mostrado na figura 4. Para uma dose intermediária, por volta de 50Gy, para este exemplo, a probabilidade de se controlar o tumor é muito maior do que a probabilidade de dano ao tecido normal, podendo causar dano suficiente ao tumor e mínimo ao tecido normal.

Figura 4 – TCP e NTCP em função da dose

Utilizando o MLQ, o TCP é descrito em função da fração de sobrevivência das células tumorais como mostra a equação 12:

$$TCP = e^{-N_0 \cdot SF} \quad (12)$$

Desta forma,

$$TCP = e^{-N_0 \cdot e^{-\alpha D - \beta D^2}} \quad (13)$$

onde N_0 é o número de células antes da irradiação, e D é a dose total do tratamento e α e β são os mparâmetros radiobiológicos do modelo.

O cálculo para encontrar o valor de células iniciais N_0 , pode ser feito pela densidade celular ρ (células/cm³) e o volume tumoral V_t (cm³) como mostra a equação 14.

$$N_0 = \rho \cdot V_t \quad (14)$$

Para um grupo de pacientes que não possuam a mesma radioresistência para o mesmo tecido, se faz necessária uma distribuição dos valores de α . A distribuição

do termo β pode ser desprezada quando se considera o uso de frações de dose próximas à 2Gy (WEBB e NAHUM, 1993). Desta forma, o TCP para um grupo de P pacientes pode ser escrita como na equação 15 (Nahuman e Tait, 1992).

$$TCP = \sum_1^K g_i TCP_{\alpha_i} \quad (15)$$

onde g_i é a fração de pacientes com $\alpha = \alpha_i$, de modo que $\sum g_i = 1$.

Considerando uma distribuição normal (gaussiana), tem-se:

$$g_i = \frac{\exp\left[\frac{-(\alpha_i - \alpha_m)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right]}{\sum_{i=1}^K \exp\left[\frac{-(\alpha_i - \alpha_m)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right]} \quad (16)$$

onde α_m e σ_α são respectivamente a média e o desvio padrão de α .

Deste modo, pode-se conhecer o TCP levando-se em consideração a heterogeneidade entre pacientes e que a dose é considerada uniforme em todo o tecido alvo.

Para acrescentar, então, a informação de não uniformidade da dose divide-se o tumor em um número T de pequenos elementos de volume (voxels). Para cada elemento (j) uma dose D_j é associada e considerada localmente uniforme. Desta maneira:

$$N(i) = \sum_{j=1}^T N_{0j} \exp(-\alpha_i D_j) \quad (17)$$

onde N_0 é o número inicial de células no pixel j com dose D_j e com fator radiobiológico de distribuição α_i

Consequentemente,

$$TCP = \sum_{i=1}^K g_i e^{-\left(\sum_{j=1}^T N_{0j} \exp(-\alpha_i D_j)\right)} \quad (18)$$

O somatório do expoente pode ser trocado pelo produtório da exponencial, de forma que:

$$TCP = \sum_{i=1}^K g_i \prod_{j=1}^T e^{-(\rho \cdot V_t \cdot \exp(-\alpha_i \cdot D_j))} \quad (19)$$

Os valores obtidos pela equação 20 tendem a ser mais próximos aos da triagem clínica do que os da equação 12, no entanto, ainda não levam em consideração a repopulação dos tecidos.

O modelo para a fração de sobrevivências das células, considerando a repopulação, agrega à equação 12 a taxa efetiva de repopulação tumoral (λ), de modo que:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} + \lambda T' \quad (20)$$

onde T' é o tempo total de exposição (protocolo), ou seja, o tempo total (T) de tratamento menos o tempo em que as células depois de irradiadas ficam sem se reproduzir (T_k) (O'ROURKE, MCANENEY e HILLEN, 2009) (O'ROURKE, MCANENEY e HILLEN, 2009) e λ é o termo de repopulação.

Assim:

$$T' = T - T_k \quad (21)$$

O termo de repopulação, por sua vez é tal que:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{eff}} \quad (22)$$

onde T_{eff} é o tempo necessário para a duplicação do tecido (*in vitro*) (FOWLER, 1989)

Assim, a equação da probabilidade de controle tumoral considerando-se a heterogeneidade entre os pacientes (*), a não uniformidade da dose (**) e a repopulação das células (***) é dada pela equação 24:

$$TCP = \underbrace{\sum_{i=1}^K \frac{\exp\left[\frac{-(\alpha_i - \alpha_m)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right]}{\sum_{i=1}^K \exp\left[\frac{-(\alpha_i - \alpha_m)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right]}}_{*} \underbrace{\prod_{j=1}^T e^{-\left(\rho \cdot V_t \cdot \exp\left[(-\alpha_i \cdot D_j) + \frac{\ln 2}{T_{eff}}(T - T_k)\right]\right)}}_{**} \quad (23)$$

No entanto, outros métodos são aplicados para determinar o valor de TCP. Em um deles, especificado por Kim e Tome (KIM e TOMÉ, 2010), o controle tumoral de cada voxel de uma matriz pode ser calculado pela equação 25

$$TCP(D) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (24)$$

onde D_{50} é a dose que corresponde a um controle tumoral de 50% para todo o volume alvo e γ_{50} é o gradiente da curva dose-resposta como da figura 4 à dose D_{50} .

2.2.5. Parâmetros físicos e biológicos

Os parâmetros físicos usuais na clínica, e citados neste trabalho, são a distribuição de dose e o histograma dose-volume, e ambos referem-se a uma representação de como a entrega de dose é realizada no tecido irradiado.

A distribuição de dose apresenta as doses depositadas em uma área ou volume de tecido irradiado, com os valores de dose de cada ponto, de forma discreta ou contínua, criando um mapa de doses. Esta distribuição pode ser determinada utilizando-se filmes, dosímetros gel polimérico, ou através de numa matriz computacional produzida pelo sistema de planejamento radioterápico ou através de simulação Monte Carlo. A informação de doses depositadas em uma linha da distribuição de doses representa a porcentagem de dose em profundidade, quando feita paralelamente à incidência do feixe, no eixo central do mesmo, e o perfil de dose, quando obtida em uma linha perpendicular à incidência do feixe. No caso do sistema de planejamento e da simulação, a distribuição de dose pode ser analisada como um mapa de cores, permitindo uma análise rápida dos pontos de interesse (KHAN, 2003).

O histograma dose-volume (DVH) apresenta a informação dos percentuais de da dose prescrita que são depositados em elementos de volume do tecido irradiado.

O DVH é utilizado para avaliar planejamentos radioterápicos, através de uma série de restrições clínicas de prescrição de dose, com finalidade de aprovar ou não a escolha do planejamento usado (KHAN, 2003).

O parâmetro biológico em questão neste trabalho é a probabilidade de controle tumoral, como visto na seção anterior. Uma forma utilizada para apresentá-lo é o chamado Mapa TCP (KIM e TOMÉ, 2010), que representa a distribuição do controle tumoral ao longo do volume alvo do tratamento, ou seja, em um mapa onde cada elemento do volume alvo apresenta o valor de controle tumoral. Esta forma de apresentação possibilita a criação de um histograma do controle tumoral em todo o volume e diferencia-se do anterior por acrescentar informações radiobiológicas.

2.3. Técnicas radioterápicas

A radioterapia se divide em duas técnicas de tratamento, a braquiterapia e a teleterapia, com relação ao posicionamento da fonte de radiação em relação ao volume de tratamento. Na primeira, o tratamento é feito com a fonte o mais próximo possível do volume alvo, sendo na maioria dos casos introduzidas por cavidades do corpo. Já a teleterapia se caracteriza quando a fonte de radiação está relativamente longe do volume alvo, como nos casos em que utilizam-se as unidades de cobalto-60 ou os aceleradores lineares (Khan, 2003).

O uso da radiação ionizante na medicina começou quase que imediatamente após a descoberta dos raios X (NIAS, 2000). Os primeiros relatos de pacientes sendo submetidos a tratamentos com radiação surgem cerca de um ano após esta descoberta e a dimensão dos equipamentos de tratamento era fator limitante para a expansão das técnicas de tratamento. Além disto, os equipamentos, até então, não ultrapassavam os 300 kVp de tensão de aceleração (ortovoltagem). Somente a partir da segunda guerra mundial, período em que o avanço tecnológico foi extremamente acelerado, foi possível a produção de isótopos nos reatores nucleares, o que facilitou o uso de fontes radioativas e mais energéticas nos tratamentos. Com isto, surgiram os primeiros aparelhos de cobaltoterapia. Estes equipamentos possuem pastilhas do material radioativo cobalto (^{60}Co) encapsuladas. O ^{60}Co é produzido pelo bombardeamento, com nêutrons, do ^{59}Co e decai por emissão β seguida de

emissão de raios γ com energia de 1,17 e 1,33 MeV. Para o tratamento, somente os raios γ são considerados, já que a radiação β é totalmente barrada pelo encapsulamento das pastilhas (LOPES, 2005).

A necessidade de se obter feixes de radiação com maior energia e um sistema mais seguro de “liga-desliga” tornou-se motivação para o desenvolvimento de aceleradores lineares (AL). Os ALs fazem uso de ondas eletromagnéticas de alta frequência para acelerar os elétrons que incidirão em um alvo de número atômico elevado para produção de raios X. Por utilizarem um potencial de aceleração muito elevado, quando os elétrons são desacelerados produzem fótons com energia muito superiores as do cobalto (da ordem de 10 a 20 vezes maiores). Além disto, os aceleradores lineares possibilitam o uso do elétron para tratamentos de lesões superficiais. Na clínica, a nomenclatura usada rotineiramente para descrever a energia do AL é MV (mega volts). Fisicamente esta unidade é característica de tensão e o correto para energia seria MeV, no entanto, o termo é empregado, ainda que equivocado, para representar um feixe de fótons oriundo do freamento de elétrons acelerado por uma dada tensão, não se tratando, assim, de um feixe monoenergético, mas de um espectro contínuo de energia.

Outra grande aplicação do avanço tecnológico que influenciou as técnicas radioterápicas ocorreu na forma de blindagens para conformacionar o campo de radiação e, assim, o volume de tecido irradiado. Técnicas conformacionais utilizavam, inicialmente, uma blindagem de material de alto número atômico (*cerrobend*) cujo formato era moldado pelas informações de imagem do paciente simulando nas condições de tratamento. Nos atuais AL's esta blindagem é feita por colimadores próprios formados por multi-folhas, com segmentos independentes e comandados por motores individuais. Além de se produzir maior conformação do feixe, pelo tamanho destes colimadores poderem chegar a milímetros, esta forma de blindagem possibilitou a chamada conformação dosimétrica (LOPES, 2005). Nesse caso, os colimadores podem ser dispostos de modo a mudar a intensidade do feixe na região do volume alvo. Quando abertas, as folhas do colimador permitem a passagem do feixe com intensidade máxima e, portanto com a entrega de dose máxima em uma região, e quando fechados, atenuam o feixe e a entrega de dose é

diminuída na região. Assim, a conformação, além de geométrica, passa a ser também na distribuição de dose (LOPES, 2005).

Essas mudanças nas técnicas radioterápicas foram possíveis somente com o também avanço nos recursos computacionais para os cálculos de planejamento. O avanço computacional permitiu que os cálculos, que há pouco tempo eram realizados manualmente, e possibilitavam, no máximo, a aplicação de técnicas com campos quadrados blindados, passassem a ser realizados por sistemas e métodos computacionais, capazes de manipular uma grande quantidade de dados e permitindo, assim, uma maior complexidade nos planejamentos. Os sistemas de planejamento computadorizado permitem, assim, por exemplo, o uso de um maior número de campos de radiação (LOPES, 2005).

Diretamente ligado ao sistema de planejamento computadorizado está o avanço nos métodos de aquisição de imagens. A tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), por exemplo, permitiram que o sistema os cálculos do planejamento fossem alimentados com informações tridimensionais do paciente e não mais com sobreposição de estruturas em uma imagem 2D. Deste modo, os sistemas de planejamento podem determinar as distribuições de doses de um dado planejamento de forma tridimensional e, por exemplo, e representar essas distribuições sobrepostas às estruturas anatômicas do paciente, facilitando a avaliação do tratamento proposto (LOPES, 2005).

Neste trabalho, são estudadas três técnicas radioterápicas para tratamentos de tumores de próstata: 4 campos, 5 campos e IMRT. A primeira, consiste em 4 entradas de campo dispostas em pares paralelos e opostos perpendiculares. Neste caso, este planejamento terá apenas valor comparativo e de avaliação do método proposto, já que não é largamente utilizada para essa região de tratamento.

O planejamento de 5 campos e de IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), ambas conformacionais, diferenciam-se na modulação de intensidade do feixe. Enquanto que a primeira possui intensidade de campo homogênea, a segunda apresenta uma fluência de energia do feixe não homogênea, como mostra a figura 5.

Figura 5 – Mapas de intensidade de feixe em técnicas conformacionais (a) e em IMRT(b)

As técnicas de 5 campos e de IMRT se diferenciam, ainda, no métodos como o planejamento é realizado. No processo somente conformacional (5 campos), depois de estabelecido o volume de planejamento, são estabelecidas as entradas de campo que satisfazem as restrições de doses de prescrição conhecidas para os órgãos envolvidos. Assim, primeiro a dose é administrada (virtualmente) e depois os pesos ou posição dos campos alterados para satisfazer as condições de planejamento. O planejamento de um tratamento de IMRT, chamado de planejamento inverso ou otimização, utiliza as restrições de dose e as entradas de campos desejados para a determinação dos mapas de fluência de feixe que produzirão as doses desejadas.

2.4. Simulação Monte Carlo

O Método Monte Carlo (MMC) tem origem no artigo dos matemáticos John Von Neumann e Stanislaw Ulam em 1949 (SALVAT, FERNÁNDEZ-VARZEA, SEMP AU, 2008) e é utilizado em diversas áreas da física, matemática e biologia como forma de obter aproximações numéricas de funções complexas. Caracteriza-se por utilizar a amostra de uma distribuição de probabilidade para aproximar a função de interesse. É definido também como sendo um método estatístico

utilizando amostragens das funções densidade de probabilidade através de números aleatórios (YAMAMOTO, *et al*, 2007).

A justificativa para uso do MMC na simulação do transporte de partículas começa no fato de que a interação da radiação com a matéria, como conhecida, é considerada um fenômeno probabilístico. Assim, na Simulação Monte Carlo (SMC) do transporte de radiação, o percurso de uma partícula é descrita com uma sequência aleatória de interações que alteram sua direção e fazendo-a perder parte ou toda energia que carrega, ocasionalmente gerando uma partícula secundária.

O método encontra sua limitação prática no fato de ter a incerteza associada à solução como função do número de histórias simuladas. Desta maneira, para obter-se incertezas pequenas faz-se necessário um grande número de partículas, significando um tempo de simulação elevado (BLINDER e HEERMANN, 1988) (WANG, 2010) (WANG e LI, 2005). A SMC de um experimento radioterápico resume-se na geração numérica de histórias de partículas com características iniciais iguais ao feixe de radiação considerado. Para isso, se faz necessário um “modelo de interação” a ser seguido, e um banco de dados de seções de choques. Assim, a função densidade de probabilidade das variáveis aleatórias determina a probabilidade de interação das partículas através do alcance dos elétrons e o livre caminho médio para os fótons, o tipo de interação, a perda de energia e a deflexão angular para cada evento de interação.

Em Física Radiológica, podem-se destacar os seguintes pacotes de simulação Monte Carlo: o EGS (BIELAJEW e ROGERS, 1992), o MCNP (HENDRICKS, ADAMS, *et al.*, 2000), o PENELOPE (SALVAT, FERNÁNDEZ-VARZEA e SEMPAN, 2008) e o GEANT (ALLISON, AMAKO, *et al.*, 2006). O pacote de SMC usado neste trabalho é o PENELOPE e será apresentado na próxima seção.

PENELOPE (PENetration and Energy Loss of Positron and Electrons)

O PENELOPE é um pacote de subrotinas FORTRAN que simula o transporte de elétrons, pósitrons e fótons em uma geometria constituída por corpos homogêneos. O pacote simula energias entre 50eV e 1GeV e é distribuído gratuitamente pela Agência de Energia Nuclear (AIEA, 2012). Nele, estão contidas as subrotinas em códigos fonte, aplicativos, uma base de dados dos materiais e um arquivo do usuário (Salvat, Fernández-Varzea, & Sempau, 2008).

Duas das peças fundamentais deste pacote são as subrotinas de transporte e a base de dados de seções de choque. A primeira, em código aberto, é dividida em outros quatro arquivos: PENELOPE.f, PENGEO.M.f, PENVARED.f e TIMER.f. O PENELOPE.f, com cerca de 11.500 linhas de código fonte, é responsável pelo transporte das partículas na geometria, definida pelas subrotinas PENGEO.M.f. As subrotinas PENVARED.f executam o método de redução de variáveis na simulação e a subrotina TIMER.f administra o tempo de simulação. A base de dados de seção de choque possui uma biblioteca de dados necessários para o transporte, como as seções de choque EPDL97 [(SALVAT, FERNÁNDEZ-VARZEA e SEMP AU, 2008) (SUNG-JOON e BREZOVICH1, 2004)]. Além disso, o pacote conta com uma base de dados de materiais com as características de interesse da Física Radiológica (ICRU, 1989).

O PENELOPE se diferencia de outros pacotes que usam como base a SMC por trabalhar com dois modelos de simulação: um para fótons (classe I) e outros para elétrons e pósitrons (classe II). O primeiro é também chamado de detalhado porque assim simula e descreve a trajetória dos fótons, uma vez que esses sofrem poucas interações no tecido. O algoritmo classe II, é usado para as partículas carregadas pelo fato destas sofrerem um grande número de interações antes de serem efetivamente absorvidas pelo meio. Assim, o algoritmo misto faz uso dos dois métodos: classe I, para eventos fortes de interação de partículas carregadas e classe II para interações fracas das partículas carregadas. O critério para a separação é definido a partir de valores máximos de deflexão angular (espalhamento) e perda de energia definidos previamente pelo usuário.

Estrutura do código

Além dos quatro sub-programas descritos acima (PENELOPE.f, PENGEO.M.f, PENVARED.f e TIMER.f), o pacote de simulação Monte Carlo PENELOPE possui o programa de sub-rotinas MATERIAL.f, que é responsável pela geração de arquivos de dados de seção de choque dos materiais a serem simulados.

Para efetivar uma simulação, o usuário precisa editar um arquivo FORTRAN, como, por exemplo, *usuario.f* que tenha as chamadas das subrotinas principais PENELOPE.f, PENGEO.M.f, TIMER.f e PENVARED.f. Desta forma, cria-se um executável, *usuário.exe*, que gerencia a simulação baseando-se nesses cinco arquivos da seguinte forma: quando inicializada a simulação, o executável busca as

informações definidas pelo usuário em um arquivo *entrada.in*. É neste arquivo que os parâmetros da simulação são definidos, como tipo de partícula, energia, abertura e posição da fonte, número de partículas, geometria e material a ser utilizado e tempo de simulação. A geometria da simulação é definida e descrita em outro arquivo, *geometria.geo*, e os materiais envolvidos, bem como os dados de seção de choque no arquivo *material.mat*. A saída da simulação é dada em um arquivo de dados, *penmain.dat*. O esquema da figura 6 mostra a estrutura de arquivos de simulação com o pacote PENELOPE.

Figura 6- Esquema de arquivos e ordem dos arquivos para a simulação utilizando o pacote de simulação Monte Carlo PENELOPE

O desempenho e a exatidão de uma simulação são influenciados pelos seguintes parâmetros de entrada no arquivo *entrada.in*: E_{ABS} , C_1 , C_2 , W_{CC} e W_{CR} , onde E_{ABS} é o valor limite de energia que uma partícula pode possuir antes de ser total e localmente absorvida; C_1 está relacionado com a deflexão angular média dada por diversos espalhamentos consecutivos entre duas colisões fortes de uma partícula carregada e deve ser suficientemente pequeno para permitir a simulação classe I, quando necessária; C_2 , também relacionado com colisões fortes, limita a perda fracional de energia entre esses eventos; W_{CC} é a energia máxima perdida por partículas carregadas nas colisões fortes (inelásticas) e W_{CR} em perdas radiativas fortes (*bremsstrahlung*).

Outros fatores podem influenciar de forma indireta o transporte e, portanto, o tempo da simulação como, por exemplo, a geometria adotada. O número de corpos utilizados em uma geometria pode chegar a 5.000, se necessário. No entanto,

devido as interfaces entre os elementos da geometria, a simulação se torna mais lenta conforme esse valor aumenta.

A geometria, é definida pelo arquivo *geometria.geo*. Cada região é descrita como um corpo limitado por funções quadráticas, como na equação 26.

$$F(x, y, z) = A_{xx}x^2 + A_{yy}y^2 + A_{zz}z^2 + A_{xy}xy + A_{xz}xz + A_{yz}yz + A_x x + A_y y + A_z z + A_0 = 0 \quad (26)$$

Um arquivo *material.mat* é necessário para associar um material a cada corpo da geometria. A geometria como um todo pode ser visualizada em outro programa do pacote de simulação, o GEOVIEW.exe. Com este, é possível verificar os diferentes corpos ou os diferentes materiais nos planos xy, xz ou yz. As figuras 7 e 8 apresentam a tela de visualização permitida pelo programa.

Figura 7 - Visualização de geometria e materiais de simulação com o código Monte Carlo PENELOPE

Figura 8 - Visualização de geometria e materiais de simulação com o código Monte Carlo PENELOPE

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, três técnicas radioterápicas para tratamento de tumores de próstata serão comparadas de acordo com critérios físicos e biológicos. A seguir são apresentadas as metodologias utilizadas para os planejamentos dos tratamentos bem como para obtenção e avaliação dos parâmetros utilizados para essas comparações.

3.1. Modelos biológicos

Com o objetivo de estudar o controle tumoral em função da dose por fração, do número inicial de células e do número de frações do tratamento, dois métodos para cálculo do TCP, gerado pelo mesmo modelo matemático apresentado em 2.2.2., foram utilizados.

O primeiro método de cálculo de TCP é dado pela equação para o controle tumoral usando o MLQ (equação 12) e o segundo acrescenta ao anterior o termo de repopulação das equações 21, 22 e 23 e que dão origem à equação 27.

$$TCP = e^{-N_0 \cdot e^{\left[-nd(\alpha + \beta d) + \frac{\ln 2}{T_{eff}}(T - T_k) \right]}} \quad (27)$$

O estudo desses dois métodos permitiu, desta forma, a avaliação da influência do termo de repopulação no cálculo do controle tumoral.

As equações 11 e 27 foram implementadas em um programa utilizando a plataforma MATLAB - R2010. A primeira define o TCP como função do número inicial de células N_0 , da dose por fração, d , do número de frações, n , e dos parâmetros radiobiológicos α e β , enquanto que a segunda utiliza, também, os tempos T , T_k e T_p , respectivamente tempo de tratamento, tempo para início da duplicação e tempo de duplicação.

Para analisar as respostas para tecidos de diferentes radios sensibilidades, realizou-se os cálculos para valores de α/β iguais a 3 e 10 Gy. Os demais valores dos parâmetros usados são apresentados na tabela 1 retirados da literatura (WANG e LI).

Tabela 1 – Valores dos parâmetros radiobiológicos utilizados na implementação dos métodos de cálculo de TCP

Parâmetro	Valor usado
α	0.3 Gy ⁻¹
T	51 Dias
T _{eff}	42 Dias
T _k	28 Dias

3.2. Simulação Monte Carlo

Para que o método proposto de comparação de técnicas radioterápicas fosse inicialmente testado, utilizou-se simulação Monte Carlo com o código PENELOPE para gerar dados de um tratamento virtual, antes da realização de planejamentos de pacientes.

Para isto, simulou-se um tratamento de 4 campos de radiação, em 2 pares paralelos e opostos e a 90°, sobre um objeto simulador de tecido mole. O objeto simulador de pelve do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto teve sua geometria reproduzida no PENELOPE (Figura 9) cujas dimensões são 36x18x18 cm.

Figura 9 – Geometria do objeto simulador de pelve do HCFMRP representado no PENELOPE

Realizou-se o planejamento do tratamento do objeto simulador, para o acelerador linear ONCOR[®] da Siemens, com energia de 6MV, no sistema XiO[®] - 4.40. Na simulação, utilizou-se o espectro dessa unidade de terapia obtido da literatura (SHEIKH-BAGHERI e ROGERS, 2002) e o fornecido pelo sistema de planejamento, como usado nos cálculos do planejamento.

Na simulação com PENELOPE, a subrotina rotina SPYRAM utiliza quatro ângulos de abertura da fonte: THETAL, THETAU, PHIL, PHIU para estabelecer o tamanho do campo de radiação a ser simulado. Entretanto, na situação em que a fonte encontra-se no eixo X negativo, há uma limitação do código. Isso acontece pelo fato de que nesta posição, os ângulos PHIL e PHIU necessários para abertura são negativos ou maiores do que 360° o que é impossibilitado pelas linhas de comando do programa. Para solucionar este problema alterou-se o arquivo fonte *usuário.f*. Devido a essa modificação, dados de porcentagem de dose profunda e de perfil de campos de radiação padrão foram simulados e comparados com valores experimentais para validação do código de simulação.

3.3. Planejamentos radioterápicos

Adotou-se os tratamentos de próstata como base para este estudo pelo fato de existirem protocolos de tratamento bem definidos para esse sítio, bem como um grande número de casos para estudo. O sistema de planejamento utilizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), e neste trabalho, foi o XiO (Computerized Medical Systems - ELEKTA CMS Software. Treatment Planning Software XiO® - 4.40.).

Compararam-se tratamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT planejadas para AL de 15MV. Apesar da primeira técnica não ser usual para tratamento de tumores de próstata na maioria dos serviços de radioterapia, este foi utilizado neste trabalho para efeito de comparação de técnicas com grandes diferenças de distribuição de dose.

O tratamento com 5 campos, pelo protocolo adotado pelo serviço de radioterapia em questão, possui ângulos de entrada 0° , 45° , 100° , 315° e 260° com filtro de 30° nos ângulos de 45° e 315° e de 45° nos campos de entrada a 260° e 100° . É protocolo do HCFMRP utilizar 5 campos tanto para a técnica conformacional e quanto para a técnica com modulação de intensidade de feixe.

Para padronização, prescreveu-se, para todos os planejamentos, 72 Gy na curva de 95% de dose. Desta forma, foram geradas as matrizes de doses do plano central do volume alvo para os três tratamentos de cada paciente.

Todos os tratamentos foram normalizados no sistema de planejamento de forma que a curva de isodose escolhida para 100% da dose prescrita em todos os casos sempre fosse 95%.

3.4. Programa para análise dos dados

Para a análise das matrizes resultantes dos planejamentos e das simulações criou-se um programa em plataforma MATLAB[®] cujo algoritmo está representado na figura 10.

Figura 10 – Esquema do algoritmo do programa criado em MATLAB para análise dos dados.

Primeiramente, as matrizes M1 e M2, oriundas do planejamento do mesmo paciente, mas com técnicas diferentes, são carregadas.

A segunda ação do programa é calcular a diferença das distribuições de doses das diferentes técnicas. Para isto, é necessário, antes, verificar se M1 e M2 possuem a mesma dimensão em pixels. Se necessário, as matrizes são redimensionadas, uma vez que a diferença nas dimensões pode surgir na escolha do tamanho do FOV e/ou resolução na exportação da matriz.

Posteriormente, o usuário entra com a informação das isodoses prescritas nos planejamentos, delimitando os *pixels* das matrizes que estão dentro do volume alvo. Para valores de dose acima da isodose escolhida, ou seja, para pontos internos ao volume alvo do planejamento, foi calculado o valor do TCP segundo a equação 25. A esta nova distribuição deu-se o nome de mapa TCP.

A análise comparativa entre os tratamentos foi realizada através dos histogramas gerados através da matriz TCP, e de onde é possível obter-se informações de homogeneidade e valores médios do controle tumoral no volume. A mesma análise por histograma de dose e volume foi realizada para as distribuições de doses.

A figura 11 mostra a tela da plataforma MATLAB, com parte do programa de análise desenvolvido.

The image shows a screenshot of the MATLAB software interface. The main window displays a script with 20 lines of code. The code starts with 'clear;' and 'clc;'. It then prompts the user for a folder name with '%pasta=input('nome da pasta para salvar');'. A comment '%!md pasta' follows. The user is then prompted for a prescribed dose in cGy: 'dp= input('Dose prescrita (cGy): ');'. A comment '%%carregando matriz1' is followed by '%Mostra a caixa de Seleção do arquivo.' and '[FileName1,PathName1] = uigetfile('*.dat','dat do 3D Dose');'. A comment '%Junta o Caminho do arquivo com o nome do arquivo' is followed by 'Arquivo = strcat(PathName1,FileName1);'. The code then displays the path: 'disp(PathName1);', assigns the name: '%nome=FileName;', imports the data: 'matrix1=importdata(Arquivo);', gets the size: 'tam1=size(matrix1);', finds the maximum value: 'max1=max(max(matrix1))', and calculates a ratio: 'dpr1= dp/max1;'. A comment '%grafico matriz inicial' is followed by 'figure(1); Title('Matriz pura 1');'. The MATLAB interface includes a toolbar at the top with various icons for file operations, editing, and execution. A status bar at the bottom shows the current line and column. The script editor has a light yellow background and a blue line numbering on the left.

```
1 clear;
2 clc;
3 %pasta=input('nome da pasta para salvar');
4 %!md pasta
5 dp= input('Dose prescrita (cGy): ');
6
7 %%carregando matriz1
8 %Mostra a caixa de Seleção do arquivo.
9 [FileName1,PathName1] = uigetfile('*.dat','dat do 3D Dose');
10 %Junta o Caminho do arquivo com o nome do arquivo
11 Arquivo = strcat(PathName1,FileName1);
12 disp(PathName1);
13 %nome=FileName;
14 matrix1=importdata(Arquivo);
15 tam1=size(matrix1);
16 max1=max(max(matrix1))
17 dpr1= dp/max1;
18
19 %grafico matriz inicial
20 figure(1); Title('Matriz pura 1');
```

Figura 11 –Plataforma MATLAB, mostrando parte do programa desenvolvido para análise dos dados

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo contém a apresentação e a discussão dos estudos realizados para o cálculo de TCP e das simulações realizadas, bem como da comparação dos tratamentos realizados pelos histogramas de dose e TCP.

4.1. Estudo de modelos biológicos

A figura 12 apresenta a variação do TCP em função da dose por fração, utilizando os parâmetros da equação 12 e 27, para α/β iguais a 3 Gy, e a diferença dos TCPs entre os dois modelos utilizados, com e sem repopulação. O modelo 1 da figura 12 (azul) é referente ao descrito na equação 13, já o modelo 2 (verde) ao da equação 27. Na rotina clínica, utilizam-se valores de dose por fração entre 1,8 e 2Gy, para tratamentos de próstata(Wang & Li, Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning, 2005).

Figura 12 – Controle tumoral em função da dose por fração para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$

A figura 13 apresenta o TCP em função do número de células iniciais do tumor, para os dois modelos utilizados, para α/β iguais a 3 Gy. O número de frações

depende do tratamento, mas para os casos de próstata com fase única de administração de dose, o número de fração médio é de 35 frações.

Figura 13 - Controle tumoral em função do número de células para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$

A figura 14 apresenta o TCP em função do número de células iniciais do tumor, para os modelos com e sem repopulação, para α/β iguais a 3 Gy. A literatura apresenta valores de referência de 10^6 a 10^9 células iniciais (Wang & Li, Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning, 2005).

Figura 14 – Controle tumoral em função do número de frações para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=3\text{Gy}$

As figuras 15, 16 e 17 apresentam o TCP em função da dose por fração, número de frações e número de células iniciais, respectivamente, para os dois modelos estudados e utilizando-se α/β iguais a 10 Gy.

Figura 15 - Controle tumoral em função da dose por fração para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}$

Figura 16 - Controle tumoral em função do número de células para os modelos sem (1) e com (2) repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}^{-1}$

Figura 17 - Controle tumoral em função do número de frações para os modelos com e sem repopulação para células com $\alpha/\beta=10\text{Gy}$

Através das 12 a 17 é possível verificar a alteração nas curvas de controle quando o termo de repopulação é incluído no modelo biológico. Além disto, como esperado, o modelo 2, que considera este termo, apresentou sempre um menor controle tumoral em função do parâmetro estudado, em comparação com o modelo 1. Esse comportamento já era esperado considerando-se que a repopulação do tecido tumoral contribui para o aumento de células tumorais e, portanto deve

diminuir a efetividade do tratamento para um valor fixo do parâmetro de comparação entre os dois modelos.

Através das figuras 12 e 15, nota-se que a maior diferença entre os dois modelos ocorre em torno de doses de 1,55 e 1,95 para α/β iguais a 3 e 10 Gy. Assim, para protocolos com dose por fração em torno de 1,8 Gy, a diferença entre os modelos não afetará os resultados para os tecidos com α/β igual a 3 ou 10 Gy. Para dose por fração de 2 Gy em tecidos com α/β igual a 10 Gy, entretanto, as diferenças nos TCPs calculados pode ser importante.

Os dados das figuras 13 e 16 mostram que as maiores diferenças entre os modelos ocorrem para um número relativamente baixo de células, como esperado, já que nesse caso o percentual de repopulação representa uma grande parcela de células. Ainda, um número de células que se repopula possui controle tumoral menor que o mesmo número de células iniciais que não cresce. As curvas de TCP e número de células demonstram que os modelos implementados descrevem bem este comportamento em ambas as radiosensibilidades.

As figuras 14 e 17 apresentam diferenças entre os TCPs calculados em ambos os modelos com o mesmo comportamento em função da dose por fração, com picos em 21 e 29 frações para os tecidos de α/β igual a 3 ou 10 Gy, respectivamente, valores próximos aos utilizados na clínica. Estas diferenças ultrapassaram os 10% de controle tumoral, indicando que o uso desses diferentes modelos pode gerar diferenças nos cálculos de replanejamento.

4.2. Validação da simulação e mudança do código

As figuras 18 e 19 apresentam as porcentagens de dose profunda e os perfis de campo, respectivamente, obtidos a partir das simulações no objeto simulador, utilizando os espectros de 6 MV fornecidos pelo HCFMRP e o espectro obtido da literatura (SHEIKH-BAGHERI e ROGERS, 2002). Além disto, são mostrados os mesmos parâmetros obtidos da matriz do planejamento do mesmo objeto simulador.

Figura 18 – Porcentagem de dose em profundidade para as simulações com os espectros fornecido pelo HC e literatura.

As porcentagens de dose em profundidade das simulações possuem build up em 1,87 e 1,47cm respectivamente para o espectro fornecido pelo sistema de planejamento do HCFMRP e pela literatura. Sabe-se que a profundidade nominal de máxima dose para o espectro simulado de 6MV é de 1,5 cm. Assim, a simulação com o espectro da literatura aproximou-se mais do valor esperado.

A maior diferença de dose entre as PDP's foi de 4,77% para a profundidade de 14,35cm. Esta diferença valida o uso de ambos os espectros, considerando que a não ultrapassou o limite de 5% (ICRU, 1999).

Figura 19 – Perfis de dose para as simulações com os espectros do Hospital das Clínicas e Teórico comparado com o perfil da matriz central de tratamento

Para comparação dos perfis de dose da figura 19, determina-se o tamanho de campo, obtido a 80% da dose máxima do perfil. Desta maneira, o tamanho de campo de cada simulação e os desvios percentuais entre os valores são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Tamanho de campo dos perfis de dose da simulação e planejamento

	Simulação		Planejamento	Diferença entre	
	HC	Literatura		HC-Planej	Literat.-Planej.
Tamanho do campo	10,78	10,81	10,86	0,7%	0,4%

Com estes valores, nota-se que a menor diferença entre a simulação e o planejamento foi obtida para a simulação que utilizou o espectro fornecido pela literatura. Esperava-se que a maior proximidade dos tamanhos de campo determinados entre a simulação e o planejamento fosse obtida com o espectro fornecido pelo HCFMRP, já que os cálculos para obtenção desse espectro são oriundos justamente do sistema de planejamento. No entanto, por apresentarem

diferença sempre abaixo de 1%, ambas as simulações se tornam válidas para o este estudo.

4.3. Simulação

As figuras 20 e 21 apresentam, de forma normalizada, as distribuições de dose e de TCP no plano central da simulação realizada para 4 campos e a geometria do objeto simulador.

Figura 20 – Distribuição de dose simulada para o plano central de um tratamento com 4 campos

Figura 21 Distribuição de TCP calculado a partir das doses simuladas para o plano central de um tratamento com 4 campos

Os histogramas dose-volume e TCP-volume relativos às distribuições das figuras 20 e 21, respectivamente, são mostrados nas figuras 22 (histograma integral) e 23 (histograma diferencial). O histograma integral associa uma porcentagem de volume que recebe dose menor ou igual a um valor de percentual de dose (ou TCP), realizando, desta forma, um somatório dos volumes (no caso *pixel*) com determinada dose. O histograma diferencial apresenta o percentual de volume que recebeu um determinado percentual de dose (ou TCP) dentro de um intervalo determinado.

Figura 22 Histograma integral do volume em função do controle tumoral e da dose para a simulação de um tratamento com 4 campos

Figura 23 - Histograma diferencial do volume em função do controle tumoral e da dose para a simulação de um tratamento com 4 campos

A figura 22 mostra que um grande percentual do volume irradiado recebeu uma alta porcentagem de dose. Essa interpretação tem sua correspondência na posição do pico da distribuição de dose na figura 23, em valor elevado de dose. De fato isto pode ser observado, ainda, na distribuição de dose em duas dimensões mostrada na figura 20. Este comportamento mostra a uniformidade da dose no meio obtida para o planejamento simulado. Por outro lado, o grau de uniformidade ao longo de todo o volume é menor para a distribuição do controle tumoral associada ao mesmo planejamento. De fato, a transformação da dose em probabilidade de controle tumoral não é linear e os elementos de volume irradiado com doses menores sofrem maior mudança no cálculo do TCP, como indica a equação 25. Desta forma, os elementos de volume com baixas doses contribuirão para um aumento na dispersão da distribuição de TCP.

Os resultados obtidos indicam que a proposta de avaliação dos histogramas dose-volume e TCP-volume é válida para a análise de tratamentos utilizando a probabilidade de controle tumoral como parâmetro biológico e a dose como parâmetro físico.

4.4. Planejamentos de pacientes

A proposta deste trabalho tem como motivação o auxílio na escolha do tratamento mais adequado para um determinado paciente radioterápico. Este trabalho propõe um que esta escolha seja feita sobre dois importantes critérios: físico e biológico. Para tanto, associou-se o histograma dose-volume ao histograma TCP-volume. Embora na clínica seja utilizado o histograma dose-volume integral, o histograma diferencial também foi analisado para os planejamentos realizados de forma a verificar se informações adicionais pudessem ser obtidas.

Dois fatores são importantes na análise dos histogramas e comparação entre as técnicas. O primeiro fator é o formato do histograma. Espera-se que a modalidade de tratamento mais complexa garanta maior homogeneidade de TCP sobre o volume alvo. Isto deve ser sinalizado no histograma diferencial como um pico de maior frequência e mais estreito em altos valores de percentual de TCP e no histograma integral como uma frequência constante (em percentual de volume) até altos valores de percentual de TCP com uma queda abrupta ao final da curva. A análise da homogeneidade das doses e dos TCPs é importante para o resultado do tratamento, de modo que o tratamento mais adequado é aquele com maior uniformidade de dose e TCP e com valores elevados o suficiente para justificar a técnica.

A seguir são mostradas as distribuições de dose e de TCP e os histogramas, integral e diferencial, de dose-volume e TCP-volume, para o tratamento de cinco pacientes (P1 a P5) planejados com três técnicas radioterápicas diferentes cada. Como explicitado anteriormente, as técnicas utilizadas foram compostas por 4 e 5 campos conformacionais e de IMRT.

As figuras 24 e 25 apresentam as respectivas distribuições de dose e TCP, para o paciente P1 para o planejamento com 4 campos. Como o TCP é calculado no volume alvo, somente os *pixels* deste volume possuem valor diferente de zero na distribuição mostrada do controle tumoral.

Figura 24 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1

Figura 25 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P1

A figura 26 mostra o histograma dose-volume integral, como obtido do sistema de planejamento, para o planejamento de 4 campos para o paciente P1. Já a Figura 27 mostra o histograma dose-volume diferencial para o mesmo planejamento e mesmo paciente. Em ambos os casos, os histogramas apresentam tanto a distribuição para a dose quanto para o controle tumoral e volume.

Figura 26 – Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1

Figura 27 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P1

As figuras 28 e 29 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P1.

Figura 28 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1

Figura 29 – Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P1

Os histogramas das figuras 30 e 31 são referentes às distribuições de dose do planejamento de 5 campos do paciente P1, de modo que, o primeiro apresente-se na forma integrada e o segundo na forma diferencial.

Figura 30 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1

Figura 31 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P1

As figuras 32 e 33 mostram as distribuições de dose e TCP, respectivamente, para o planejamento com IMRT do paciente P1.

Figura 32 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P1

Figura 33 – Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P1

As figuras 34 e 35 mostram o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P1.

Figura 34 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P1

Figura 35 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P1

A comparação entre técnicas é, normalmente, realizada através de mapas de diferença de dose entre os planejamentos sendo avaliados. Através desses mapas, pontos com altas diferenças de doses dão destaque e podem ser avaliados.

As figuras 36 a 38 apresentam mapas de diferença entre as matrizes de distribuição de dose normalizadas do planejamento de 4 campos e 5 campos, 4 campos e IMRT e , 5 campos e IMRT, respectivamente, para o paciente P1 .

Figura 36 – Diferença entre as distribuições de dose de 4 campos e 5 campos para o paciente 1

Figura 37 - Diferença entre as distribuições de dose de 4 campos e IMRT para o paciente 1

Figura 38 - Diferença entre as distribuições de dose de 5 campos e IMRT para o paciente 1

Por meio das distribuições de diferença de dose apresentadas é possível verificar a evolução das técnicas conformacionais. Percebe-se a grande discrepância entre as distribuições de dose de 4 campos com as demais técnicas, explicando a razão pela qual essa técnica de tratamento não é mais utilizada em tratamentos de próstata. A evolução desta para as outras duas se dá, principalmente, pelo grau de conformação do volume alvo.

A comparação entre a técnica conformacional de 5 campos e com IMRT de 5 campos é a que apresenta as menores diferenças de dose em todo o volume. Pode-se verificar que o IMRT modula os feixes laterais para criar um gradiente de dose a fim de poupar o órgão de risco, no caso, o reto. Assim, pode-se dizer que de fato há um escalonamento provocado pela evolução da técnica conformacional para a conformacional com modulação de intensidade de feixe, principalmente com a motivação de poupar tecido sadio.

Para uma análise quantitativa, a tabela 3 apresenta os valores máximos das diferenças das matrizes de doses dos planejamentos.

Tabela 3 – Máximas diferenças entre as distribuições de doses do planejamento para o paciente P1

Máxima diferença (% dose)			
4campos - 5campos	4 campos - IMRT	5 campos - IMRT	Desvio padrão
0,47	0,45	0,38	0,05

Nota-se, como discutido anteriormente, que as maiores diferenças envolvem o planejamento de 4 campos. Mesmo assim, tem-se ao menos um ponto com 38% de diferença entre 5 campos e IMRT. Por estar dentro do volume de tratamento, este ponto pode significar uma diferença de cerca de 25 Gy. Neste caso, o ponto de maior diferença de dose entre estes dois tratamentos se dá justamente sobre o órgão de risco, considerando-se uma diferença de grande importância. A influência desse valor de dose no tecido seria, entretanto, melhor avaliada através da avaliação da diferença de produção de complicação para o tecido sadio (NTCP).

A comparação feita anteriormente se limita ao paciente 1 pelo fato de que a demonstração da evolução da técnica é conceitualmente intuitiva e não é prioritária neste trabalho.

As Figuras 39 e 40 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP referentes ao planejamento de 4 campos do paciente P2.

Figura 39 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2

Figura 40 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P2

As figuras 41 e 42 apresentam os histogramas integral e diferencial das distribuições de dose-volume e do TCP-volume para o planejamento de 4 campos do paciente P2.

Figura 41 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2

Figura 42 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P2

As figuras 43 e 44 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P2.

Figura 43 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2

Figura 44 – Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P2

Os histogramas das figuras 45 e 46 são referentes às distribuições de dose e TCP do planejamento de 5 campos do paciente P2. O primeiro apresenta-se na forma integrada e o segundo na forma diferencial.

Figura 45 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2

Figura 46 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P2

As figuras 47 e 48 apresentam as distribuições de dose e TCP para o planejamento IMRT do paciente P2.

Figura 47 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P2

Figura 48 – Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P2

As Figuras 49 e 50 mostram o histograma integral e diferencial, respectivamente, das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P2.

Figura 49 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P2

Figura 50 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P2

As Figuras 51 e 52 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP referentes ao planejamento de 4 campos do paciente P3.

Figura 51 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3

Figura 52 – Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P3

As Figuras 53 e 54 apresentam os histogramas integral e diferencial, respectivamente, das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento de 4 campos do paciente P3.

Figura 53 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3

Figura 54 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P3

As Figuras 55 e 56 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P3.

Figura 55 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3

Figura 56 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P3

Os histogramas, integral e diferencial, respectivamente, das figuras 57 e 58 são referentes às distribuições de dose do planejamento de 5 campos do paciente P3.

Figura 57 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3

Figura 58 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P3

As distribuições de dose e TCP para o planejamento IMRT do paciente P3 são mostradas nas figuras 59 e 60, respectivamente.

Figura 59 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P3

Figura 60 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P3

As figuras 61 e 62 mostram o histograma integral e diferencial, respectivamente, das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P3.

Figura 61 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P3

Figura 62 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P3

As figuras 63 e 64 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P4.

Figura 63 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4

Figura 64 - Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P4

As figuras 65 e 66 mostram, respectivamente, o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento de 4 campos do paciente P4.

Figura 65 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4

Figura 66 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4

As figuras 67 e 68 mostram as distribuições de dose e TCP, respectivamente, para o planejamento de 5 campos do paciente P4.

Figura 67 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P4

Figura 68 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P4

As figuras 69 e 70 mostram, respectivamente, o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P3.

Figura 69 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P4

Figura 70 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P4

As figuras 71 e 72 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento IMRT do paciente P4.

Figura 71 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P4

Figura 72 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P4

As figuras 73 e 74 mostram, respectivamente, o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P4.

Figura 73 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P4

Figura 74 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P4

As figuras 75 e 76 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P5.

Figura 75 - Distribuição de dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5

Figura 76 - Distribuição do TCP para o planejamento de 4 campos do paciente P5

As Figuras 77 e 78 mostram o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento de 4 campos do paciente P5.

Figura 77 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5

Figura 78 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 4 campos do paciente P5

As Figuras 79 e 80 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P5.

Figura 79 - Distribuição de dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5

Figura 80 - Distribuição do TCP para o planejamento de 5 campos do paciente P5

As figuras 81 e 82 mostram, respectivamente, o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento de 5 campos do paciente P5.

Figura 81 - Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5

Figura 82 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento de 5 campos do paciente P5

As figuras 83 e 84 mostram, respectivamente, as distribuições de dose e TCP para o planejamento IMRT do paciente P5.

Figura 83 - Distribuição de dose para o planejamento IMRT do paciente P5

Figura 84 - Distribuição do TCP para o planejamento IMRT do paciente P5

As figuras 85 e 86 mostram, respectivamente, o histograma integral e diferencial das distribuições de dose e do controle tumoral para o planejamento IMRT do paciente P5

Figura 85- Histograma integral do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P5

Figura 86 - Histograma diferencial do controle tumoral e da dose para o planejamento IMRT do paciente P5

Em todos os planejamentos realizados, pode-se notar que o histograma dose-volume integral demonstra que todo o volume alvo recebe doses homogêneas em até 95%, correspondendo à isodose de prescrição desses planejamentos.

Além disto, é possível notar que a distribuição do controle tumoral mostrou ter um nível de heterogeneidade maior do que a dose, para todos os planejamentos realizados, fato devido à própria equação de transformação do mapa de dose em mapa de TCP, com volumes em que as doses foram menores, contribuindo para o aumento de heterogeneidade de TCP.

É importante ressaltar que cada paciente possuiu um volume alvo distinto no planejamento. Como visto, entretanto, uma mesma heterogeneidade de dose aplicada a volumes diferentes pode resultar em diferentes heterogeneidades de TCP. A informação de heterogeneidade de TCP é mais facilmente interpretável através dos histogramas diferenciais, que trazem uma informação de volume e TCP não disponível nos histogramas integrais, que são os, normalmente, utilizados em radioterapia. De fato, os histogramas integral e diferencial de dose-volume e de TCP-volume apresentam informações complementares para a avaliação dos planejamentos.

As figuras 87-91 apresentam os histogramas dose-volume e TCP-volume para cada paciente, facilitando a comparação entre as diferentes técnicas de tratamento.

Figura 87 – Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P1

Figura 88 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P2

Figura 89 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P3

Figura 90 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P4

Figura 91 - Histograma TCP-Volume e Dose-Volume dos planejamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P5

Para todos os planejamentos, nota-se que as diferenças nos histogramas dose-volume são bastante reduzidas em comparação com as diferenças encontradas nos histogramas TCP-volume integrais, evidenciando que a avaliação do fator biológico pode contribuir para o estabelecimento de parâmetros de comparação entre técnicas.

Para todos os pacientes, o TCP para a técnica de 4 campos é, normalmente, inferior ao da técnica de 5 campos, com exceção do paciente P2, em que as duas curvas se afastam e a curva de 4 campos está posicionada em valores superiores de TCP. Esse é, exatamente, o caso em que as curvas dos histogramas dose-volume apresentam maior separação, com a curva da técnica de 4 campos estando em maiores valores de dose relativa. Essa diferença, entretanto, é ressaltada na representação do histograma de TCP-volume, facilitando a sua visualização e possível quantificação.

A comparação entre os histogramas TCP-volume entre as diferentes técnicas permite concluir que as técnicas com modulação de intensidade de feixe não são, necessariamente, superiores, em controle tumoral, às técnicas conformacionais, como visto, por exemplo, para os pacientes P4 e P5 deste estudo. Deve-se destacar, entretanto, que esses resultados são específicos para os volumes de tratamento estabelecidos nesses planejamentos.

O estabelecimento de parâmetros quantitativos para a avaliação e comparação de técnicas radioterápicas através dos histogramas TCP-volume, entretanto, depende da homogeneidade da distribuição obtida. Distribuições de TCP-volume fortemente heterogêneas podem ser facilmente avaliadas, especialmente em histogramas diferenciais. Distribuições com homogeneidades locais ou em pequenos percentuais de volumes tornam difícil o estabelecimento de parâmetros numéricos de avaliação. Nesses casos, os histogramas integrais de TCP-volume podem apresentar curvas que se cruzam e que possuam, ainda, diferentes coeficientes angulares ao longo de todo o intervalo de TCP. Para a avaliação desses casos, a prescrição do tratamento deveria incorporar restrições não apenas de doses, mas também de TCP e volume, o que não é preconizado nos protocolos clínicos atuais.

Além de incorporadas, estas análises, para serem eficientes e também bem aceitas na rotina clínica, devem ser bem definidas. Desta forma, é possível que uma observação qualitativa seja suficiente para uma comparação entre técnicas. Na rotina, o formato dos histogramas dose-volume pode ser utilizado como comparação básica de tratamentos. O mesmo deve ser proposto para os histogramas TCP-volume.

Este trabalho sugere uma forma, ainda que qualitativa, de analisar os histogramas para comparação de técnicas utilizando o mapa TCP. Para isso, parte-se de um suposto limiar radiobiológico a ser estabelecido pela radiobiologia.

Analisando as curvas dos mapas TCP's percebe-se que estes possuem como característica duas inclinações. Idealmente, as inclinações seriam 0 e 1 com ponto de declínio bem definido: 100% TCP para 100% de volume como aponta a figura 92.

Figura 92 – Formato ideal para o histograma TCP-volume

Embora as curvas encontradas neste trabalho não se apresentem desta maneira ideal, percebe-se a tendência das duas inclinações. Com isto, é possível encontrar o ponto equivalente ao ponto ideal (100, 100) no encontro do prolongamento das duas inclinações que aparecem bem definidas nas curvas. A restrição radiobiológica determinada, então, serviria de limite para que estas curvas fossem aprovadas ou não. Fica claro que qualquer tratamento com ponto de encontro das inclinações em menor TCP e/ou volume não é adequado para tratamento. Na figura 93 está esquematizado o ponto e as áreas de restrição e o ponto P de limiar radiobiológico. Somente as curvas que apresentarem ponto equivalente na área branca seria aprovada.

Figura 93 – Histograma TCP-Volume com ponto de restrição radiobiológica P.

No entanto, como dito, a aprovação não é fim do processo de comparação entre dois tratamentos. Nos moldes atuais de procedimento radioterápico, a otimização está em destaque. Desta forma, é necessário prever que tratamento é o mais otimizado por estas curvas radiobiológicas.

Neste sentido, a figura 94 mostra dois pontos equivalentes de possíveis tratamentos. Nota-se que a distância Δx é a fração de controle tumoral que falta para o ponto alcançar a coordenada das abscissas do ponto ideal. Da mesma forma, Δy é porção de volume que falta para que o ponto equivalente seja o mesmo do ponto (100,100).

Figura 94 Histograma TCP-volume com ponto de restrição radiobiológica e pontos equivalente para dois tratamentos diferentes.

Analizando estes possíveis casos sugere-se que o tratamento mais otimizado seja aquele que tenha menor Δy , na figura acima representado pelo tratamento 1. Isto porque uma vez definidos, os tratamentos 1 e 2 não poderiam aumentar o volume de cobertura do controle tumoral, já que esta é uma característica da técnica radioterápica sendo utilizada. Por outro lado, o deslocamento do ponto no eixo x (TCP) pode ser conseguido através do escalonamento de dose. Deste modo, trasladando ambos os pontos para o máximo de controle tumoral, o tratamento 1 fica com uma cobertura de TCP de 100% em um volume maior o que caracteriza maior otimização do tratamento.

A figura 95 mostra como seria esta análise para o TCP-Volume do paciente 1 para o tratamento de 5 campos.

Figura 95 – Método de encontrar o ponto equivalente para o tratamento de 5 campos do paciente P1

Com a mesma análise, a figura 96 mostra os três tratamentos para este paciente e os respectivos pontos equivalentes.

Figura 96 – Comparação dos pontos equivalente dos tratamentos de 4 campos, 5 campos e IMRT para o paciente P1

Neste caso, admitindo-se que o ponto de restrição radiobiológica seja por volta de (40, 60) e que, portanto, os três tratamentos estejam justificados, pode-se afirmar nesta análise que o tratamento de IMRT é o mais adequado pelas justificativas acima apresentadas, com menor Δy .

No entanto, se o ponto de restrição estivesse próximo a 50% de TCP, o tratamento de IMRT não estaria justificado e o tratamento de 5 campos passaria a ser o mais otimizado.

Como dito, estas análises são iniciais e requerem testes com um número de amostragem maior. No entanto, percebe-se que faz-se útil um método radiobiológico de comparação tão aceito quanto aquele com parâmetros físicos. Além disto, percebe-se por este trabalho que, apesar dos caminhos a serem explorados pela radiobiologia, tal comparação radiobiológica é possivelmente acessível à clínica.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho estudou-se a influência do uso de diferentes modelos biológicos na resposta tumoral, além do uso de critérios físicos e biológicos para a avaliação e comparação de técnicas radioterápicas em tratamentos de próstata. As distribuições de doses e os histogramas dose-volume e TCP-volume de três técnicas de tratamento foram obtidas, através de sistema de planejamento radioterápico, para cinco pacientes.

Os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir que:

- Diferentes modelos radiobiológicos, utilizados para quantificar a resposta biológica em função da dose, variam de modo diferente em função de parâmetros de prescrição do tratamento, como dose por fração e tempo total de tratamento. Em alguns casos, para determinados tecidos de interesse, o estudo das respostas biológicas em função do modelo utilizado pode fornecer informações importantes para o estabelecimento das restrições de doses em protocolos clínicos;
- As recentes modificações nos valores aceitos de parâmetros radiobiológicos do modelo linear-quadrático para os tumores de próstata podem significar uma mudança significativa nos resultados de controle tumoral e devem ser mais investigados, ainda que não sejam imediatamente incorporados aos cálculos de planejamento;
- A incorporação de critérios radiobiológicos aos planejamentos radioterápicos pode fornecer informações importantes acerca do controle tumoral no volume alvo, complementando as informações obtidas a partir de critérios físicos como a dose absorvida;
- Critérios quantitativos de avaliação de planejamentos baseando-se em critérios biológicos devem ser desenvolvido em conjunto com os protocolos de tratamentos, através do estabelecimento de restrições radiobiológicas em conjunto com restrições de dose.

BIBLIOGRAFIA

- Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., & et al. (2006). Geant4 Developments and Applications. *IEEE Transaction on nuclear science* , 53 (1), 70-78.
- Attix, F. H. (1986). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley-VCH.
- Bielajew, A. F., & Rogers, D. W. (1992). A standard timing benchmark for EGS4 Monte Carlo calculation. *Medical Physics* , 19 (2), 303-304.
- Blinder, K., & Heermann, D. W. (1988). *Monte carlo simulation in statistical physics*. Berlin, Alemanha.
- Boyle, P., & Levin, B. (2008). *World Cancer Report*. International Agency for Research on Cancer.
- CNEN. (2011). Norma 3.01 - Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica - Resolução 114. *Diário Oficial da União* .
- Cury, F. L., & Souhami, L. (2004). Hipofracionamento no câncer de próstata. *Revista Brasileira de Cancerologia* , 50 (3), 239-249.
- Dasu, A. (2007). Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clinical Oncology* , 19 (5), 289-301.
- Deb, P., & Fielding, A. (2009). Radiobiological model comparison of 3D conformal radiotherapy and IMRT plans for the treatment of prostate cancer. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine* , 32 (2), 51-61.
- Deb, P., & Fielding, A. (2009). Radiobiological model comparison of 3D conformal radiotherapy and IMRT plans for the treatment of prostate cancer. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* , 32 (2), 51-61.
- Fowler, J. F. (2006). Development of radiobiology for oncology - a personal view. *Physics in Medicine and Biology* , 51 (13), R263-R286.
- Fowler, J. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British journal of radiology* , 62 (740), 679-694.
- Fowler, J., & et al. (2001). Is α/β for prostate tumors really low? *Radiation Oncology* , 50 (4), 1021–1031.
- Hall, E. J. (2000). *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hendricks, J. S., Adams, K. J., Booth, T. E., & et al. (2000). Present and future capabilities of MCNP. *Applied Radiation and Isotopes* , 53, 857-861.
- Horas, J. A., & et al. (2010). Examining the validity of Poissonian models against the birth and death TCP model for various radiotherapy fractionation schemes. *International Journal of Radiation Biology* , 8 (86), 711-717.

- IAEA. (2005). *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Vienna: International atomic energy agency.
- ICRU. (1999). Internacional Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *ICRU Report 62*. Washington DC.
- Jensen, I., Carl, J., & et al. (2011). 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*, 36 (2), 130-137.
- Jin, J.-Y., & Kong, F.-M. e. (2011). A TCP model incorporating setup uncertainty and tumor cell density variation in microscopic extension to guide treatment planning. *Medical Physics*, 38 (1), 439-448.
- Johns, H. E., & Cunningham, J. R. (1983). *The physics of radiology* (4 ed.). The physics of radiology.
- Khan, F. M. (2003). *The physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kim, Y., & Tomé, W. A. (2010). Dose-painting IMRT optimization using biological parameters. *Acta Oncologica*, 49 (8), 1374–1384.
- Ko, E. C., & Forsythe, K. (2011). Radiobiological rationale and clinical implications of hypofractionated radiation therapy. *Cancer Radiotherapie*, 15 (3), 221-229.
- Lopes, M. D. (2005). Um século de terapia com radiação. *Gazeta da Física*.
- Martínez-Rovira, I., Sempau, J., & Prezado, Y. (2011). Development and commissioning of a Monte Carlo photon beam model for the forthcoming clinical trials in microbeam radiation therapy. *Medical Physics*, 39 (1), 119-131.
- Mesbahi, A., Reilly, A. J., & Thwaites, D. I. (2006). Development and commissioning of a Monte Carlo photon beam model for Varian Clinac 2100EX linear accelerator. *Applied Radiation and Isotopes*, 64 (6), 656-662.
- Nesrin, D., Mihaylov, I., Wu, Y., & et al. (2009). Monte Carlo dose verification of prostate patients treated with simultaneous integrated boost intensity modulated radiation therapy. *Radiation Oncology*, 4, 18.
- Nias, A. H. (2000). *An introduction to radiobiology*. Wiley.
- Okuno, E., & Yoshimura, E. (2010). *Física das Radiações* (1ª edição ed.). Oficina De Textos.
- OMS. (s.d.). *Organización Mundial de la Salud*. Acesso em 02 de 02 de 2012, disponível em WHO: <http://www.who.int>
- O'Rourke, S. F., McAneney, H., & Hillen, T. (2009). Journal of Mathematical Biology. 58 (4-5), 799-817.
- O'Rourke, S. F., McAneney, H., & Hillen, T. (2009). Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58 (4-5), 799-817.
- Poon, E., & Verhaegen, E. (2005). Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 32 (6), 1696-1711.

- Puck, T. T., & Marcus, P. I. (1956). Action of x-ray on mammalian cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 103 (5), 653–666.
- Salvat, F., Fernández-Varzea, J. M., & Sempau, J. (2008). A code system for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon transport.
- Sanchez-Nieto, B., & Nahum, A. E. (2000). BIOPLAN: software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. *Medical Dosimetry*, 25 (2), 71-76.
- Sheikh-Bagheri, D., & Rogers, D. (2002). Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code. *Medical Dosimetry*, 29 (3), 391-402.
- Shiva, D. (2009). A role for biological optimization within the current treatment planning paradigm. *Medical Dosimetry*, 36 (10), 4672-4682.
- Silva, R. G. *Aspectos Básicos da Radioterapia*. Hospital Sírio-Libaês.
- South, C. P., Evans, P. M., & Partridge, M. (2009). Dose prescription complexity versus tumor control probability in biologically conformal radiotherapy. *Medical Dosimetry*, 36 (10), 4379-4388.
- Stavreva, N. A., Stavrev, P. V., & et al. (2003). Investigating the effect of cell repopulation on the tumor response. *Medical Physics*, 30 (5), 735-742.
- Sung-Joon, Y., & Brezovich, I. A. (2004). Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4. 49 (3), 387–397.
- Tauhata, L., & et al. (2003). *Radioproteção e Dosimetria Fundamentos*. Instituto de Radioproteção e Dosimetria - CNEN.
- Wang, C. (2010). The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertainty issue. *Mutation Research*, 704 (1-3), 175-181.
- Wang, J., & Li, X. (2005). Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61 (1), 220-227.
- Wang, J., & Li, X. (2005). Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61 (1), 220-227.
- Webb, S., & Nahum, A. E. (1993). A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Physics in Medicine and Biology*, 38 (6), 653-666.
- WHO. (s.d.). Acesso em 2012, disponível em Organização Mundial da Saúde: <http://www.who.int>
- Yamamoto, T., & et al. (2007). An integrated Monte Carlo dosimetric verification system for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 52 (7), 1991-2008.