

ELTON SUGUIKAWA

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES RETAIS TARDIAS INDUZIDAS POR
TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE UM MODELO
PREDITOR DE COMPLICAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em “Saúde e Envelhecimento”, da Faculdade de Medicina de Marília, para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde e Envelhecimento.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Bruno Chies

Co-Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani
Arruda

MARILIA

2015

ELTON SUGUIKAWA

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES RETAIS TARDIAS INDUZIDAS POR
TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE UM MODELO
PREDITOR DE COMPLICAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado Acadêmico em “Saúde e
Envelhecimento”, da Faculdade de Medicina de
Marília, para obtenção do título de Mestre. Área
de concentração: Saúde e Envelhecimento.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

Faculdade de Medicina de Marília

Prof. Dr. Spencer Luiz Marques Payão

Faculdade de Medicina de Marília

Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Data da Aprovação: _____

Agradecimentos

Aos orientadores pelas discussões, pensamentos e ideias.

Aos colaboradores do Departamento de Radioterapia, pela dedicação de cada um ao tratamento humanizado dos pacientes.

À minha amada família e àqueles que foram agregados à ela durante a vida, pelo amor, pelo carinho, pelas oportunidades e pelos ensinamentos.

À minha amada esposa, companheira, parceira e amiga, por todo seu amor, ajuda, parceria e paciência.

À oportunidade de vida que me foi dada e à tudo e todos que, de alguma forma, me ajudam a ser uma pessoa melhor a cada dia que passa.

Resumo

O câncer mais comum em homens é o câncer de próstata. A radioterapia é uma das opções terapêuticas mais utilizadas, apresentando excelentes resultados, porém, com risco de efeitos adversos. Dentre eles a complicação retal é a mais temida. Neste trabalho utilizamos o método de NTCP (do inglês, *Normal Tissue Complication Probability*) de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) para prever a probabilidade de retite tardia \geq grau 2. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo incluindo 149 pacientes com câncer de próstata tratados por radioterapia tridimensional computadorizada hipofracionada com dose de 69 Gy em 23 frações. Os pacientes foram acompanhados e observados para o desenvolvimento de retite. Foram observados 20 casos de retite \geq grau 2 (13,4%) durante o seguimento destes pacientes. Foi realizado o ajuste dos parâmetros do NTCP de LKB para nossa amostra. Os valores de ajuste de parâmetros encontrados foi $n = 0,098$, $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$ cGy. Utilizando os valores recomendados pela literatura, a coeficiente de determinação R^2 foi de 0,384 entre a curva real de toxicidade retal tardia e a curva do modelo, enquanto que, quanto os parâmetros foram ajustados esse valor aumentou para 0,869. Com o valor de $TD50$ resultante do ajuste também foi possível calcular, por equivalência de BED, um valor de 2,39 (1,08 - 4,62) Gy para o α/β do reto. Portanto, o ajuste do método de NTCP foi bem sucedido na predição de probabilidade de complicações retais tardias de moderada a grave nos pacientes com câncer de próstata tratados no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília.

Palavras Chaves

Reto, efeitos de radiação. Radioterapia, efeitos adversos. Neoplasias da próstata.

Abstract

The prostate cancer is the most frequent in men. The radiotherapy is one of the therapeutic options used, showing excellent results but with the risk of adverse effects. The rectal complication is the worst. In this study, we used the Lyman-Kutcher-Burman Normal Tissue Complication Probability method (LKB-NTCP) to predict the probability of grade 2+ late rectal toxicity. This is a retrospective cohort study that includes 149 patients with prostate cancer treated using a hypofractionated RT-3D radiotherapy with a dose of 69Gy in 23 fractions. The patients were followed and observed for the rectal toxicity development. It was observed 20 grade 2+ late rectal toxicity (13.4%) cases during the follow up of those patients. So we adjusted the LKB-NTCP for our sample. The parameters adjustment values was $n = 0.09$, $m = 0.052$ and $TD50 = 6455$ cGy. Using the literature recommended parameters, the coefficient of determination R^2 was 0.384 between late rectal toxicity curve and the model curve, but when it was used the adjusted values, R^2 increases to 0,869. With the adjusted $TD50$ value we calculate a rectal $\alpha/\beta = 2,39$ (1.08 – 4.62) Gy, by BED equivalence. Therefore, the NTCP method adjustment succeeded in predicting the probability of moderate to severe late rectal toxicity of the prostate cancer patients treated at the Radiotherapy Department of the Clinical Hospital of Medicine School of Marilia.

Keywords

Rectum, radiation effects. Radiotherapy, adverse effects. Prostatic Neoplasms.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Anatomia da próstata	11
Figura 2 Ilustração da escala de diferenciação tumoral de Gleason	14
Figura 3 Planejamento conformacional tridimensional.	17
Figura 4 . Histograma de Dose-Volume (DVH).	18
Figura 5 Representação da curva em forma de “S” da função probit	23
Figura 6 Função matrizpassomeio.m.....	28
Figura 7 Função gEUD.m	28
Figura 8 Função NTCP.m	29
Figura 9 Função probit.m	29
Figura 10 Fluxograma de um cálculo de NTCP para o conjunto de variáveis n , m e $TD50$	29
Figura 11 Função nD.m.....	31
Figura 12 Fluxograma da função nD.m.....	32
Figura 13 Função cres.m.....	32
Figura 14. Função criarVARnTD50m.m.....	34
Figura 15 Função ajuste.m	34
Figura 16 Fluxograma da função ajuste.m	35
Figura 17 Gráfico do cálculo de NTCP para previsão de retite \geq grau 2 utilizando os parâmetros recomendados pela literatura.	38
Figura 18 Curvas de previsão sem ajuste utilizando dois valores de TD50 recalculados com equivalência de BED devido a utilização de hipofracionamento.	39
Figura 19 Curva cumulativa de eventos de retite (\geq grau2) versus gEUD para $n = 0,098$	40
Figura 20 Gráfico dos dados gerados pela função nD.mat para ajuste do valor mais adequado de n	41
Figura 21 Gráfico de varredura simultânea de m e $TD50$ fixando $n = 0,098$	42
Figura 22. Detalhamento de subregião de interesse do gráfico de varredura de m e $TD50$	43
Figura 23 Varredura de n utilizando $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$	43
Figura 24 Varredura de m utilizando $n = 0,098$ e $TD50 = 6455$	44
Figura 25 Varredura de $TD50$ utilizando $n = 0,098$ e $m = 0,052$	44
Figura 26 Gráfico de resposta do método pela utilização dos parâmetros otimizados.	45

Lista de Tabelas

Tabela 1. Tabela característica da amostra	36
--	----

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

α/β	Relacionado a características de radiosensibilidade de determinado tecido ou órgão
BED	Dose biológica efetiva, do inglês “Biologically Effective Dose”
cGy	10^{-2} Gy, unidade comumente utilizada na rotina de Radioterapia
DVH	Histograma de Dose-Volume, do inglês “ <i>Dose-Volume Histogram</i> ”
Σ	Somatária
gEUD	Dose uniforme equivalente generalizada, do inglês “generalized-Equivalent Uniform Dose”
Gy	Gray, unidade de dose de radiação no Sistema Internacional
IGRT	Radioterapia guiada por imagem, do inglês “Image Guided Radiotherapy”
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada, do inglês “Intensity Modulated Radiotherapy”
LKB	Método de NTCP descrito por Lyman-Kutcher-Burman
ml	Mililitro ou 10^{-3} litros
ng	Nanograma ou 10^{-9} gramas
NTCP	Probabilidade de complicação de tecidos normais, do inglês “Normal Tissue Complication Probability”
PSA	Antígeno prostático específico, do inglês “Prostatic-Specific Antigen”
PTV	Volume alvo de tratamento, do inglês “Planning Treatment Volume”
QUANTEC	Grupo de pesquisadores que se reuniram para estudar uma análise quantitativa dos efeitos da radioterapia em tecidos normais na prática clínica, do inglês “Quantitative Analyses of Normal Tissues Effects in the Clinic”
RT-3D	Radioterapia Conformacional em Três Dimensões
RTOG	Grupo de Radio Oncologia, do inglês “Radiation Therapy Oncology Group”
\int	Integral
SQD	Soma dos quadrados dos desvios, a minimização da SQD é a base do método de otimização dos Mínimos Quadrados
TD50	Dose de tolerância de 50%. Dose homogênea recebida por um órgão capaz de produzir 50% de determinado efeito

Sumário

1. Introdução	10
2. Objetivos	25
3. Casuística e Métodos.....	26
4. Resultados.....	36
5. Discussão	47
6. Conclusão	50
7. Referências Bibliográficas	50

1. Introdução

1.1. Aspectos gerais das neoplasias e o câncer de próstata

Os grandes avanços científicos ocorridos no último século, tanto na área tecnológica quanto na área da saúde, proporcionaram o aumento da expectativa de vida mundialmente, o que significou o aumento da população idosa. Esse processo demográfico chamado de “envelhecimento” da população está associado a importante alteração do perfil de morbimortalidade: a diminuição da ocorrência de doenças infectocontagiosas e o crescente aumento das doenças crônico-degenerativas ⁽¹⁾.

De forma geral, o processo das doenças crônico-degenerativas é caracterizado por perdas de tecido e função celular. Todavia, podem também ocorrer alterações plásticas na função das células que as permite adquirir novas e aberrantes habilidades de se proliferar (hiperplasia), migrar e colonizar regiões ectópicas, sobreviver a ambientes teciduais hostis e inclusive atacar o sistema imunológico (malignidade). Essas alterações são algumas características das doenças oncológicas ⁽²⁾.

Dados recentes da Organização Mundial da Saúde, através da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC – do inglês, *International Agency for Research on Cancer*), mostraram que o número de casos novos envolvendo doenças oncológicas foi de aproximadamente 14 milhões em todo o mundo sendo a mortalidade em torno de 8 milhões, no ano de 2012 ⁽³⁾.

Em uma estimativa para o ano de 2030, em todo o mundo, número de novos casos de câncer será de 22,2 milhões podendo causar aproximadamente 13,2 milhões de mortes ⁽⁴⁾.

No Brasil, segundo o estudo GLOBOCAN, realizado pela Organização Mundial de Saúde, o número de novos casos de câncer considerando todos os tipos (excluindo os casos de câncer de pele não melanoma) em 2012 foi de 437.592 casos, sendo a mortalidade nesse mesmo ano de 224.694 indivíduos ⁽³⁾.

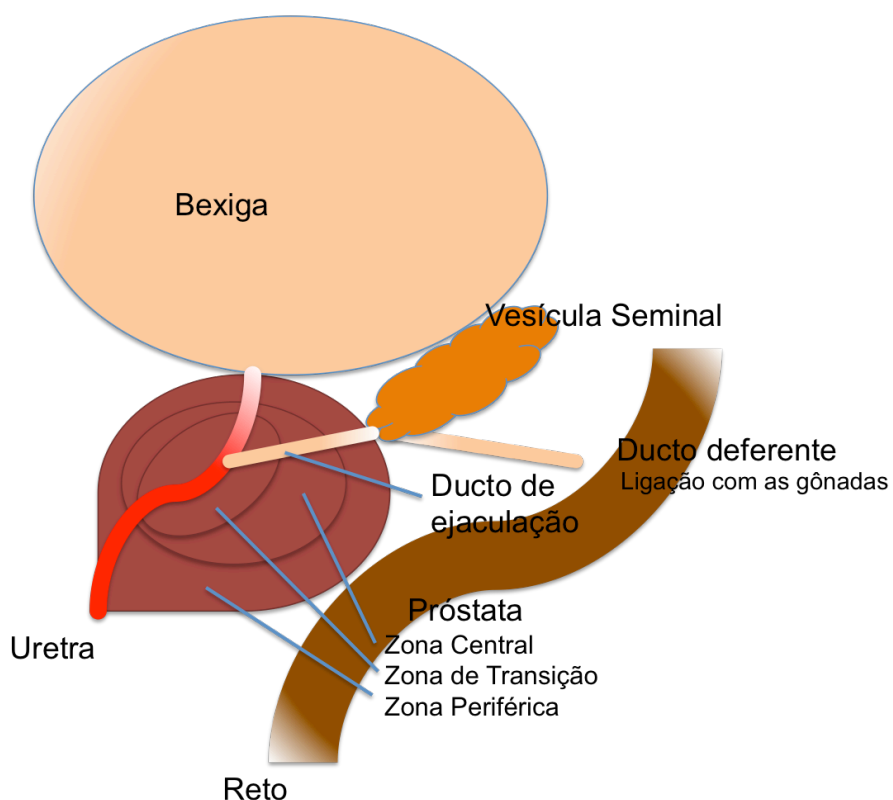
Dentre os tipos de câncer mais frequentes, o câncer de próstata apresenta maior incidência em todo continente americano e é o segundo em mortalidade em

vários países ⁽⁴⁾, matando cerca de 30.000 homens por ano nos Estados Unidos e mais de 250.000 em todo o mundo ^(5, 6). No Brasil, o câncer de próstata é o mais frequente nos homens em todas as regiões. No ano de 2014 a estimativa do número de casos novos é de aproximadamente 68.800, com incidência estimada em aproximadamente 70 casos novos para cada 100.000 homens ⁽⁷⁾.

A próstata é uma pequena glândula muscular localizada inferiormente à bexiga e anteriormente ao reto no interior da cavidade pélvica. Ela envolve a uretra e o ducto ejaculatório, que por sua vez se conecta às vesículas seminais e aos ductos deferentes, que se ligam às gônadas (ilustrada na figura 1). Sua principal função é a produção de boa parte dos fluídos do sêmen. Ela é composta basicamente por tecidos glandulares exócrinos e tecidos fibromusculares, e se dividem em zonas.

Na zona central, que envolve o ducto ejaculatório, em torno de 25% do tecido é do tipo glandular e somente 1-5% dos cânceres de próstata se originam desta região. Na zona periférica, a maior parte do tecido é de origem glandular e 70% dos cânceres de próstata tem origem nesta região. A zona transicional envolve a uretra e é constituída de 5-10% de tecidos glandulares, sendo que 20% dos casos de câncer de próstata tem origem desta região.

Figura 1 – Anatomia da próstata



A etiologia do câncer de próstata não está totalmente definida na literatura e parece envolver uma interação complexa entre envelhecimento, raça, predisposição genética, alterações hormonais e características ambientais. Os fatores de risco estabelecidos incluem idade avançada, raça, história familiar e dieta (alto consumo de gordura, carne vermelha e baixo consumo de vegetais). A gama de comportamentos clínicos dos tumores, que podem ser desde tumores de crescimento lento e indolentes até tumores altamente agressivos, de crescimento rápido e potencialmente letais faz do câncer de próstata uma doença altamente heterogênea⁽⁸⁻¹²⁾.

O diagnóstico do câncer de próstata é geralmente feito através do exame de toque retal, exame laboratorial para quantificação do antígeno prostático específico (PSA – *do inglês* Prostate-specific antigen) e biópsia.

Antes do advento do exame de quantificação PSA, o toque retal era o principal método para detecção do câncer. Neste exame o médico avalia diretamente o volume da próstata, analisando inclusive a existência de nódulos prostáticos. Todavia os baixos níveis de sensibilidade e especificidade, além da variação inter-avaliador demanda outros tipos de exames para a confirmação do câncer.

Os níveis séricos de PSA são amplamente utilizados para o diagnóstico na detecção de câncer de próstata e para testes terapêuticos no seguimento dos pacientes tratados ou não tratados. Sua caracterização ocorreu no início dos anos 70 e sua função fisiológica é prevenir a coagulação do fluido seminal. Os níveis sanguíneos de PSA, em condições normais, devem ser zero, já que existe uma barreira entre a corrente sanguínea e a próstata. Níveis acima de zero detectados no sangue significa o rompimento da barreira entre a próstata e a corrente sanguínea, que pode ser causado por processo inflamatório benigno, infecções, trauma ou condições de malignidade. Portanto, apesar de ser largamente utilizado para a detecção do câncer de próstata, o PSA é próstata-específico e não câncer-específico.

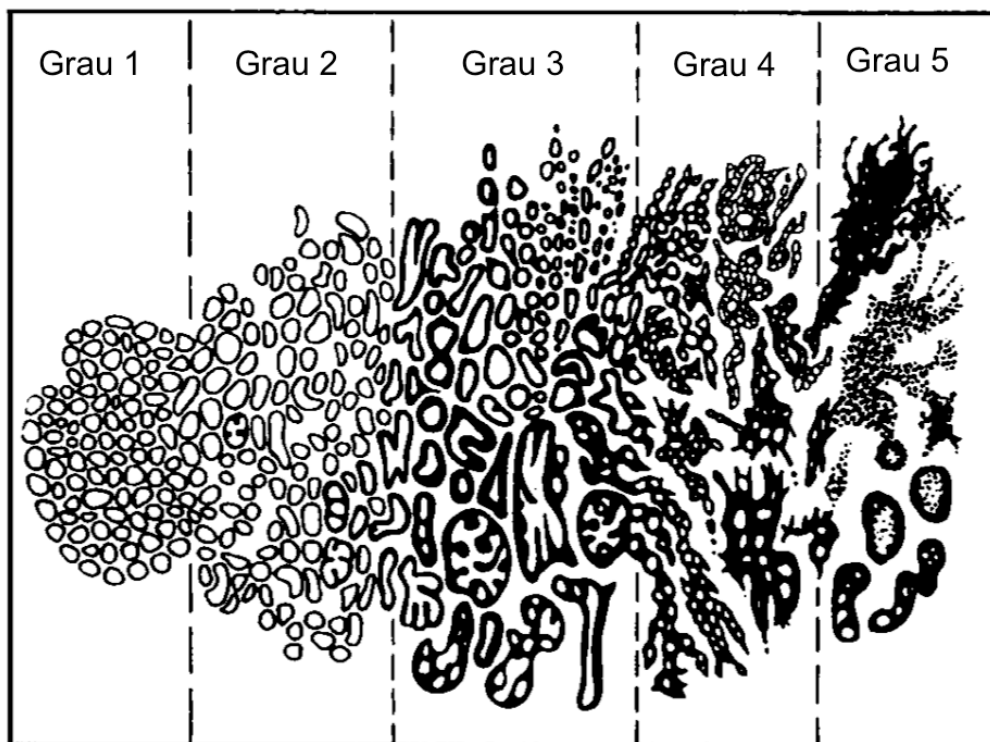
A biópsia da próstata deve ser indicada em todos os pacientes com áreas de maior consistência na glândula e/ou com elevação dos níveis séricos de PSA. O método utilizado para realização da biópsia inclui uma técnica de imagem por ultrassom transretal que avalia o volume da próstata e seleciona as lesões suspeitas

e mais 10 a 12 amostras de tecido na zona periférica a serem retiradas para passarem por análises histológicas.

1.2 Caracterização Histológica e estadiamento do câncer de próstata

É através da análise histológica que é possível avaliar o grau de diferenciação tumoral. O sistema de graduação mais aceito, especificamente para o câncer de próstata, foi elaborado por Gleason ⁽¹³⁾ e é baseado no grau de diferenciação da arquitetura tecidual. A escala de Gleason é composta de cinco padrões crescentes de diferenciação celular (ilustrados na figura 2): grau 1 – As células são, geralmente, uniformes e pequenas e formam glândulas regulares, com pouca variação de tamanho e forma, com bordos bem definidos, densamente agrupadas, distribuídas homogeneamente e com muito pouco estroma entre si; grau 2 – As células variam mais em tamanho e forma e as glândulas, ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares; grau 3 – As células variam ainda mais em tamanho e forma, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, anguladas ou alongadas, individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Podem formar também massas fusiformes ou papilíferas, com bordas lisas; grau 4 - Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, que são distribuídas anarquicamente, exibindo infiltração irregular e invadindo os tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar, ainda, células pálidas e grandes, com padrão hipernefróide; grau 5 – Tumor anaplásico. A maioria das células estão agrupadas em grandes massas que invadem os órgãos e tecidos vizinhos. As massas de células podem exibir necrose central, com padrão de comedocarcinoma. Muitas vezes, a diferenciação glandular pode não existir: padrão de crescimento infiltrativo tipo cordonal ou de células soltas ⁽¹⁴⁾. O escore total da classificação de Gleason é resultado da graduação (de 1 a 5) da área mais frequente somado a graduação da segunda área mais frequentes do tumor. Quanto mais baixo o valor, melhor o prognóstico do paciente.

Figura 2 Ilustração da escala de diferenciação tumoral de Gleason



O estadiamento do câncer de próstata normalmente leva em consideração os resultados dos exames clínico, como é o caso do estadiamento proposto pelo *American Joint Committee on Cancer*: cT1c Tumor clinicamente não palpável; cT2a Tumor invade até metade de um lobo; cT2b Tumor invade mais da metade de um lobo, mas restringe-se a esse lobo; cT2c Tumor invade ambos os lobos; cT3 Tumor atravessa a cápsula prostática; cT4 Tumor fixo ou invasor de estruturas vizinhas como bexiga, reto, parede pélvica.

Outras formas de estadiamento podem ainda considerar os resultados da quantificação sérica do PSA e da classificação histológica de Gleason, como é o caso da classificação de risco de D'Amico que foi desenvolvida pelo pesquisador de mesmo nome e validada em 2001. A classificação de D'Amico categoriza os pacientes em três grupos: baixo, intermediário e alto risco levando em conta os níveis de PSA sanguíneos, o grau de diferenciação de Gleason e o estadiamento clínico da seguinte forma: baixo risco – classificação clínica cT1c ou cT2a, Gleason < 6 e PSA < 10 ng/ml; risco intermediário – classificação clínica cT2b, Gleason 7 e PSA entre 10 e 20 ng/ml; e alto risco – classificação clínica maior que > cT2c, Gleason > 8 e PSA > 20ng/ml ⁽¹⁵⁾.

Após o estadiamento do câncer, é possível planejar o tratamento mais indicado para cada paciente.

1.3 Tratamentos do câncer de próstata

A vigilância ativa pode ser realizada em tumores considerados insignificantes e consiste em adiar um tratamento radical até alguma evidência de piora da doença na biopsia, realizada a cada ano ou aumento no PSA que deve ser repetido a cada três meses ou até a escolha do paciente por outro tipo de tratamento.

Outro tipo de tratamento é a prostatectomia radical, que é a retirada da próstata por via cirúrgica aberta ou laparoscopia. Durante o procedimento pode ou não ser realizada a retirada dos linfonodos pélvicos dependendo do risco do câncer. Funcionalmente, a prostatectomia pode causar incontinência urinária em aproximadamente 5 a 10% dos homens, além disso a impotência pode surgir em até 95% dos casos operados com mais de 70 anos de idade, em 50% dos homens com 55 a 65 anos e em 15% a 20% dos homens com menos de 55 anos ⁽¹⁶⁾.

Com o avanço tecnológico, a radioterapia tem tido um papel cada vez mais importante no tratamento do câncer de próstata, proporcionando resultados terapêuticos similares aos da cirurgia para estes pacientes ⁽¹⁷⁾. Dados demonstram que o número de pacientes tratados por essa modalidade foi de aproximadamente 300.000 em 2007 ⁽¹⁸⁾.

As bases da terapia pelo uso da radiação foram descritas na Alemanha, em 1895, pelo professor de física da Universidade de Würzburg chamado Wilhelm Conrad Röntgen. Ele descreveu um novo e desconhecido tipo de raio, que chamou de raio X (x é o símbolo algébrico para valores desconhecidos), e ganhou o prêmio Nobel em 1901 pelos seus achados. A comunidade médica logo começou a utilizar o raio X para diagnóstico de fraturas e localizar objetos estranhos nos corpos. Nos anos seguintes, certos elementos que emitiam raios ou partículas subatômicas espontaneamente foram descobertos por Antoine-Henri Becquerel, Pierre e Marie Curie, descrevendo-se então uma propriedade da matéria, que ficou conhecida como radioatividade. Durante os experimentos, eles notaram que os raios provindos do elemento radio matavam células doentes, sendo a primeira indicação que a radiação poderia ajudar no tratamento de doenças.

A partir daí várias técnicas utilizando radiação foram desenvolvidas para o tratamento de tumores de próstata, como a braquiterapia, que é a implantação de sementes radioativas dentro da próstata e a irradiação por feixe externo, também chamada de teleterapia.

A teleterapia foi a técnica de irradiação que mais se desenvolveu nos últimos 50 anos para o tratamento do câncer de próstata, sendo utilizada pela primeira vez em 1904 por Imbert and Imbert na França ⁽¹⁹⁾. Mas foi somente a partir de 1930 que o tratamento utilizando radiação foi definitivo para a terapia local. Neste momento a dose entregue ao paciente era definida pelo eritema causado na pele do paciente, o chamado “dose-eritema”. Nessa época, a efetividade do tratamento radioterápico era bastante limitada devido à localização da próstata, bastante profunda na pelve, dificultando a entrega da radiação, ainda pouco penetrante (kilovoltagem) e aplicada em apenas dois campos de irradiação (anterior-posterior e posterior-anterior). Além disso, os efeitos adversos da radioterapia eram bastante significativos devido a dose excessiva entregue aos tecidos normais adjacentes ⁽²⁰⁾.

O advento da megavoltagem nos anos 50, através do Cobalto 60 e dos aceleradores lineares, que utilizam fótons de radiação de alta energia no tratamento por radiação, foi determinante para consolidar a radioterapia como forma de tratamento do câncer de próstata. A maior penetração de seus raios permitiu depositar significativamente mais dose profundamente na pelve, tornando o tratamento muito mais eficiente. Desde então, os esforços se voltaram para o desenvolvimento de técnicas que buscam entregar maior dose efetiva no volume alvo enquanto reduzem a dose nos tecidos normais.

1.4 Inovações no planejamento radioterápico no câncer de próstata

A utilização da tomografia computadorizada nos planejamentos de radioterapia permitiu a visualização tridimensional dos tecidos moles, facilitando a localização exata do volume alvo e dos órgãos de risco, e, portanto, permitindo que o tratamento radioterápico fosse planejado em três dimensões de forma conformacional. Os tratamentos planejados dessa forma utilizam-se de blocos de chumbo ou colimadores multilâminas para entregar a dose planejada. Com esta técnica é possível obter uma quantificação da dose recebida por cada estrutura, seja

ele um volume alvo ou um órgão normal. Esta quantificação é normalmente visualizada em um histograma de dose por volume ou DVH (do inglês, *Dose Volume Histogram*), que normalmente é visto de forma cumulativa, fornecendo uma informação do tipo: X % do volume de determinada estrutura recebe pelo menos Y de dose.

Figura 3 Planejamento conformacional tridimensional. Na tomografia de planejamento é realizada a plotagem das estruturas de interesse, no sistema de planejamento podem ser visualizados os campos e as curvas de isodose de um tratamento

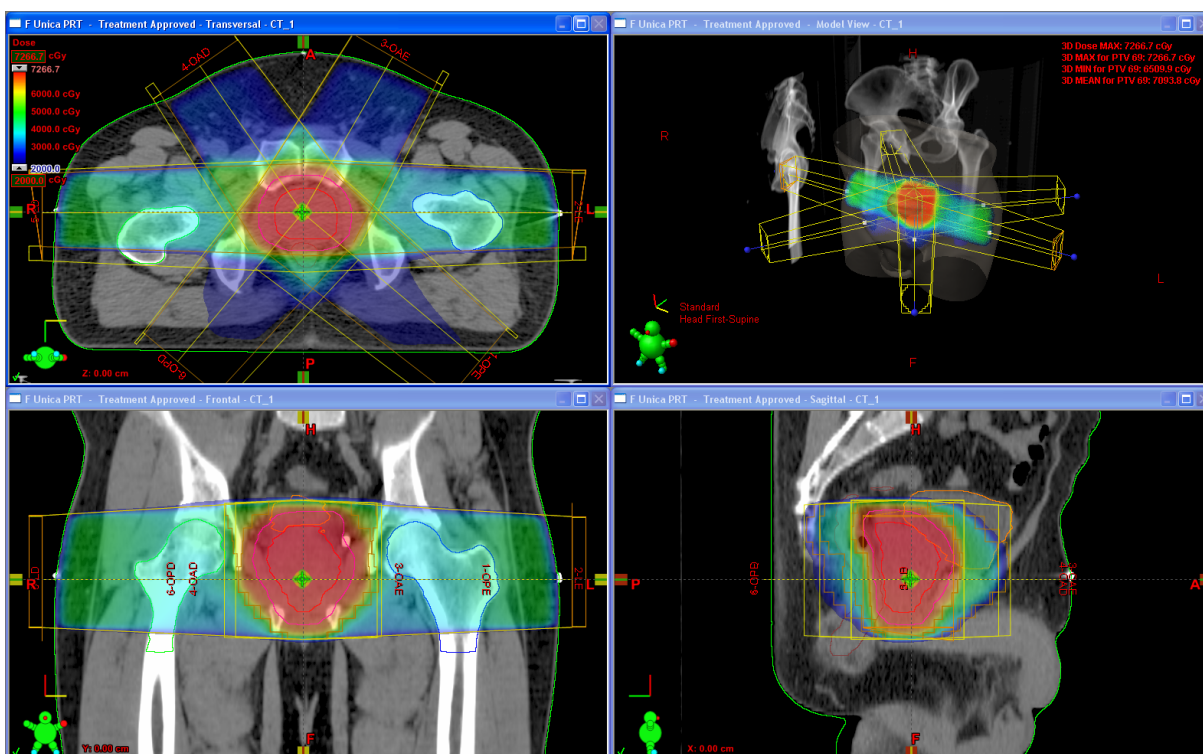


Figura 4 . Histograma de Dose-Volume (DVH). A quantificação da dose recebida pelas estruturas pode ser facilmente acessada pelas informações contidas em um DVH. No histograma cumulativo o eixo vertical representa a porcentagem volumétrica da estrutura que recebe determinada dose, que é representada no eixo horizontal



O conceito do planejamento de radioterapia conformacional em três dimensões (RT-3D), foi refinada pela técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês, *Intensity-modulated Radiation Therapy*). Nessa técnica o computador realiza a otimização pelo planejamento inverso, ou seja, a dose de cada feixe de radiação é modulada de acordo com os parâmetros e exigências estabelecidas durante o planejamento afim de otimizar a entrega de dose nos volumes alvos minimizando a dose entregue aos tecidos normais.

O próximo passo para aumentar ainda mais a acurácia das terapias com planejamento conformacionais é consideração da movimentação dos órgãos durante o tratamento. Nesse sentido a radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês, *Image-guided radiation therapy*) é uma técnica utilizada para adaptações geométricas e anatômicas, permitindo diminuir a necessidade de margens consideradas em possíveis movimentos intra ou interfrações.

O desenvolvimento da ciência básica na área da radiobiologia tem ajudado a definir parâmetros de radiosensibilidade no câncer de próstata. A literatura sugere que o hipofracionamento das doses entregues ao paciente pode aumentar a efetividade do tratamento ⁽²¹⁾.

Existem vários tipos de fracionamento de dose para o tratamento radioterápico de câncer de próstata: no fracionamento padrão é tipicamente entregue uma dose de 1,8 a 2 Gy por fração em uma dose total de 74 a 80 Gy; no hipofracionamento moderado, o esquema de entrega é de 3 Gy por fração em um total de 60 a 69 Gy; já no hipofracionamento extremo, a dose por fração pode ser de até 7 Gy em um total de 35 Gy, e há necessidade de técnicas extremamente precisas de imobilização e posicionamento com a utilização de sistemas estereotáxicos guiados por imagem ⁽²²⁾.

Ainda em relação aos esquemas de fracionamento, sabe-se que cada tipo de esquema promove um resultado no volume alvo e/ou nos órgãos de risco, de acordo com sua radiosensibilidade. Esse efeito pode ser estimado pela dose biológica efetiva (BED, do inglês, *Biologically effective dose*) e é um modelo baseado no modelo linear quadrático de sobrevivência celular. Seu objetivo é indicar quantitativamente o efeito biológico de qualquer tratamento de radioterapia, levando em consideração as alterações na dose por fração, dose total e radiosensibilidade de cada tecido e pode ser descrito pela equação:

$$BED = n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad [1]$$

Sendo, n o número de frações, d a dose por fração em Gy, α/β características de radiosensibilidade específica de cada tecido.

Mesmo com toda a diversidade de técnicas que buscam a otimização do planejamento de radioterapia, alcançando maiores probabilidades de controle tumorais sem ultrapassar níveis aceitáveis de complicações, sabe-se que, no tratamento radioterápico do câncer de próstata, ainda é necessário escolher entre reduzir os efeitos colaterais severos - como a retite e a cistite actínicas, ou aumentar a dose prescrita e manter os níveis de complicação ⁽²³⁻²⁵⁾.

A retite actínica é a complicação mais temida pelos radio oncologistas, devido a sua frequência e ao seu grande impacto na qualidade de vida dos pacientes irradiados e ela pode ser classificada como aguda e tardia. Na retite aguda, os sintomas aparecem durante o tratamento ou em até 120 dias após seu término. Em geral, eles ocorrem na forma de diarreia, dor, sensação de distensão retal com cólicas e aumento da frequência da função intestinal. A retite tardia pode aparecer entre 4 meses e 4 anos após o tratamento, cursando com lesões retais que ocasionam sangramentos ou até mesmo fístulas ⁽²⁶⁾.

Neste contexto, para uma real otimização dos planejamentos de radioterapia faz-se necessária a utilização de algum método de previsão de probabilidades de complicações de tecidos normais ⁽²⁷⁾. Por isso, grande atenção tem sido dada a modelos que possam prever com acurácia a probabilidade do paciente desenvolver complicações como a retite. Esses modelos são chamados genericamente de modelos de Probabilidade de Complicação de Tecidos Normais (do inglês, *Normal Tissue Complication Probability* – NTCP) e se apresentam como ótimas ferramentas para otimizar e individualizar o tratamento pelo acesso ao desfecho clínico potencial. Porém, via de regra, não se pode extrapolar os resultados para diferentes populações. Isso ocorre devido às variações nas delimitações de volumes alvos e órgãos de risco nas tomografias de planejamento radioterápico, pelas diferentes doses e diferentes técnicas de radioterapia, além dos diferentes hábitos de vida e diferentes etnias dos pacientes, que podem alterar os fatores de risco e como estes interagem com a genética do paciente ocasionando algum desfecho clínico.

Assim, a variabilidade biológica dos modelos de NTCP devem ser finamente adequadas para cada situação, a fim de que se tenha um modelo probabilístico confiável na previsão de efeitos colaterais ⁽²⁸⁾.

Muitos esforços são feitos para relacionar as doses recebidas por determinado órgão com seu desfecho clínico. São utilizados vários modelos de NTCP, alguns bem simples, como a limitação de determinado volume de órgão não exceder determinada dose, por exemplo, 20% do volume do pulmão não ultrapassar 20 Gy, bem como modelos bem mais complexos, como os modelos de redução de DVH, de arquiteturas de tecidos e métrica-múltipla. Esses modelos têm como objetivo reduzir informações anatômicas e dosimétricas complicadas em uma medida de risco única ⁽²⁹⁾.

Os estudos de NTCP ganharam notoriedade com a publicação clássica de Emami et al em 1991⁽³⁰⁾. Nesse estudo o autor apresentou uma revisão dos dados publicados de complicações resultantes de tratamentos de radioterapia utilizando teleterapia com fracionamentos convencionais (1,8 – 2,0 Gy/dia). Estes dados foram tabulados para percentuais volumétricos V de 1, 2/3 e 1/3 de irradiação com dose homogênea do órgão ou tecido e apresentavam doses de tolerância para 50% e 5% de chance de complicação em cinco anos: $TD_{50/5}(V)$ e $TD_{5/5}(V)$, respectivamente.

Apesar de seus dados serem todos da era pré-radioterapia tridimensional computadorizada, e alvo de muitas críticas devido as incertezas dosimétricas e volumétricas dos métodos utilizados, esse estudo teve imensa importância para focalização dos modelos preditores de complicação, evidenciando a necessidade clínica de aprofundamentos e melhoramentos de estudos de tal assunto.

Dentro deste contexto surgiram variados métodos de predição de complicações de tecidos normais, dentre eles o modelo de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) é um dos mais aceitos e difundidos⁽²⁹⁾, e trata-se de um modelo matemático-biológico que considera informações inerentes a cada tecido e informações dosimétricas para o cálculo da probabilidade de ocorrência de um efeito colateral como consequência de um tratamento radioterápico.

O desenvolvimento deste modelo teve início em 1985 quando Lyman propôs um algoritmo para estimar a probabilidade de complicação de qualquer volume parcial V de determinado órgão irradiado com dose homogênea⁽²⁷⁾. Neste estudo Lyman relaciona a dose homogênea de tolerância de determinado volume parcial $TD(V)$ com a dose homogênea de tolerância de irradiação do órgão todo $TD(1)$ como uma lei de potência do volume parcial V irradiado.

$$TD(V) = TD(1)/V^n \quad [2]$$

Sendo n característico de cada tecido e pode ser encontrado por ajuste da resposta de probabilidade de complicação pela dose homogênea recebida pelo volume parcial V do órgão.

O parâmetro n está intimamente relacionado ao tipo de comportamento funcional do tecido irradiado. Nos órgãos de funcionamento serial, cada porção do órgão é fundamental na funcionalidade geral desenvolvida por este órgão. Por

exemplo, se uma célula da medula espinal é lesionada, toda a comunicação nervosa que passaria por aquele ramo é prejudicada.

Já nos órgãos de funcionamento paralelo, todas as células trabalham independentemente para a funcionalidade geral do órgão. Aqui, se ocorresse a lesão em uma pequena porção de um rim de um indivíduo, a função renal deste indivíduo não seria prejudicada.

Valores de n próximos de 1 indicam grande dependência volumétrica e estariam relacionados a órgãos de funcionamento paralelo, enquanto que valores pequenos de n , mais próximos de zero, indicam pouca dependência volumétrica e estariam relacionados a órgãos de funcionamento serial ⁽³¹⁾. Os valores usuais de n se encontram normalmente entre 0,7 e 0,1 ⁽³²⁾.

Lyman também propõe que a probabilidade de complicação pode ser encontrada através do uso de uma função de distribuição cumulativa da distribuição normal padrão, também conhecida como função *probit* ⁽³³⁾, que é amplamente utilizada para estimativa de dose crítica em ensaios de dose-resposta. A probabilidade de complicação de tecidos normais NTCP proposta no estudo é:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{(-t^2/2)} dt \quad \text{sendo,} \quad t = \frac{D - TD50(V)}{m \cdot TD50(V)} \quad [3]$$

Sendo D a dose homogênea recebida pela fração V do órgão, e $m \cdot TD50(V)$ é uma aproximação do desvio padrão da distribuição normal, sendo que m está relacionado a dispersão da distribuição de efeitos e é inversamente proporcional a inclinação da curva de dose-resposta ⁽³⁴⁾. O valor de m varia normalmente entre 0,1 e 0,2 ⁽³²⁾.

A função *probit* descreve uma curva na forma de “S”. Contextualizando para o nosso estudo, para doses bem baixas não é observado casos de retite, porém conforme a dose recebida pelo reto aumenta, observamos um aumento na taxa de retite, ao passo que para doses bastante altas observamos o desfecho de retite quase na totalidade dos casos.

Com as novas técnicas de planejamento tridimensional de radioterapia os órgãos de risco passaram a ser comumente irradiados não homogêneamente. Para adequação do modelo de Lyman para este novo panorama, Niemierko introduziu um conceito generalizado de dose uniforme equivalente (do inglês, *generalized-*

Equivalent Uniform Dose – gEUD) ⁽³⁵⁾. A gEUD de uma distribuição complexa de dose é a dose equivalente uniforme recebido pelo órgão todo capaz de produzir o mesmo efeito da distribuição complexa:

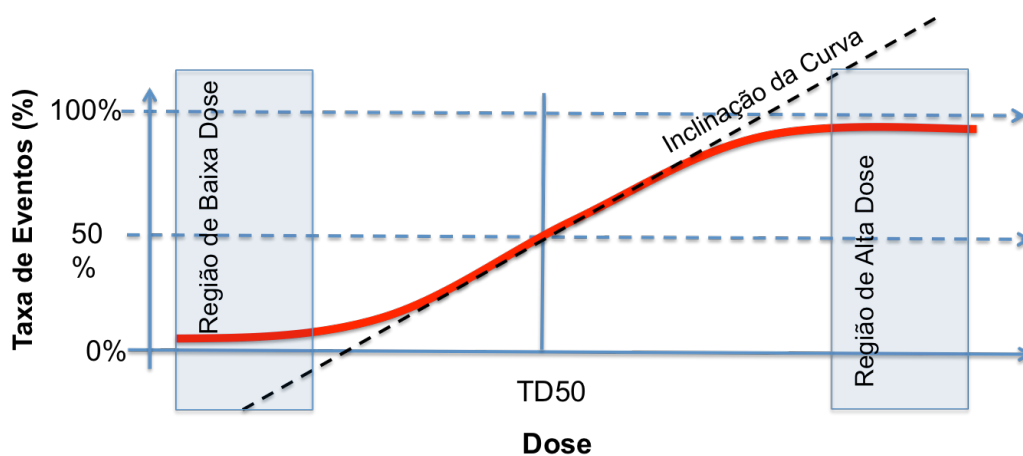
$$gEUD = \left[\frac{1}{N_{\text{voxels}}} \left(\sum_1^{N_{\text{voxels}}} d_i^{1/n} \right) \right]^n \quad [4]$$

Tendo n a mesma função de dependência volumétrica observada na equação [2], sendo N_{voxels} o número de voxels de mesmo tamanho o qual o órgão de interesse foi dividido, e d_i a dose recebida pelo $i^{\text{ésimo}}$ voxel.

Com a junção das proposições de Lyman e o conceito de gEUD, chegou-se ao modelo de NTCP de Lyman-Kutcher-Burman ^(27, 35, 36). E substituindo D por gEUD, e como a gEUD é a transformação para a dose homogênea equivalente recebida pelo órgão inteiro temos que $V = 1$, logo $TD50(V) = TD50(1) = TD50$. Substituindo todos os parâmetros em [3], temos o NTCP previsto pelo método de LKB:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{(-t^2/2)} dt \quad \text{sendo,} \quad t = \frac{gEUD - TD50}{m \cdot TD50} \quad [5]$$

Figura 5 Representação da curva em forma de “S” da função probit. Os parâmetros m e $TD50$ estão relacionados, respectivamente, à inclinação da curva e ao posicionamento dela no eixo da Dose



Em 2010, a revista *International Journal of Radiation Oncology *Biology *Physics* publicou uma edição (número 76) que foi exclusivamente dedicada as Análises Quantitativas dos Efeitos em Tecidos Normais na Prática Clínica (QUANTEC, do inglês, *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*). Os artigos desta edição relataram todos os esforços realizados pela comunidade científica em prol do desenvolvimento dos conhecimentos dos efeitos colaterais dos tratamentos de radioterapia, sugerindo pesquisas futuras, agrupando e organizando as informações de estudos prévios e fornecendo algumas recomendações.

Atualmente, o serviço de Radioterapia da Faculdade de Medicina de Marília atende, anualmente, em média 120 pacientes com câncer de próstata, portanto consideramos de grande relevância o estudo das complicações desses pacientes, assim como a criação de um modelo preditor na busca de prever os índices de complicação afim de otimizar o tratamento de radioterapia fornecida aos pacientes atendidos por este serviço.

2. Objetivos

O objetivo deste estudo é o desenvolvimento e ajuste do método de previsão da probabilidade de complicação de tecidos normais (NTCP) de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) para a previsão de probabilidade de complicações retais tardias de moderadas a graves (\geq grau 2) em pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia tridimensional computadorizada hipofracionada no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília.

2.1 *Objetivos específicos*

1 – Desenvolvimento de uma rotina computacional para cálculo de NTCP utilizando o modelo de LKB.

2 – Desenvolvimento de rotinas computacionais que possibilitem a variação de parâmetros de NTCP.

3 - Testar os parâmetros de NTCP, previamente propostos na literatura e analisar sua capacidade de prever as complicações da população de nosso estudo.

4 – Ajustar os parâmetros de NTCP para os resultados de complicações obtidos em nossa população, melhorando a acurácia do método.

3. Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

Foram coletadas informações do prontuário e do sistema de planejamento computadorizado de 149 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata tratados com radioterapia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília entre o período de Dezembro de 2009 e Julho de 2011.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo, os pacientes com diagnóstico de neoplasia de próstata, com biópsia comprovatória, tratados pela técnica de RT-3D com esquema de hipofracionamento de dose final de 69 Gy em 23 frações, obedecendo a cobertura mínima de 95% do volume alvo recebendo 100% da dose de prescrição, conforme recomendações do ICRU Report 50⁽³⁷⁾. Outros requisitos mínimos para inclusão foram seguimento mínimo de 6 meses, dados clínicos essenciais e dados de sistema de planejamento computacional completos.

3.2 Considerações éticas

O presente trabalho está inscrito na Plataforma Brasil sob o CAAE: 19473913.7.0000.5413, aprovado e sem pendências, conforme consta no parecer número 371.938, emitido pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Marília (CEP/FAMEMA) na data de 26 de Agosto de 2013.

3.3 Informações dos pacientes

Fizeram parte das análises as informações dos pacientes contidas nos prontuários médicos relativas a avaliação clínica e comorbidades pré-tratamento. O questionário clínico pré-tratamento contém informações como a idade, presença de diabetes, hemorroidas, bloqueio androgênico, cirurgia abdominal prévia, dosagem de antígeno prostático específico (do inglês, *Prostate-specific antigen* – PSA), escore de diferenciação tumoral prostático (Gleason), dentre outras informações pertinentes para o acompanhamento clínico.

Os pacientes foram acompanhados para avaliação terapêutica e, para o estudo em questão, observou-se os casos de complicações retais tardias. As complicações retais tardias foram classificadas segundo escala de morbidade de

complicações tardias radio-induzidas utilizada pelo RTOG (do inglês, *Radiation Therapy Oncology Group*)⁽³⁸⁾. Esta escala é dividida em 6 níveis de complicações de acordo com os sintomas do paciente: (i) grau zero – nenhum sintoma; (ii) grau 1 – diarreia e cólica leve, com menos de 5 evacuações por dia e sangramento retal discreto ou produção discreta de muco; (iii) grau 2 - diarreia e cólica moderada com mais de 5 evacuações diárias e sangramento retal intermitente ou produção excessiva de muco; (iv) grau 3 – obstrução/ulceração com necessidade de intervenção terapêutica; (v) grau 4 – necrose/perfuração/fístula; (vi) grau 5 – morte devido à complicação. As retites \geq grau 2 foram confirmadas por exame de retossigmoidoscopia.

Todos os pacientes realizaram simulação tridimensional em um tomógrafo dedicado Philips Brilliance multi slice com 6 canais e cortes de 5 mm. Para padronização dos exames foi seguido esquema de preparo de restrição alimentares, prescrição de dimeticona e lavagem retal com Fleet[®] Enema (frasco com 130 ml) (Fleet Laboratories, Lynchburg, VA, EUA), afim de evitar grandes movimentações, produção excessiva de gases e acúmulo de fezes, e ingestão de 600 ml de água 40 minutos antes do exame para adequação do volume de bexiga.

As informações relacionadas ao planejamento radioterápico de cada paciente foram obtidas através dos dados do sistema de planejamento tridimensional computadorizado Eclipse[™] 7.02 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA). Especificamente, foram utilizados os dados do DVH cumulativo do reto de cada paciente (exportado do sistema no formato texto), que foram plotados levando em consideração a parede retal e seu conteúdo, tendo como limite superior a flexura retosigmóide e como limite inferior a borda anal, seguindo recomendações do QUANTEC – *Quantitative Analyses of Normal Tissues Effects in the Clinic*⁽³⁹⁾. Além disso, foram coletados dados de volume do reto, o volume alvo de tratamento (do inglês, *planning target volume - PTV*), bem como os volumes de intersecção entre reto e PTV e reto e a isodose de prescrição de 69 Gy.

3.4 Algoritmos

Os algoritmos para os cálculos de NTCP foram desenvolvidos em plataforma MatLab[®] para Mac versão 7.12 (MathWorks[®] Inc, Natick, MA, EUA). As probabilidades de desenvolvimento de complicações retais tardias geradas pelo

modelo de LKB foram comparadas aos dados apresentados pelos pacientes de nossa amostra.

Primariamente adequamos as informações de DVH. Foi necessário a transformação em passos de volumes de mesmo tamanho, como pré-requisito da equação [4], para cálculo da gEUD. Foi escolhido um passo de 0,5% de volume. A função `matrizpassomeio.m` (figura 6) realiza essa adequação.

Figura 6 Função `matrizpassomeio.m` / Adequação de dados de DVH do sistema de planejamento para utilização na equação [4]

```
function B = matrizpassomeio( A )
% entrada matriz de DVH cumulativo, saida matriz DVH
% com volume de passo meio

a=size(A);
for i=1:201
    B(i,2)=100.5-(i*0.5);
end
i=1;
for x=1:a(1,1)
    if A(x,2)>=(100.5-(i*0.5))
        if A(x+1,2)<(100.5-(i*0.5))
            B(i,1)=A(x,1);
            i=i+1;
        end
        if A(x,2)==0
            B(i,1)=A(x,1);
            break
        end
    end
end
end
```

Após a adequação da matriz do DVH faz-se o cálculo da equação [4] de gEUD com a seguinte função descrita na figura 7.

Figura 7 Função `gEUD.m` / Cálculo de gEUD

```
function d =gEUD(B,n)
% retorna o generalized uniform dose para o dvh B
% de Nvolumes de mesmo tamanho
% n eh o parametro de influencia volumetrica

s=size(B);
sum=0;
a=1/n;
for i=1:s(1,1)
    sum=sum+(B(i,1)^a);
end
d=(sum/s(1,1))^n;
end
```

Com a gEUD calculada realizamos o cálculo da probabilidade de complicação de tecidos normais (NTCP) pela equação [5] pela função `NTCP.m` (figura 8), que

utiliza a função `probit.m` (figura 9) para o cálculo da integral. O fluxograma na figura 10 ilustra os passos para o cálculo de um valor de NTCP.

Figura 8 Função `NTCP.m` / Cálculo de probabilidade de complicação de tecidos normais

```
function risc = NTCP(gEUD,TD50,m)
% risc é o valor de probabilidade de complicação pelo
% método LKB. Função faz a integral dentro dos limites.
% TD50 e m são variáveis.

lim=(gEUD-TD50)/(m*TD50)

p=quad(@probit,-1000000,lim)
risc=(1/((2*pi)^0.5))*p

end
```

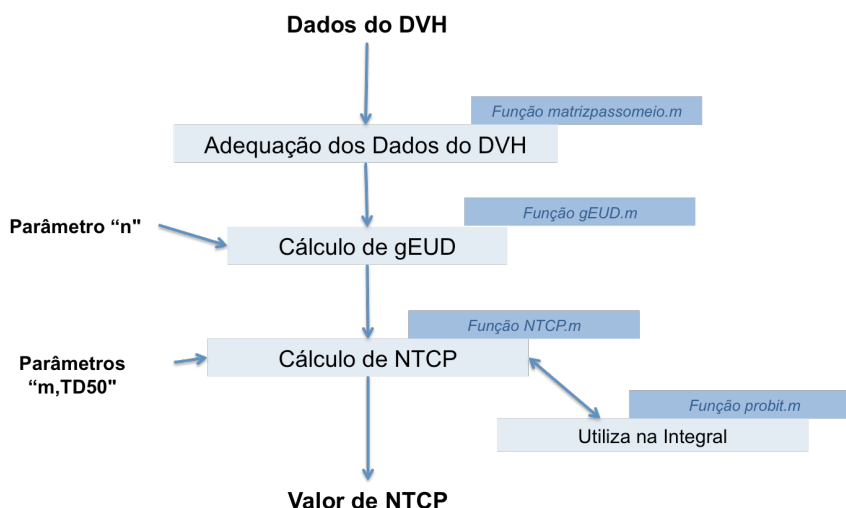
Figura 9 Função `probit.m` / Função utilizada para integração na função `NTCP.m`

```
function p = probit(x)
% Função exponencial.

p=exp(-(x.^2)/2)

end
```

Figura 10 Fluxograma de um cálculo de NTCP para o conjunto de variáveis n , m e $TD50$



A fim de organizar o trabalho de ajuste dos melhores parâmetros foram criadas duas matrizes. Cada coluna da primeira matriz contém os dados de DVH de passo de mesmo volume de cada paciente (1-149) (matriz BS contida no arquivo DVHs.mat), e a segunda matriz contendo informações do desfecho clínico de complicações retais tardias (vetor R contido no arquivo Retite.mat).

Com as funções acima descritas é possível calcular a probabilidade de complicação retais tardias a partir de uma distribuição de dose extraída do sistema de planejamento, porém, somente com estas funções, não é possível determinar quais são os parâmetros mais adequados para descrição da curva de complicação da nossa amostra de pacientes.

O ajuste dos melhores parâmetros começa pela determinação da variável de dependência volumétrica n na determinação da gEUD. Realizamos uma varredura dos valores de n , e determinou-se o melhor valor de n pela menor soma dos elementos da curva cumulativa de eventos de retite (\geq grau 2) x gEUD de cada valor de n (menor área sob a curva). A função nD.m (figura 11) realiza os eventos descritos. O fluxograma da figura 12 ilustra os passos para o ajuste de n realizados pela função nD.m.

Figura 11 Função nD.m/ Ajuste do parâmetro n

```

function Delta=nD(ni,pn,nf)
% cria tabela de n x gEUD, acha resposta mais sensível
% pelo mínimo quadrado.
% ni é o n inicial, pn é o passo de n e nf é o n final

load('DVHs.mat')
load('Retite.mat')

j=1;
Delta(1,2)=0;

for n=ni:pn:nf
    Delta(j,1)=n;
    j=j+1;
end

% Para cada valor de n calcula-se o gEUD
s=size(Delta);

for i=1:s(1,1)
    n=Delta(i,1);
    D=mgEUD(BS,n);
    for ix=1:149
        RC(ix,1)=D(ix,1);
        RC(ix,2)=R(ix,1);
    end
    %coloca D em ordem crescente
    CRES=cres(RC);
    %soma da coluna 3 de CRES
    soma=0;
    for ix=1:149
        sum=soma;
        soma=CRES(ix,3)+sum;
    end
    Delta(i,2)=soma;
end

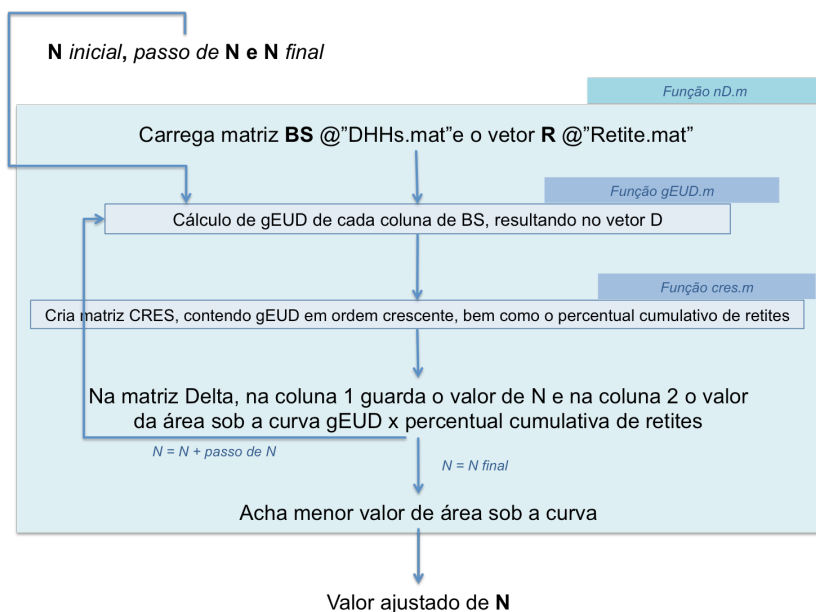
%mostra o menor valor de Delta

for i=1:s(1,1)
    m(i,1)=Delta(i,2);
end
mi=min(m);
for i=1:s(1,1)
    if Delta(i,2)==mi
        n=Delta(i,1)
        D=Delta(i,2)
    end
end

end

```

Figura 12 Fluxograma da função nD.m



A função `cres.m` (figura 13) coloca os eventos em ordem crescente de gEUD e cria tabela contendo os valores de gEUD em ordem crescente, a soma cumulativa de eventos e sua porcentagem em relação à população total.

Figura 13 Função `cres.m`/ Utilizada nas funções `nD.m` e `ajuste.m` para ordenar os eventos por ordem crescente de gEUD

```

function CRES = cres(RC)
%retorna matriz CRES crescente com complicações, RC contem NTCP coluna 1 e
%retite 0/1 coluna 2
%coluna 3 é matriz cumulativa de complicações
%coluna 4 é a probabilidade de complicação
%coluna 5 é o gEUD correspondente

CRES(149,4)=0;
D(149,1)=0;

for i=1:149
    D(i,1)=RC(i,1);
end

B=sort(D);

%colocando em ordem crescente
for i=1:149
    for j=1:149
        if B(i,1)==RC(j,1)
            CRES(i,1)=B(i,1);
            CRES(i,2)=RC(j,2);
        end
    end
end

%acumulação na coluna 3
CRES(1,3)=CRES(1,2);
for i=2:1:149
    CRES(i,3)=CRES(i-1,3)+CRES(i,2);
end

%probabilidade de complicação
for i=1:149
    CRES(i,4)=CRES(i,3)/149;
end

end
  
```


Para ajuste de melhores parâmetros foi criada uma função para geração de parâmetros variados pela função `criarVARnTD50m.m`.

Para a otimização e ajuste dos parâmetros utilizamos o método de mínimos quadrados, ou seja, determinamos os valores mais adequados dos parâmetros pela minimização da soma dos quadrados dos desvios (SQD) entre as curvas dos dados de nossa amostra e a curva gerada pelo método de NTCP.

A correlação entre a curva real e a curva de previsão gerada está intimamente ligado ao valor do coeficiente de determinação R^2 , que foi quantificado em nosso estudo.

Figura 14. Função criarVARnTD50m.m / Cria matriz de variação de parâmetros

```

function VAR=criarVARnTD50m(TD50i,pTD50,TD50f,mi,pm,mf)
% cria tabela de variacao do tipo VAR(TD50,m)
% entrada de TD50 inicial, seu passo e seu valor final e
% m inicial, seu passo e seu valor final|
i=1;
VAR(1,3)=0;
for TD50=TD50i:pTD50:TD50f
    for m=mi:pm:mf
        VAR(i,1)=TD50;
        VAR(i,2)=m;
        i=i+1;
    end
end
end
end

```

Figura 15 Função ajuste.m / Determina melhor ajuste do método pela varredura dos parâmetros

```

function DB=ajuste(nm,pn,nmm,Tm,pT,Tmm,mm,pm,mmm)
% ajuste pela variação de parâmetros.
% retorna matriz com parâmetro utilizado e quadrado da soma dos desvios
% mostra melhor ajuste por mínimo quadrado

% load DVHs.mat e Retite.mat para carregar as matrizes;

load('DVHs.mat')
load('Retite.mat')

% executar varianTD50m;

V = varianTD50m(nm,pn,nmm,Tm,pT,Tmm,mm,pm,mmm);
s=size(V);
V(s(1,1),4)=0;
n=0.005;
D=mgEUD(BS,n);

for counti=1:s(1,1)
    % para cada valor de n calcular gEUD;
    ni=V(counti,1);
    if ni~=n
        D=mgEUD(BS,ni);
        n=ni;
    end

    % para cada combinação TD50 e m calcular NTCP;
    Risc = mNTCP(D,V(counti,2),V(counti,3));
    for i=1:149
        RC(i,1)=Risc(i,1);
        RC(i,2)=R(i,1);
    end

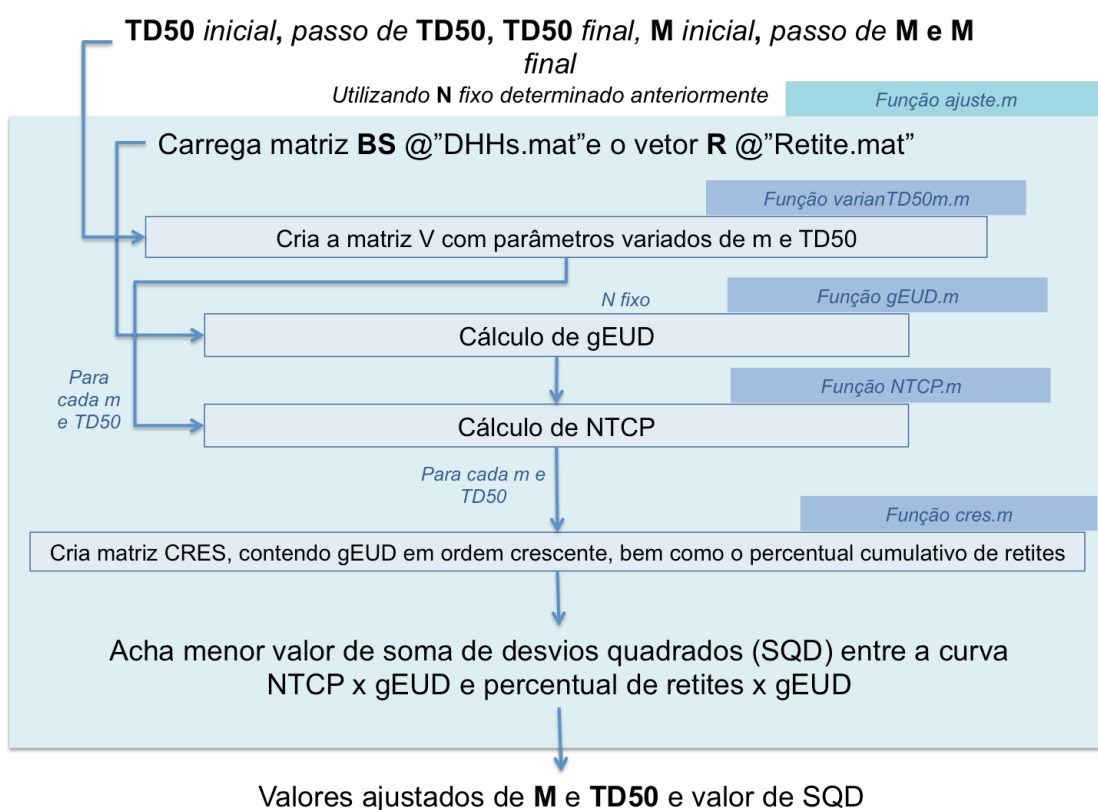
    % colocar NTCP em ordem crescente com cres;
    CRES = cres(RC);
    % para cada combinação calcular a soma desvio quadrado;
    SD=0;
    for i=1:149
        Sq=(CRES(i,1)-CRES(i,4))^2;
        SD=SD+Sq;
    end
    V(counti,4)=SD;
end

% achar menor valor de desvio quadrado e conjunto m,n,TD50;
for i=1:s(1,1)
    m(i)=V(i,4);
end
mi=min(m);
for i=1:s(1,1)
    if V(i,4)==mi
        n=V(i,1)
        TD50=V(i,2)
        m=V(i,3)
        SD=mi
    end
end
end
DB=V;
%
end

```

A função `ajuste.m` (figura 15) realiza o cálculo das curvas correspondentes a varredura dos parâmetros n , $TD50$ e m e também calcula, em sua última coluna, o valor da SQD entre estas curvas e a curva real de complicação. A função também mostra na tela o menor valor da SQD obtido bem como os parâmetros correspondentes a este resultado. O fluxograma da figura 16 ilustra o processo de ajuste das variáveis m e $TD50$.

Figura 16 Fluxograma da função `ajuste.m`



4. Resultados

Foram coletados, organizados, analisados e processados os dados dos 149 pacientes incluídos no estudo segundo subseções descritas a seguir.

4.1 Dados clínicos, anatômicos e dosimétricos

A tabela 1A descreve o número de óbitos, de metástases ósseas específicas pelo câncer de próstata e de complicações retais tardias induzidas pela radioterapia, separadas por classificação de qualquer grau ou maiores ou iguais a grau 2 pela escala do RTOG, bem como o número de pacientes que necessitaram de complementação de hormonioterapia. Durante o período de seguimento, foram observados 7 óbitos e 5 metástases ósseas secundárias ao câncer de próstata, e foram observadas em torno de 10% (15 casos) de eventos de complicação retal tardia moderadas ou graves (\geq grau 2).

Tabela 1. Tabela característica da amostra

A. Dados Numéricos						
	Pacientes	Óbitos	Metástase	Hormonioterapia	Retite	
					Qualquer grau	\geq grau 2
# de casos	149	7	5	97	49	20
Porcent.	100,0%	4,7%	3,4%	65,1%	32,9%	13,4%
B. Características						
	Idade (anos)	PSA (ng/ml)	Gleason	Seguimento (anos)		
Média	70,8	15,0	6,6	2,5		
Desv. Pad.	8,2	17,1	1,0	1,2		
Mínimo	44	0,59	4	0,5		
Máximo	96	114,6	10	4,0		
C. Distribuição por risco clínico de D'Amico						
	Baixo	Intermediário		Alto		
# de casos	51	55		43		
Porcent.	34,2%	36,9%		28,9%		

Os dados relativos a idade, dosagem do antígeno prostático específico (PSA) e grau de diferenciação tumoral de Gleason se encontram descritos na tabela 1B. A média de idade dos pacientes foi de $70,8 \pm 8,2$ anos. Os níveis de dosagem de PSA

foram heterogêneos com média de 15,0 ng/ml, desvio padrão 17,1 ng/ml, uma mediana de 9,0 ng/ml, apresentando o valor máximo de 114,6 ng/ml e um valor mínimo de 0,59 ng/ml. O valor médio da escala de classificação de diferenciação tumoral de Gleason foi de $6,6 \pm 1,0$. O tempo médio de seguimento foi de $1,66 \pm 0,55$ anos.

A tabela 1C mostra a distribuição populacional da amostra dentre as classificações de risco de desfecho clínico desfavorável pela classificação de D'Amico. A distribuição entre os grupos se apresentou bem homogênea, com valores de 34,2% para os casos de baixo risco, 36,9% para os casos de risco intermediário e 28,9% para os casos de alto risco.

Para cada paciente, através dos volumes plotados no sistema de planejamento computacional utilizados no planejamento virtual, foram coletados os dados do volume alvo de tratamento (PTV) e do volume do reto. Também, foram gerados pela ferramenta de operadores booleanos, os volumes de intersecção do reto com o PTV, e o do reto com a curva de prescrição de 69 Gy. Os resultados de médias, desvio padrão e valores de mínimo e de máximo destes volumes se encontram descritos na tabela 2.

Tabela 2. Dados volumétricos dos parâmetros de planejamento

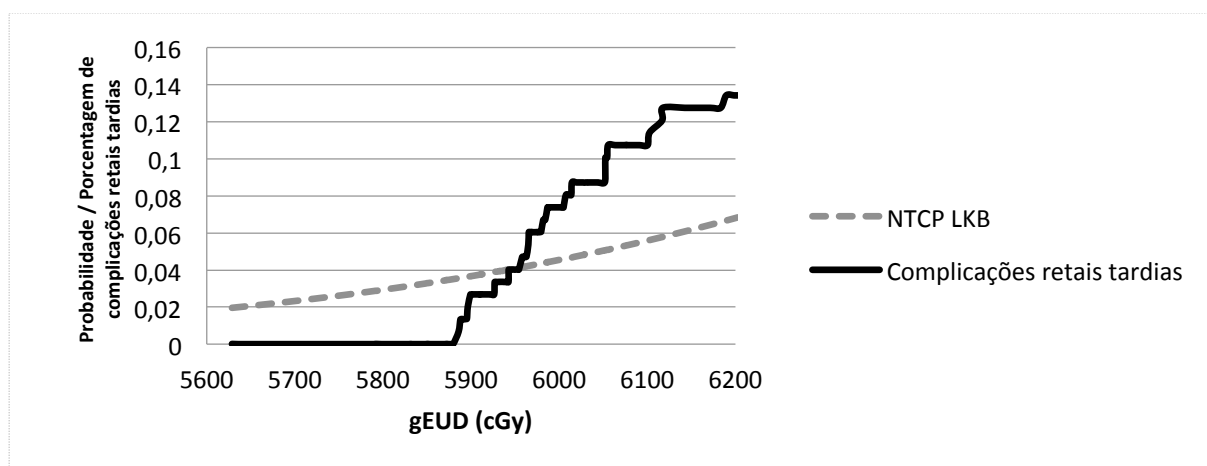
	Volume (cm ³)		Volumes de Intersecção (cm ³)	
	PTV	Reto	Reto / PTV	Reto / Prescrição
Média	152,1	69,1	4,19	6,07
Desv. Padrão	41,2	25,6	2,18	3,14
Mínimo	71,2	32,6	0,52	0,36
Máximo	282,9	169,2	16,90	23,03

4.2 Cálculo de NTCP: Dados recomendados por literatura

Utilizando os algoritmos descritos na sessão 3.4 realizamos o cálculo de NTCP com os parâmetros recomendados pelo QUANTEC⁽³⁹⁾ $n = 0,09$ (0,04 – 0,14), $m = 0,13$ (0,10 – 0,17) e $TD50 = 7690$ cGy (7370 – 8010 cGy), para a previsão de retite \geq grau 2 utilizando fracionamentos convencionais de 1,8 – 2,0 Gy por fração. Com a utilização destes parâmetros obtivemos uma SQD entre a curva de NTCP e

dos dados de nossa amostra de 0,0811 e um valor de R^2 de 0,384. O gráfico da figura 12 ilustra a curva cumulativa de eventos de retite \geq grau 2 de nossa amostra e a curva de previsão pelo método matemático com a utilização dos parâmetros sugeridos em literatura. Notamos que para valores de gEUD abaixo de 5950 cGy o algoritmo superestima a probabilidade de complicação enquanto que para valores acima de 5950 cGy o algoritmo subestima a probabilidade de complicação.

Figura 17 Gráfico do cálculo de NTCP para previsão de retite \geq grau 2 utilizando os parâmetros recomendados pela literatura. Parâmetros sugeridos pelo QUANTEC: $n = 0.09$, $m = 0.13$, $TD50 = 7690$ cGy. Resultado da SQD = 0,154 e $R^2 = 0,384$



Como nossa amostra foi tratada com um esquema de hipofracionamento de 69 Gy em 23 frações podemos realizar um cálculo de BED (do inglês, *Biological Effective Dose*) para o reto e obter uma equivalência de dose comparando ao cálculo de BED de um fracionamento normal. Para nossos cálculos tomamos como referência um fracionamento padrão de 78 Gy em 39 frações.

Utilizando o valor de $TD50 = 76,90$ Gy recomendado pelo QUANTEC, para o fracionamento normal, chegamos ao valor dose por fração de $76,90$ Gy / 39 frações = $1,9718$ Gy/fração. Utilizando um valor de $\alpha/\beta = 4,8$ Gy⁽⁴⁰⁾ e $\alpha/\beta = 3$ Gy⁽⁴¹⁾ e de acordo com os cálculos descritos abaixo, determinamos que uma equivalência aproximada de BED é obtida com a utilização de um valor de dose por fração de $2,93$ e $2,843$ Gy, respectivamente. Utilizando a equação [1] descrita anteriormente:

$$BED_{\text{convencional}} = (1,9718 \text{ Gy} \times 39 \text{ frações}) \times (1 + (1,9718 / 4,8)) = 127,4 \text{ Gy}_{4,8}$$

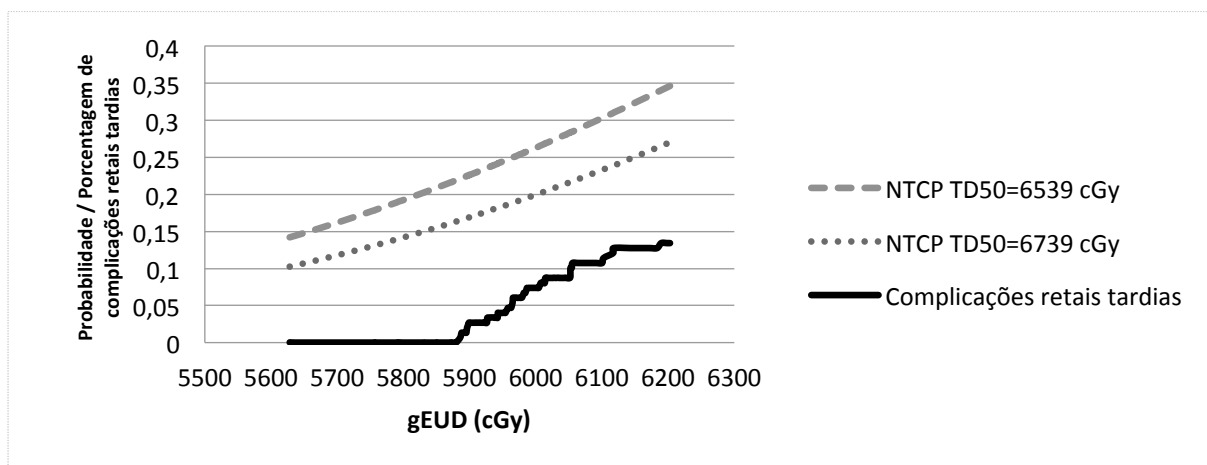
$$BED_{\text{hipofracionamento}} = (2,93 \text{ Gy} \times 23 \text{ frações}) \times (1 + (2,93 / 4,8)) = 127,4 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{convencional}} = (1,9718 \text{ Gy} \times 39 \text{ frações}) \times (1 + (1,9718 / 3)) = 127,4 \text{ Gy}_3$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = (2,843 \text{ Gy} \times 23 \text{ frações}) \times (1 + (2,843 / 3)) = 127,4 \text{ Gy}_3$$

Desta maneira, realizando somente uma correção de $TD50$ por equivalência de BED podemos propor a utilização de uma nova combinação de parâmetros com $n = 0,09$, $m = 0,13$ e $TD50_{(\alpha/\beta=4,8 \text{ Gy})} = 2,93 \times 23 = 67,39 \text{ Gy}$ ou 6739 cGy ou $TD50_{(\alpha/\beta=3,0 \text{ Gy})} = 2,843 \times 23 = 65,39 \text{ Gy}$ ou 6539 cGy . A curva de previsão do método pela utilização destes parâmetros se apresenta na figura 13. O valor da SQD entre a curva de previsão do método e a curva real é de 2,771 e o $R^2 = 0,072$ para $TD50 = 6739 \text{ cGy}$ e SQD = 5,723 e o $R^2 = 0,037$ para $TD50 = 6539 \text{ cGy}$. Notamos que, com a utilização deste conjunto de parâmetros, o algoritmo superestima consideravelmente a probabilidade de complicação.

Figura 18 Curvas de previsão sem ajuste utilizando dois valores de $TD50$ recalculados com equivalência de BED devido a utilização de hipofracionamento. O valor da SQD entre as curvas foi de 2,771 e de R^2 de 0,072 para $TD50 = 6739 \text{ cGy}$ e SQD de 5,723 e de R^2 de 0,037 para $TD50 = 6539 \text{ cGy}$

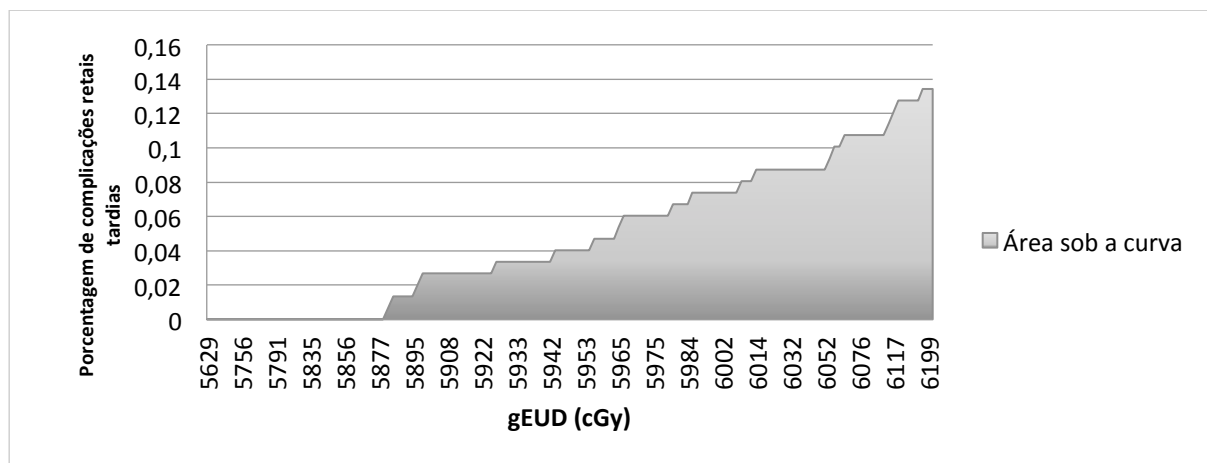


4.3 Ajuste de parâmetros de NTCP

O primeiro parâmetro que deve ser ajustado é o parâmetro n de dependência volumétrica utilizado no cálculo do gEUD. Realizamos a determinação do melhor valor de n através da função $nD.m$ que varia o valor de n , e para cada valor é

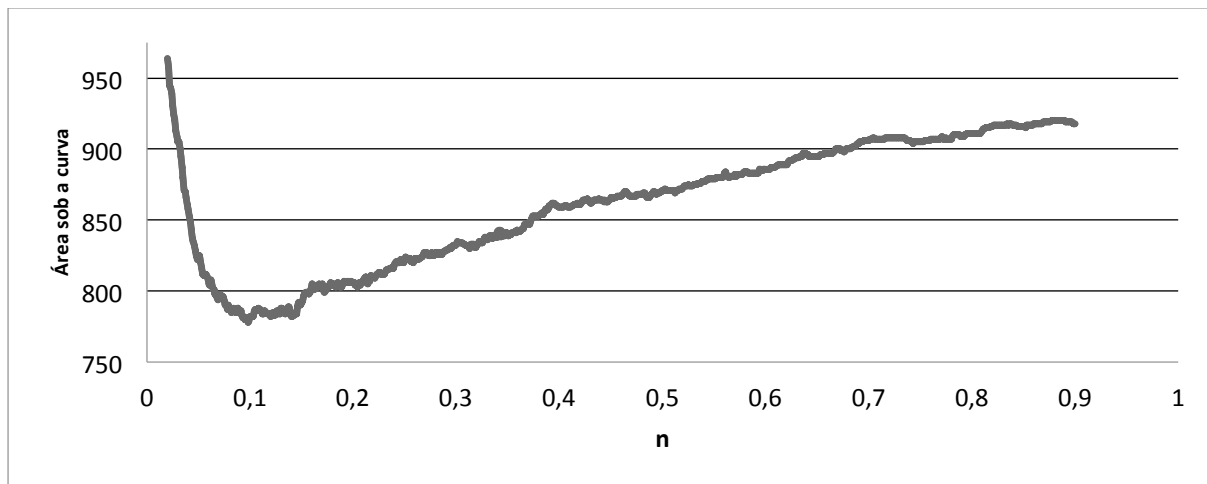
determinada a área sob a curva cumulativa de eventos de retite \geq grau 2 pela soma dos elementos desta curva conforme ilustrado na figura 14.

Figura 19 Curva cumulativa de eventos de retite (\geq grau2) versus gEUD para $n = 0,098$. A área sob a curva (em cinza) é utilizada para encontrar o melhor valor de n



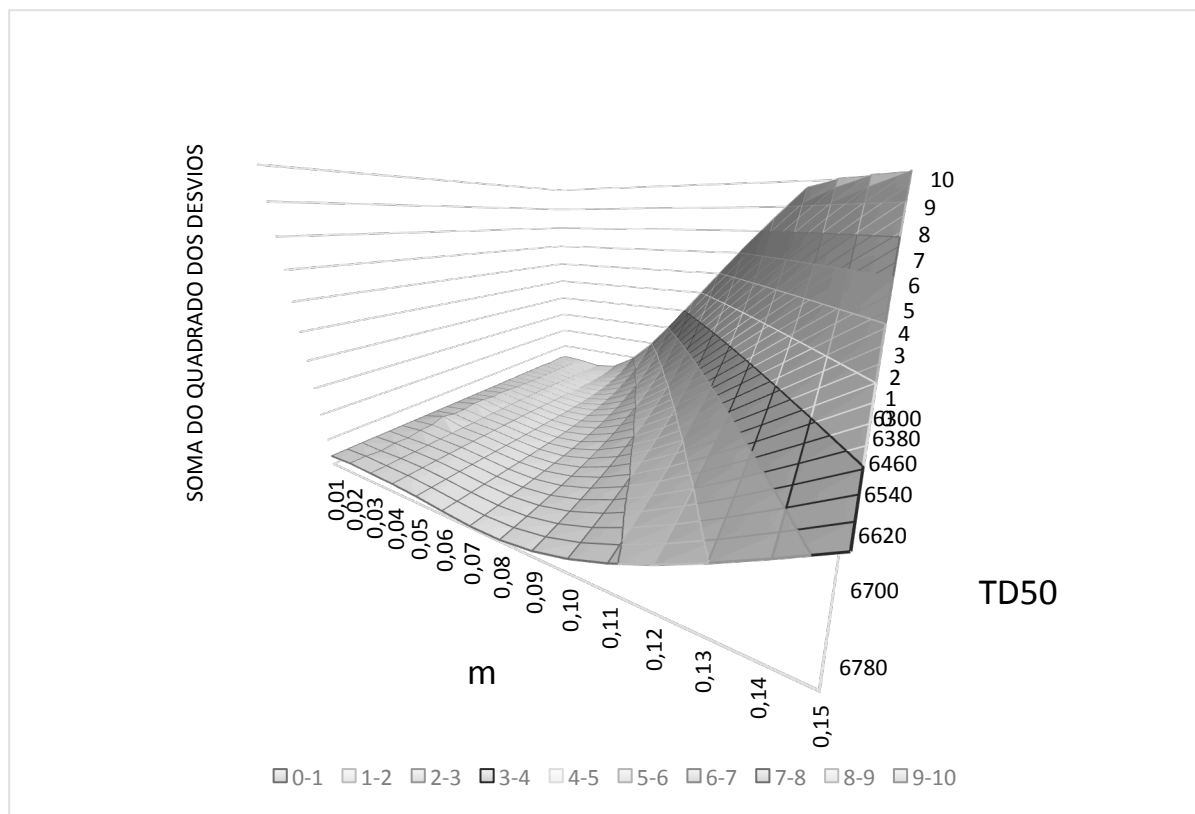
A minimização da área sob a curva das curvas cumulativas de eventos de retites \geq grau 2 nos fornece o melhor ajuste do parâmetro n . A varredura dos valores de n , bem como seus valores de área sob a curva estão demonstrados na figura 15. O menor valor encontrado de área sob a curva é 778 com um valor de $n = 0,098$.

Figura 20 Gráfico dos dados gerados pela função $nD.mat$ para ajuste do valor mais adequado de n . Menor área sob a curva = 778 com $n = 0,098$



Determinado o ajuste de n , realizamos uma varredura simultânea dos parâmetros m e $TD50$. Nesta varredura utilizamos o método dos mínimos quadrados para determinação do melhor ajuste. O menor valor de SQD encontrado foi de 0,032, para os parâmetros $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$ cGy e $n = 0,098$, que já havia sido determinado anteriormente. Os gráficos das figuras 14 e 15 ilustram os valores de SQD para cada par m e $TD50$, mantendo o n fixo em 0,098. A figura 16 ilustra valores amplos de varredura, enquanto que a figura 17 detalha melhor região com pequenos valores de SQD.

Figura 21 Gráfico de varredura simultânea de m e $TD50$ fixando $n = 0,098$. Mínimo quadrado obtido de $0,032$ com $TD50 = 6455$ e $m = 0,052$



Com intuito investigativo foram realizadas varreduras de todos os parâmetros sempre mantendo as outras duas variáveis fixas. Com esta análise observamos o comportamento da soma do quadrado dos desvios pela variação de cada parâmetro. A figura 18 ilustra os valores de SQR pela varredura de valores da variável n mantendo fixo os valores de $TD50 = 6455$ cGy e $m = 0,052$. A figura 19 ilustra a varredura da variável m mantendo fixo os valores de $n = 0,098$ e $TD50 = 6455$ cGy e finalmente a figura 20 ilustra a varredura de $TD50$ mantendo fixo os valores de $n = 0,098$ e $m = 0,052$. Na varredura independente das três variáveis, o mínimo de SQR foi sempre o mesmo, o valor de $0,032$.

Figura 22. Detalhamento de subregião de interesse do gráfico de varredura de m e $TD50$

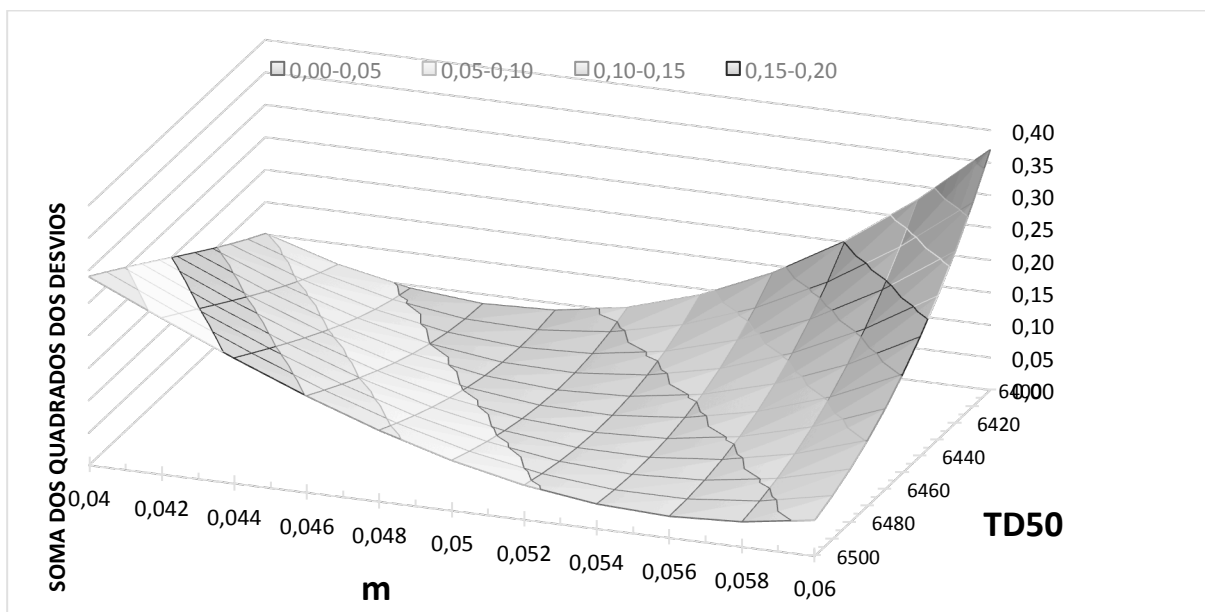


Figura 23 Varredura de n utilizando $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$. Mínimo quadrado obtido com $n = 0,098$

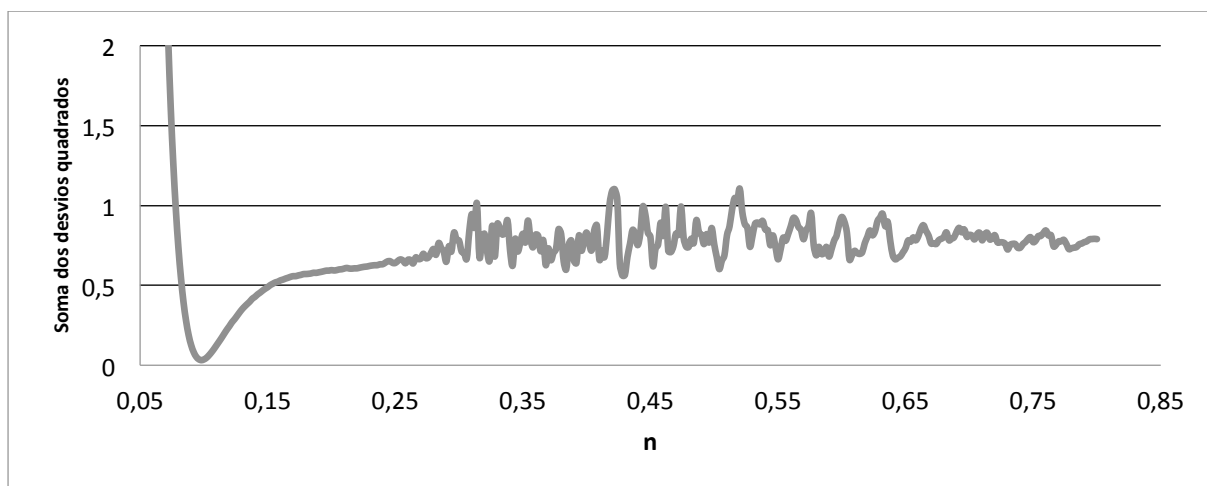


Figura 24 Varredura de m utilizando $n = 0,098$ e $TD50 = 6455$. Mínimo quadrado obtido com $m = 0,052$

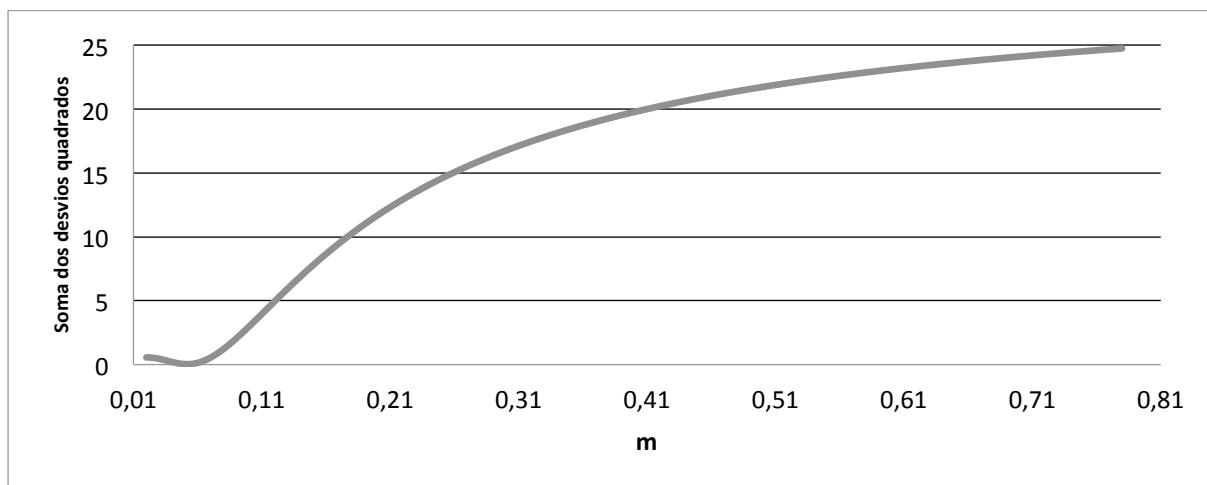
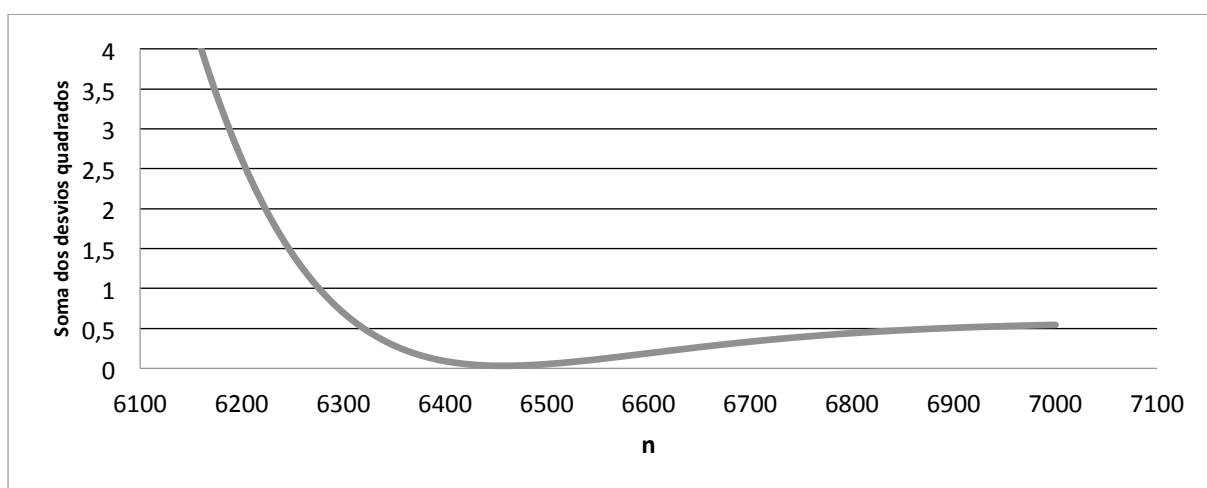


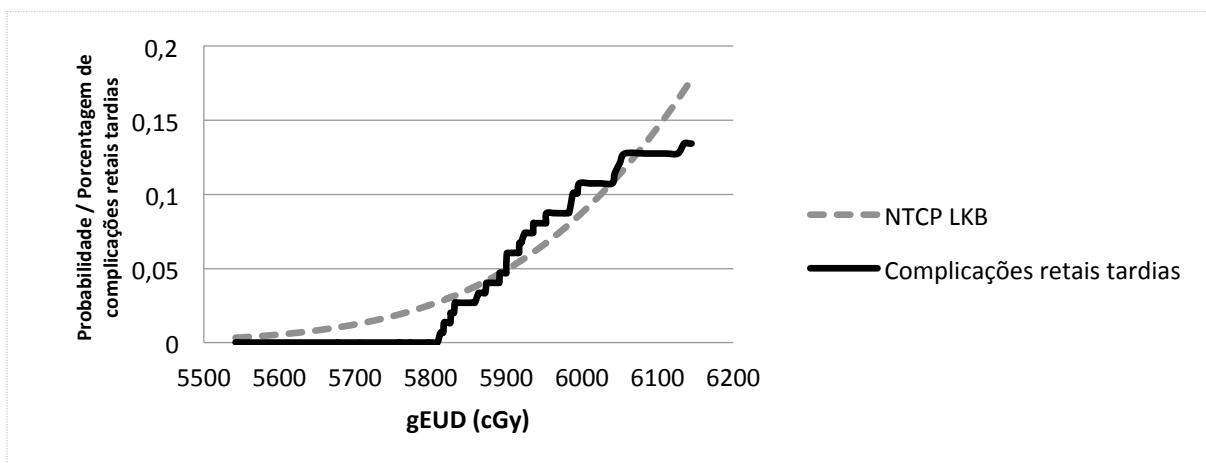
Figura 25 Varredura de $TD50$ utilizando $n = 0,098$ e $m = 0,052$. Mínimo quadrado obtido com $TD50 = 6455$ cGy



4.4 Cálculo de NTCP ajustado e cálculo de BED

Com a determinação do conjunto de variáveis que fornece o melhor ajuste do método aos dados, sendo elas $n = 0,098$, $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$ cGy, recalculamos a curva cumulativa de retite \geq grau 2 da amostra bem como a curva de previsão de NTCP, que se encontram demonstradas na figura 21, e como já descrito anteriormente a SQD entre estas curvas foi de 0,032 e o valor do coeficiente de determinação R^2 foi de 0,869. Com a utilização do conjunto de parâmetros ajustados notamos que, visualmente, a curva de previsão do algoritmo é coerente à curva real de complicação.

Figura 26 Gráfico de resposta do método pela utilização dos parâmetros otimizados. Utilizado $n = 0,098$, $m = 0,052$ e $TD50 = 6455$ cGy. Resultado de $SQD = 0,032$ e $R^2 = 0,869$



Novamente pela utilização de hipofracionamento de 69 Gy em 23 frações em nosso estudo, podemos realizar o cálculo de BED para o reto, e obter uma equivalência de dose, comparando-o ao cálculo de BED de um fracionamento normal.

Tomando como referência um fracionamento de 78 Gy em 39 frações e utilizando o valor de $TD50 = 76,90$ (73,70 - 80,10) Gy recomendado pelo QUANTEC (39), para o fracionamento normal, chegamos ao valor dose por fração de 76,90 Gy / 39 frações = 1,9718 (1,8897 – 2,0538) Gy/fração.

Utilizando os valores recomendados na literatura de $\alpha/\beta = 4,8$ Gy⁽⁴⁰⁾ e $\alpha/\beta = 3$ Gy (39), obtemos, por cálculos de equivalência de BED, os seguintes valores de $TD50$: $TD50_{(\alpha/\beta=4.8 \text{ Gy})} = 67,40$ (64,72 – 70,00) cGy e $TD50_{(\alpha/\beta=3 \text{ Gy})} = 65,40$ (62,90 – 68,00) cGy, segundo os seguintes cálculos:

$$BED_{\text{convencional}} = 76,90 \times (1 + (1,9718 / 4,8)) = 108,5 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 67,40 \times (1 + (2,9304 / 4,8)) = 108,5 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 73,70 \times (1 + (1,8897 / 4,8)) = 102,7 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 64,72 \times (1 + (2,8140 / 4,8)) = 102,7 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 80,10 \times (1 + (2,0538 / 4,8)) = 114,4 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 70,00 \times (1 + (3,0435 / 4,8)) = 114,4 \text{ Gy}_{4,8}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 76,90 \times (1 + (1,9718 / 3,0)) = 127,4 \text{ Gy}_{3,0}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 65,40 \times (1 + (2,8435 / 3,0)) = 127,4 \text{ Gy}_{3,0}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 73,70 \times (1 + (1,8897 / 3,0)) = 120,2 \text{ Gy}_{3,0}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 62,90 \times (1 + (2,7349 / 3,0)) = 120,2 \text{ Gy}_{3,0}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 80,10 \times (1 + (2,0538 / 3,0)) = 135,0 \text{ Gy}_{3,0}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 68,00 \times (1 + (2,9565 / 3,0)) = 135,0 \text{ Gy}_{3,0}$$

Podemos realizar um cálculo inverso e partindo do valor encontrado em nosso estudo de $TD50 = 64,55 \text{ Gy}$, calculamos o valor de α/β necessário à equivalência de BED.

Pelos cálculos demonstrados abaixo, determinamos que uma equivalência aproximada de BED é obtida com a utilização de um valor de α/β para o reto de 2,39 (1,08 – 4,62) Gy. Utilizando a equação [1] descrita anteriormente:

$$BED_{\text{convencional}} = 76,90 \times (1 + (1,9718 / 2,39)) = 140,3 \text{ Gy}_{2,39}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 64,55 \times (1 + (2,8065 / 2,39)) = 140,3 \text{ Gy}_{2,39}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 73,70 \times (1 + (1,8897 / 4,62)) = 103,8 \text{ Gy}_{4,62}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 64,55 \times (1 + (2,8065 / 4,62)) = 103,8 \text{ Gy}_{4,62}$$

$$BED_{\text{convencional}} = 80,10 \times (1 + (2,0538 / 1,08)) = 232,4 \text{ Gy}_{1,08}$$

$$BED_{\text{hipofracionamento}} = 64,55 \times (1 + (2,8065 / 1,08)) = 232,3 \text{ Gy}_{1,08}$$

5. Discussão

Este estudo propôs um ajuste do modelo de complicação de tecidos normais (NTCP) de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) para previsão de complicações retais tardias para uma amostra de pacientes tratados com radioterapia tridimensional hipofracionada de 69 Gy em 23 frações no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília. O ajuste dos parâmetros foi bem sucedido, esses resultados sugerem uma maior correlação da previsão do modelo com a curva de complicação real quando utiliza-se os parâmetros otimizados.

A escolha da abordagem do assunto de complicações retais tardias induzidas por radioterapia para o tratamento do câncer de próstata deu-se pelo relevante impacto que estas complicações têm sobre a vida destes pacientes. Considerando que o câncer de próstata é o tipo de câncer mais incidente entre indivíduos do sexo masculino e um de seus tratamentos mais comuns apresenta taxas entre 10 a 20% de complicações retais tardias de moderadas a graves (\geq grau 2) ^(34, 42-45), este estudo é de grande interesse para a melhora da qualidade de vida de uma considerável parcela da população.

A amostra de pacientes incluídos neste estudo é composta em sua maioria de homens idosos ($70,8 \pm 8,2$ anos) e durante o período de acompanhamento do estudo foram observados 7 óbitos, todos eles após, pelo menos, seis meses do término do tratamento.

Dentre os dados clínicos, a dosagem de PSA apresentou-se bastante heterogênea ($14,7 \pm 16,9$ ng/ml), sendo que em 15 pacientes (10% da amostra) os níveis chegaram a valores iguais ou acima dos 40 ng/ml, incluindo um caso com valor de 114,6 ng/ml. A amostra apresentou-se bem distribuída em relação a classificação de risco de D'Amico, o que nos permitiu analisar pacientes dos três níveis de risco.

O tempo de seguimento dos pacientes foi de dois anos e meio, em média. Apesar desse tempo ser considerado curto em relação aos grandes estudos randomizados, em torno de 90% dos casos de complicações retais moderadas a grave já apresentam sinais de desfechos clínicos desfavoráveis em torno de um 18 meses após o tratamento ⁽³⁴⁾.

A escolha pelo método de NTCP de LKB se baseou no fato de este modelo ser o mais utilizado e difundido entre a comunidade científica e por ter demonstrado boa capacidade de previsão de complicação de tecidos normais. Além disso, a modelagem de sua formulação matemática não exige excessivo esforço computacional, tornando-o um método acessível, possibilitando comparação entre resultados de várias populações.

A determinação do melhor ajuste de n foi feita pela minimização da área sob a curva acumulativa percentual de eventos de retite (moderadas ou graves) pelo gEUD. Esta escolha determina a curva de maior especificidade, pois agrupa os eventos para valores mais altos de gEUD, estreitando a relação entre o aumento de dose e o aumento na probabilidade de desenvolvimento de retite. O valor de ajuste encontrado foi de 0,098 que se encontra dentro do intervalo de confiança do valor sugerido pelo QUANTEC (Michalski, Gay et al, 2010), que é de de 0,09 (0,04 – 0,14).

Para o ajuste dos parâmetros m e $TD50$ foi utilizado o método de mínimos quadrados na comparação das curvas fornecidas pelo método e a curva real de complicação retal tardia. O valor de m encontrado no ajuste foi de 0,052, um valor menor que o recomendado pelo QUANTEC ⁽³⁹⁾ que é 0,13 (0,10 – 0,17). Esta diferença pode provir do fato de estarmos trabalhando em apenas uma pequena porção da curva de predição (máximo de 15% de probabilidade de complicação). Os estudos que estipularam estes dados foram normalmente feitos através de extrapolação de resultados, como o trabalho de Burman ⁽³⁶⁾, pela extrapolação de dados de Emami ⁽³⁰⁾. Porém, na prática clínica de rotina, não é muito usual tolerar taxas de complicações tão impactantes, como a retite \geq grau 2, acima de 10 ou 15%, logo, dificilmente teríamos uma amostra de dados com taxas maiores que 15% para o trabalho dos dados e ajuste da curva. Para valores altos, essa diferença de m pode causar divergências na confiabilidade de previsão de probabilidade de complicação (acima de 20%), porém, se na prática clínica, nos deparássemos com um valor de probabilidade de complicação acima dos 20%, provavelmente pensaríamos na adequação da terapia para níveis aceitáveis ou pensaríamos em outra alternativa terapêutica.

O valor de $TD50$ encontrado no ajuste foi de 64,55 Gy, que era esperado ser menor que o recomendado pelo QUANTEC ⁽³⁹⁾, que é de 76,9 Gy (73,7 – 80,1), uma vez que foi utilizado um esquema de hipofracionamento. Calculamos o $TD50$ pela

equivalência de BED, e utilizamos um valor de α/β para o reto de 4,8 Gy⁽⁴⁰⁾ e 3,0 Gy⁽³⁹⁾, obtendo um resultado de 67,4 (64,7 – 70,0) Gy e 65,4 (62,9- 68,0) Gy, respectivamente. Podemos observar que o valor encontrado de $TD50 = 64,55$ Gy não se encontra dentro do intervalo de confiança quando utilizamos um $\alpha/\beta = 4,8$ Gy, porém Tucker et al fornece um intervalo de confiança de 68% de 4,8 (0,6 – 46) Gy, sendo um valor de baixa confiabilidade⁽⁴⁰⁾. Porém ao utilizarmos $\alpha/\beta = 3,0$ Gy, que é sugerido, por Michalski e colaboradores, como “uma estimativa racionalmente conservadora”⁽³⁹⁾, o valor encontrado de $TD50 = 64,55$ Gy se encontra dentro do intervalo de confiança.

Podemos também, realizar o caminho inverso, utilizando o valor de $TD50$ de 64,55 Gy, e através da equivalência de BED com o fracionamento convencional, encontrar um valor de 2,39 (1,08 – 4,62) Gy para o α/β do reto. Este valor é bem coerente com o valor de 2.3 (1.1 – 5.6) Gy encontrado por Marzi e colaboradores após a otimização do valor de $TD50$ para um esquema hipofracionado de radioterapia para pacientes com câncer de próstata⁽⁴⁶⁾. Este resultado reafirma uma tendência de se assumir valores menores de α/β para a complicação retal tardia.

O conjunto de pacientes que compõe nossa amostra foram todos tratados com hipofracionamento, fazendo com que a utilização de parâmetros para fracionamentos convencionais, como os recomendados pelo QUANTEC⁽³⁹⁾, não se apresentasse eficaz na previsão da probabilidade de complicação retal tardia, superestimando a probabilidade para valores baixos de gEUD e subestimando a probabilidade para valores mais altos de gEUD. Após o ajuste estes inconvenientes foram minimizados. Podemos também observar que somente a adequação do valor de $TD50$ pela equivalência de BED, sem o ajuste dos outros parâmetros, não é adequada, pois piora a correlação entre a curva de previsão pelo método e a curva acumulativa real de complicações, indicados pela diminuição do valor do coeficiente de determinação R^2 .

O aumento do coeficiente de determinação R^2 entre a curva de previsão do método de NTCP de LKB e a curva de eventos de retite pelo ajuste dos parâmetros do método é um indicador da melhora da capacidade de previsão de retite. O coeficiente de determinação R^2 , que apresentou um valor de 0,384 quando utilizado os parâmetros recomendados pela literatura, porém ao promovermos a otimização dos parâmetros, o valor de R^2 apresentado foi de 0,869.

6. Conclusão

Este estudo foi bem sucedido quanto ao desenvolvimento, adequação e ajuste dos parâmetros do método de NTCP de LKB para ser utilizado na predição de probabilidade de complicação retal tardia de moderada a grave nos pacientes com câncer de próstata tratados no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília.

Pela comparação das curvas de previsão de probabilidade de complicação geradas pelo método, utilizando os parâmetros recomendados pela literatura ou utilizando os parâmetros encontrados no ajuste, notamos que a adequação dos parâmetros se faz necessário, pois melhora consideravelmente a acurácia da previsão feita pelo algoritmo. Os valores encontrados na otimização foram: $n = 0,098$, $m = 0,052$ e $TD50 = 64,55$ Gy. Pelo método de equivalência de BED também podemos obter um valor de $\alpha/\beta = 2,39$ (1,08 – 4,62) Gy para o reto, evidenciando que, provavelmente, este valor pode ser menor do que atualmente aceito.

Este estudo descreveu uma maneira diferente de otimização dos parâmetros de NTCP de LKB e de cálculo de α/β , e que podem ser utilizados para vários outros órgãos e esquemas de fracionamento.

7. Referências Bibliográficas

1. Ferrucci L, Giiallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. Radiologic clinics of North America. 2008;46(4):643-52, v.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
3. GLOBOCAN 2012 v1.0 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2013. . 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol. 2012;13(8):790-801.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012;62(1):10-29.

6. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):725-32.
7. Saúde INdCnJAGdSMrd. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil In: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva CaodPaoeVn, editor. Rio de Janeiro: Ministerio da Saúde; 2014. p. 124.
8. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol*. 2008;179(3):892-5; discussion 5.
9. Shavers VL, Underwood W, Moser RP. Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. *American journal of preventive medicine*. 2009;37(1):64-7.
10. Demichelis F, Stanford JL. Genetic predisposition to prostate cancer: Update and future perspectives. *Urologic oncology*. 2014.
11. Zheng W, Lee SA. Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk. *Nutrition and cancer*. 2009;61(4):437-46.
12. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & metabolism*. 2014;11:30.
13. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111(1):58-64.
14. BRASIL. Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso. In: Câncer. MdSSdAàSINd, editor. Rio de Janeiro 2002.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001;166(6):2185-8.
16. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology*. 2006;67(6):1253-6.
17. DeGroot JM, Brundage MD, Lam M, Rohland SL, Heaton J, Mackillop WJ, et al. Prostate cancer-specific survival differences in patients treated by radical prostatectomy versus curative radiotherapy. *Canadian Urological Association Journal*. 2012:1-7.
18. Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(10):790-9.
19. Sriprasad S, Feneley MR, Thompson PM. History of prostate cancer treatment. *Surgical oncology*. 2009;18(3):185-91.
20. Slater JM. From X-Rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy. In: Linz U, editor. *Ion Beam Therapy - Fundamentals, Technology, Clinical Applications*. Julich, Germany: Springer; 2012.
21. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer journal*. 2009;15(1):1-6.
22. Cabrera AR, Lee WR. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2013;23(3):191-7.
23. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001;166(3):876-81.
24. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Perez CA, Ryu JK, Parliament MB, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406

- dose level IV. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2004;58(3):735-42.
25. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1111-6.
26. Tucker SL, Michalski JM, Bosch WR, Mohan R, Dong L, Winter K, et al. Use of fractional dose-volume histograms to model risk of acute rectal toxicity among patients treated on RTOG 94-06. *Radiother Oncol*. 2012;104(1):109-13.
27. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*. 1985;8:S13-9.
28. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.
29. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;76(3):S10-S9.
30. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.
31. Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol*. 1991;20(3):166-76.
32. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):137-46.
33. Bliss CI. The determination of the dosage-mortality curve from small numbers. *Quarterly Journal of Pharmacology*. 1935;11:192-216.
34. Liu M, Moiseenko V, Agranovich A, Karvat A, Kwan W, Saleh ZH, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeling of late rectal bleeding following external beam radiotherapy for prostate cancer: A Test of the QUANTEC-recommended NTCP model. *Acta Oncologica*. 2010;49(7):1040-4.
35. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Medical Physics*. 1999;26:1100.
36. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):123-35.
37. ICRU. Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy Bethesda: 1993.
38. RTOG RTOG-. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>: National Cancer Institute; [cited 2013 03/23/2013]. Available from: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
39. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;76(3):S123-S9.
40. Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, Bosch WR, Mohan R, Winter K, et al. Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):600-5.

41. Pritz J, Forster KM, Saini AS, Biagioli MC, Zhang GG. Providing a fast conversion of total dose to biological effective dose (BED) for hybrid seed brachytherapy. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics*. 2012;13(5):3800.
42. Gulliford SL, Foo K, Morgan RC, Aird EG, Bidmead AM, Critchley H, et al. Dose-volume constraints to reduce rectal side effects from prostate radiotherapy: evidence from MRC RT01 Trial ISRCTN 47772397. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):747-54.
43. Greco C, Mazzetta C, Cattani F, Tosi G, Castiglioni S, Fodor A, et al. Finding dose-volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2003;69(2):215-22.
44. Fellin G, Fiorino C, Rancati T, Vavassori V, Baccolini M, Bianchi C, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol*. 2009;93(2):197-202.
45. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(5):1314-21.
46. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2009;28:117.