



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS DA
INFORMAÇÃO E GESTÃO EM SAÚDE

Letícia Fröhlich

FERRAMENTA AUXILIAR NA ANÁLISE DE PROTOCOLOS
RADIOTERÁPICOS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA COM BASE EM
MODELOS RADIOBIOLÓGICOS

Porto Alegre
2024

Letícia Fröhlich

**FERRAMENTA AUXILIAR NA ANÁLISE DE PROTOCOLOS
RADIOTERÁPICOS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA COM BASE EM
MODELOS RADIOBIOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Viviane Rodrigues Botelho.

Co-Orientadores: Prof. Dra. Thatiane Alves Pianoshi Alva e Prof. Dr. Mairon Marques Santos.

Porto Alegre

2024

Catálogo na Publicação

Fröhlich, Letícia

FERRAMENTA AUXILIAR NA ANÁLISE DE PROTOCOLOS
RADIOTERÁPICOS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA COM BASE EM
MODELOS RADIOBIOLÓGICOS / Letícia Fröhlich. -- 2024.
91 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Tecnologias da Informação e Gestão em
Saúde, 2024.

Orientador(a): Prof. Dra. Viviane Rodrigues Botelho ;
coorientador(a): Prof. Dra. Thatiane Alves Pianoshi
Alva, Prof. Dr. Mairon Marques Santos.

1. TCP. 2. NTCP. 3. Radioterapia. 4. Câncer de
próstata. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Letícia Fröhlich

**FERRAMENTA AUXILIAR NA ANÁLISE DE PROTOCOLOS
RADIOTERÁPICOS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA COM BASE EM
MODELOS RADIOBIOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia da Informação e Gestão em Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Viviane Rodrigues Botelho

Co-Orientadores: Prof. Dra. Thatiane Alves Pianoshi Alva e Prof. Dr. Mairon Marques Santos

Aprovada em: 28 de novembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alexandre Bonatto

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Cláudia Libaneo

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Paulo Roberto da Fonseca Filho

Universidade Federal de Mato Grosso

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus queridos pais, Mara e Paulo, pelo apoio incondicional durante toda a minha jornada acadêmica. Pelo amor e carinho dedicados ao longo da minha vida. Sem vocês, nada seria possível.

Ao meu irmão, Lucas, por sempre estar presente e me apoiar.

Ao meu noivo, Rafael, por todo amor, carinho, apoio, dedicação, zelo e paciência desde a graduação. Você foi essencial na minha jornada acadêmica. Obrigada por todo o amor e apoio, por ser meu porto seguro em momento difíceis.

Aos meus avós, Ilse, Jandira e Antônio por sempre acreditarem em mim. Ao meu avô, Theobaldo, que se orgulharia.

Aos meus amados familiares Fröhlich e Engelmann e às famílias Malanga, Guimarães, Sfair e Beneduzzi por sempre me apoiarem e estarem presentes nos momentos mais importantes da minha vida.

Às minhas amigas Amanda, Heloísa, Luciana, Marcela, Maria Luísa, Marina, Bruna, Tamires, Fernanda e Andressa, por me encorajarem. Vocês são a família que escolhi.

À minha amada afilhada, Betina, por todo carinho e compreensão.

Aos meus professores Viviane, Thatiane e Mairon, que me acompanharam em toda a minha trajetória acadêmica. Agradeço imensamente pela confiança e por nunca desistirem de mim. Vocês foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal.

À UFCSPA pela oportunidade de me especializar.

Ao Hospital São Lucas, em especial à Física Médica Giulia Faés e ao Físico Médico Me. Rafael G. Malanga, por todo o empenho e dedicação na construção deste trabalho.

À CAPES por financiar este trabalho.

RESUMO

A maioria dos pacientes diagnosticados com algum tipo de neoplasia passam por terapias curativas, sendo a radioterapia a mais comum.. Tradicionalmente, a avaliação do planejamento radioterápico é feita por meio de histogramas dose-volume (DVH), que não consideram parâmetros biológicos dos tecidos, como radiosensibilidade e repopulação celular. Modelos matemáticos são uma alternativa eficaz, pois incorporam esses parâmetros, permitindo prever a fração de células tumorais sobreviventes e calcular a probabilidade de controle tumoral (TCP) e a probabilidade de complicações em tecidos sadios (NTCP). A TCP quantifica a eficácia do tratamento com base em fatores biológicos, enquanto a NTCP avalia o risco de complicações nos tecidos adjacentes. Assim, TCP e NTCP auxiliam na escolha de protocolos de irradiação que maximizam o controle tumoral e minimizam complicações. Este trabalho desenvolveu uma ferramenta para avaliar protocolos clínicos de tratamentos radioterápicos, com foco no câncer de próstata. Em parceria com o Hospital São Lucas/Instituto Oncoclínicas, de Porto Alegre-RS, o planejamento radioterápico de oito pacientes foi desenvolvido, com duas técnicas distintas (IMRT e VMAT) e três protocolos de irradiação (5, 20 e 35 frações). As imagens de tomografia foram extraídas do banco de dados público *The Cancer Imaging Archive (TCIA)*. As equações de TCP e NTCP foram implementadas em Python, criando-se uma interface para facilitar o uso da ferramenta. O usuário deve inserir a imagem tomográfica, o planejamento radioterápico e parâmetros físicos e biológicos para obter dados quantitativos e qualitativos de TCP e NTCP. Os resultados mostraram que complicações só ocorreram nos protocolos de 35 frações, enquanto a cabeça do fêmur não apresentou complicações em nenhum protocolo. Os melhores controles tumorais foram observados nos protocolos IMRT de 5 frações e VMAT de 35 frações. Os protocolos ideais identificados foram: IMRT 5 frações para os pacientes 2, 5 e 7; IMRT 20 frações para os pacientes 1, 4 e 6; e VMAT 20 frações para os pacientes 3 e 8. Este estudo demonstra a viabilidade da implementação prática de modelos radiobiológicos nos planejamentos radioterápicos, garantindo tratamentos mais precisos e individualizados, com maior eficácia e melhor qualidade de vida para os pacientes.

Palavras-chave: TCP, NTCP, radioterapia.

Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS): Saúde e bem-estar; Indústria, Inovação e Infraestrutura.

ABSTRACT

Most patients diagnosed with some type of neoplasm undergo curative therapies, with radiotherapy being the most common. Traditionally, the evaluation of radiotherapy planning is performed through dose-volume histograms (DVH), which do not consider biological tissue parameters such as radiosensitivity and cellular repopulation. Mathematical models are an effective alternative, as they incorporate these parameters, allowing for the prediction of the surviving fraction of tumor cells and the calculation of the probability of tumor control (TCP) and the probability of complications in healthy tissues (NTCP). TCP quantifies the effectiveness of treatment based on biological factors, while NTCP assesses the risk of complications in tissues adjacent to the tumor. Thus, TCP and NTCP help in choosing irradiation protocols that maximize tumor control and minimize complications. This study developed a tool to evaluate clinical protocols for radiotherapy treatments, focusing on prostate cancer. In partnership with Hospital São Lucas/Instituto Oncoclínicas, in Porto Alegre-RS, the radiotherapy planning of eight patients was developed using two distinct techniques (IMRT and VMAT) and three irradiation protocols (5, 20, and 35 fractions). CT images were obtained from the public database *TCIA*. The TCP and NTCP equations were implemented in Python, creating an interface to facilitate the use of the tool. The user must input the CT image, the radiotherapy plan, and physical and biological parameters to obtain quantitative and qualitative TCP and NTCP data. The results showed that complications only occurred in the 35-fraction protocols, while the femoral head showed no complications in any of the protocols. The best tumor control rates were observed in the IMRT 5-fraction and VMAT 35-fraction protocols. The ideal protocols identified were: IMRT 5 fractions for patients 2, 5, and 7; IMRT 20 fractions for patients 1, 4, and 6; and VMAT 20 fractions for patients 3 and 8. This study demonstrates the feasibility of the practical implementation of radiobiological models in radiotherapy planning, ensuring more precise and individualized treatments, with greater effectiveness and improved quality of life for patients.

Keywords: TCP, NTCP, radiotherapy.

Sustainable Development Goals (SDGs): Good Health and Well-being; Industry, Innovation and Infrastructure.

Lista de Figuras

1	Comparação do estadiamento tumoral.	16
2	Quebra da fita de DNA por ação direta e indireta.	18
3	Planejamento radioterápico de câncer de próstata.	21
4	Histograma dose-volume. O eixo Y representa a porcentagem de volume de cada órgão (tecido) e o eixo X representa a quantidade de dose, em Gy.	22
5	Curva esquemática da TCP e NTCP em função da dose.	23
6	Curva de sobrevivência - Modelo Linear Quadrático (MLQ).	25
7	Probabilidade de Complicação de Tecido Sadio (NTCP) para reto considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.	32
8	NTCP para bexiga considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.	32
9	NTCP para cabeça de fêmur considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.	33
10	Imagem representativa do órgão de risco reto que se utiliza para realizar o cálculo de volume em função no número de pixels.	35
11	<i>Slice</i> selecionado da tomografia - Paciente 1.	38
12	<i>Slice</i> selecionado planejamento radioterápico - Paciente 1.	39
13	Sobreposição Planejamento e Tomografia - Paciente 1.	40
14	Imagem planejamento radioterápico do sistema de planejamento - Hospital São Lucas.	41
15	Delimitação do órgão de risco Cabeça de Fêmur direito - Paciente 1	41
16	Recorte região de interesse - Paciente 1	42
17	<i>Interface</i> gráfica desenvolvida	42
18	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 5 frações.	45
19	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 20 frações.	45
20	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 35 frações.	46
21	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 5 frações.	46
22	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 20 frações.	46
23	Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 35 frações.	46
24	TCP próstata IMRT 5 frações - Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	48
25	TCP próstata IMRT 20 frações - Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	48
26	TCP próstata IMRT 35 frações - Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	49
27	TCP próstata VMAT 5 frações - Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	49
28	TCP próstata VMAT 20 frações- Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	49

29	TCP próstata VMAT 35 frações- Paciente 1 TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).	49
30	NTCP Bexiga IMRT 35 frações - Paciente 1.	51
31	NTCP Reto IMRT 35 frações- Paciente 1.	52
32	NTCP Bexiga VMAT 35 frações - Paciente 1.	52
33	NTCP Reto VMAT 35 frações - Paciente 1.	53
34	Histograma Dose-Volume (DVH) do protocolo IMRT 35 frações Paciente 1.	53
35	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Bexiga Paciente 1.	55
36	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Reto Paciente 1.	55
37	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Cabeça de fêmur esquerda Paciente 1.	55
38	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Cabeça de fêmur direita Paciente 1.	56
39	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Bexiga Paciente 1.	56
40	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Reto Paciente 1.	56
41	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Cabeça de fêmur esquerda Paciente 1.	57
42	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Cabeça de fêmur direita Paciente 1.	57
43	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações) - Bexiga Paciente 1.	57
44	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações) - Reto Paciente 1.	58
45	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações) - Cabeça de fêmur esquerda Paciente 1.	58
46	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações) - Cabeça de fêmur direita Paciente 1.	58
47	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.	71
48	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.	71
49	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.	71
50	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.	72

51	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	73
52	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	73
53	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	74
54	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	74
55	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	75
56	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	76
57	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	76
58	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	76
59	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	78
60	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	78
61	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	78
62	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	79
63	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	80
64	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	80
65	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	81
66	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	81
67	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	82
68	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	83
69	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	83
70	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	83

71	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Bexiga.	85
72	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações)	
	- Reto.	85
73	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Bexiga.	85
74	Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações)	
	- Reto.	86

Lista de Tabelas

1	Etapas do tratamento radioterápico do tipo Teleterapia.	20
2	Descrição dos protocolos de radioterapia do Hospital São Lucas/ Instituto Oncoclínicas.	30
3	Valores dos parâmetros de NTCP com suas respectivas referências.	31
4	Parâmetros extraídos da literatura utilizados para a construção da ferramenta e análise de resultados.	36
5	Parâmetros que variam conforme o planejamento radioterápico utilizados para a construção da ferramenta e análise de resultados.	36
6	Dados de TCP para Paciente 1: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	47
7	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 1: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	50
8	Dados de NTCP Reto para Paciente 1: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	50
9	Órgãos de risco que não apresentaram complicação - Paciente 1.	50
10	Análise de protocolo com melhor controle tumoral para Probabilidade de controle tumoral de Poisson (TCP-P) e Probabilidade de controle tumoral Logístico (TCP-L) para cada paciente.	59
11	Número de vezes em que o protocolo foi indicado com melhor TCP.	60
12	Visualização de protocolo ideal para cada paciente	61
13	Dados de TCP para Paciente 2: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	70
14	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 2: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	70
15	Dados de NTCP Reto para Paciente 2: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	70
16	Dados de TCP para Paciente 3: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	72
17	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 3: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	72
18	Dados de NTCP Reto para Paciente 3: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	73
19	Dados de TCP para Paciente 4: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	74
20	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 4: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	75
21	Dados de NTCP Reto para Paciente 4: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	75

22	Dados de TCP para Paciente 4: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	77
23	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 5: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	77
24	Dados de NTCP Reto para Paciente 5: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	77
25	Dados de TCP para Paciente 6: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	79
26	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 6: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	79
27	Dados de NTCP Reto para Paciente 6: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	80
28	Dados de TCP para Paciente 7: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	81
29	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 7: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	82
30	Dados de NTCP Reto para Paciente 7: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	82
31	Dados de TCP para Paciente 8: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	84
32	Dados de NTCP Bexiga para Paciente 8: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	84
33	Dados de NTCP Reto para Paciente 8: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA Instituto Nacional do Câncer

PSA Antígeno Prostático Específico

TCP Probabilidade de Controle Tumoral

NTCP Probabilidade de Complicação de Tecido Sadio

DVH Histograma Dose-Volume

MLQ Modelo Linear Quadrático

S Fração de Sobrevivência Celular

AL Acelerador Linear

DNA Ácido Desoxirribonucleico

TC Tomografia Computadorizada

PTV Volume Alvo de Planejamento

ZM Zaider-Minerbo

BED Eficácia Biológica Efetiva

LKB Lyman Kutcher-Berman

RSD Reparos de Danos Subletais

OAR Órgão de risco

RBE Efetividade Biológica Relativa

TPS Sistema de Planejamento de Tratamento

IMRT Radioterapia de Intensidade Modulada

3DCRT Radioterapia Conformacional Tridimensional

VMAT Arcoterapia Volumétrica Modulada

TCIA The Cancer Imaging Archive

DICOM Comunicação de Imagens Digitais em Medicina

SBRT Radioterapia Estereotáxica Corporal Ultrahipofracionada

TCP-P Probabilidade de controle tumoral de Poisson

TCP-L Probabilidade de controle tumoral Logístico

RT Radioterapia

TC Tomografia computadorizada

Sumário

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1	CÂNCER DE PRÓSTATA	16
3.2	RADIOTERAPIA	17
3.3	RADIOBIOLOGIA	18
3.4	PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO	20
3.4.1	PROTOCOLOS DE IRRADIAÇÃO	21
3.4.2	HISTOGRAMA DOSE VOLUME	21
3.5	TCP E NTCP	22
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
4.1	MODELOS MATEMÁTICOS DE TCP E NTCP	24
4.1.1	MODELOS DE TCP	24
4.1.2	MODELOS DE NTCP	27
4.2	FERRAMENTAS DE DETERMINAÇÃO DE TCP E NTCP	28
5	METODOLOGIA	30
5.1	OBTENÇÃO DE DADOS	30
5.1.1	OBTENÇÃO DAS IMAGENS TOMOGRÁFICAS	30
5.1.2	OBTENÇÃO DOS DADOS DE PLANEJAMENTO CLÍNICO	30
5.1.3	OBTENÇÃO DE PARÂMETROS RADIOBIOLÓGICOS	31
5.2	SISTEMATIZAÇÃO DA ANÁLISE DE TCP E NTCP	37
5.2.1	CARREGANDO OS ARQUIVOS NA FERRAMENTA	38
5.2.2	SOBREPOSIÇÃO DA IMAGEM TOMOGRÁFICA E PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO	38
5.2.3	CRIAÇÃO DE UMA INTERFACE GRÁFICA	42
5.3	ANÁLISE DE Probabilidade de Controle Tumoral (TCP) e NTCP PARA SELEÇÃO DO MELHOR PLANEJAMENTO	43
6	RESULTADOS	45
6.1	ANÁLISE DE TCP	47
6.2	ANÁLISE DE NTCP	49
6.3	DETERMINAÇÃO DO PROTOCOLO MAIS ADEQUADO	53
7	CONCLUSÃO	62

8	REFERÊNCIAS	64
9	APÊNDICE	70
9.1	PACIENTE 2	70
9.2	PACIENTE 3	72
9.3	PACIENTE 4	74
9.4	PACIENTE 5	77
9.5	PACIENTE 6	79
9.6	PACIENTE 7	81
9.7	PACIENTE 8	84

1 INTRODUÇÃO

O câncer pode ser definido como o crescimento desordenado e descontrolado de células durante a divisão celular e pode acometer qualquer região do corpo. Este crescimento pode ocorrer em virtude de algum fator interno, como desequilíbrio hormonal, condições imunológicas, fatores hereditários, ou por fatores externos, como a radiação ionizante, má alimentação, álcool, drogas, que podem causar a quebra do DNA e, conseqüentemente, a multiplicação de células defeituosas (Naoum and Naoum, 2016).

De acordo com Santos et al. (2023), o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e se encontra entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maior parte dos países. Depois do câncer de pele não-melanoma, o de próstata é o segundo que mais acomete homens, e representará cerca de 21% dos novos casos. A próstata é uma glândula com função secretora localizada na posição anterior do reto e possui cerca de 24 cm³. No caso de câncer, as células cancerígenas se desenvolvem mais rapidamente pela função da testosterona (Guyton and Hall, 2011).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, no Brasil, entre 2023 e 2025, serão registrados cerca de 70 mil novos casos de câncer de próstata, tornando-o o tipo de câncer mais prevalente em todas as regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul). Além disso, espera-se que o total de novos casos de câncer no período ultrapasse 700 mil Santos et al. (2023). O câncer de próstata possui maior incidência em pacientes idosos, com uma média de idade de 68 anos. Apenas 2% dos casos ocorrem em homens com menos de 50 anos. Os fatores de risco para câncer de próstata são: idade, etnia, histórico familiar, fatores hormonais, tabagismo, obesidade, genética, entre outros (SARRIS et al., 2018).

Para que haja um prolongamento da expectativa de vida de pacientes acometidos pelo câncer de próstata, o diagnóstico precoce da doença e o rápido início do tratamento são indispensáveis. O tratamento deste tipo de neoplasia pode envolver a utilização de três técnicas de tratamento: a prostatectomia, a radioterapia e a quimioterapia (Sousa et al., 2019). Atualmente, sabe-se que a radioterapia é o tratamento utilizado com mais frequência em pacientes com câncer de próstata e que os outros tipos de tratamento são mais indicados nos casos de estadiamento da doença, ou seja, a radioterapia é utilizada em ampla escala em pacientes com câncer de próstata localizado.

A Radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza a radiação ionizante para ressecar células tumorais, impedindo a proliferação destas para outras regiões do organismo a fim de evitar o câncer metastático, procurando preservar ao máximo a integridade dos tecidos sadios adjacentes. Este tipo de tratamento utiliza feixes de radiação de alta energia, os quais podem ser produzidos por radioisótopos (braquiterapia) ou por um acelerador linear Acelerador Linear (AL), mais comumente conhecido como teleterapia (Brum et al., 2020). O tratamento radioterápico para o câncer de próstata é normalmente realizado com doses diárias que variam de 1,8 a 2,0 Gy, distribuídas entre 35 a 44 frações, consecutivas,

dependendo da escolha de protocolo clínico (AMB, 2021).

No tratamento radioterápico, o controle de dose é importante, também, para a preservação do tecido sadio adjacente ao volume tumoral, pois a sobredose nos tecidos sadios pode ocasionar efeitos colaterais indesejados, como o desenvolvimento de um câncer secundário em função da radiação induzida. Além disso, o controle de dose deve ser utilizado a fim de garantir a eficácia do tratamento. Dessa forma, são estabelecidos protocolos radioterápicos que prescrevem uma uniformidade de dose no alvo de -5% a $+7\%$; tratamentos com um erro maior que o referido devem ser replanejados (International Atomic Energy Agency et al., 2004).

A avaliação do planejamento dos tratamentos é feita através do DVH. Este verifica se a dose depositada na região de tratamento está de acordo com a dose prescrita no planejamento. O DVH analisa também a dose depositada nos órgãos de risco. A sua principal limitação é que ele não leva em consideração parâmetros radiobiológicos do tecido, apenas a dose depositada em um determinado volume (Alva Sánchez and Nicolucci, 2012).

O uso de modelos matemáticos que incluem parâmetros radiobiológicos permite contabilizar aspectos específicos da dinâmica tumoral, incluindo parâmetros radiobiológicos. Esses modelos são empregados para realizar o cálculo da probabilidade de células que são destruídas em função da dose depositada no tecido, conhecida como probabilidade de controle tumoral TCP. A TCP (do inglês, *Tumor Control Probability*) pode quantificar a qualidade e eficácia do tratamento baseada em fatores de radiosensibilidade celular (Bloch, 2012). No entanto, somente a TCP pode não ser suficiente na avaliação dos protocolos radioterápicos pelo fato da radiação ionizante não interagir somente tecidos tumorais, mas também tecidos sadios, facilitando, assim, a ocorrência de efeitos indesejados nas regiões próximas à área tumoral.

No final dos anos 80, a comunidade oncológica reconheceu a importância da análise da NTCP, (do inglês, *Normal Tissue Control Probability*). A NTCP quantifica a complicação dos tecidos sadios adjacentes a região tumoral e é comum que se utilize tanto a NTCP quanto a TCP para que exista um protocolo radioterápico eficaz e que não gere malefícios em função da radiação ionizante nos tecidos sadios (Palma et al., 2019).

Apesar da importância da TCP e NTCP, a maioria dos planejamentos clínicos atuais não as levam em conta e são embasados apenas nas informações fornecidas pelo DVH. O trabalho de Hansen et al. (2022) afirma que a avaliação da dose em função do DVH não entrega 100% de confiabilidade e que o uso de métricas de dose em probabilidade, como TCP e NTCP são de grande valia. Dessa forma, o desenvolvimento de uma ferramenta que incorpore esses parâmetros será útil para auxiliar os profissionais na tomada de decisão sobre qual tratamento pode ser mais indicado para cada tipo de tumor ou perfil de paciente. Resultados da literatura demonstram que esta é uma solução promissora, embora a literatura careça de aplicações mais práticas (Chang et al., 2016; Lee and Jung, 2019).

Este estudo consiste no desenvolvimento de uma ferramenta que realize o cálculo de TCP e NTCP a partir de dados de planejamentos radioterápicos, que inclua parâmetros de entrada como radiosensibilidade do tecido, protocolos de irradiação que especifiquem a dose e o tempo de tratamento, a taxa de repopulação celular, bem como a taxa de tolerância de dose em tecido sadio. Dessa forma, foram implementados modelos de TCP e NTCP em linguagem de programação *Python*, viabilizando o desenvolvimento de uma ferramenta que servirá como auxílio na escolha da melhor técnica e protocolo para cada paciente, como uma análise individualizada.

Cabe salientar que diferentes regiões anatômicas e tipos de tumor estão relacionadas a diferentes parâmetros radiobiológicos e protocolos. Em função de o câncer de próstata ser um dos mais comuns entre os homens (Santos et al., 2023), a ferramenta desenvolvida neste trabalho abordou este tipo de câncer e tem como objetivo responder a seguinte questão de pesquisa: como os modelos de TCP e NTCP podem auxiliar na avaliação de protocolos clínicos de tratamento radioterápico do câncer de próstata?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento de uma ferramenta para auxiliar na avaliação de protocolos clínicos de tratamentos radioterápicos para câncer de próstata utilizando modelos de TCP e NTCP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os modelos matemáticos e parâmetros radiobiológicos disponíveis na literatura para a descrição da probabilidade de controle tumoral (TCP) e da probabilidade de complicação de tecidos sadios (NTCP);
2. Buscar na literatura as técnicas e protocolos mais utilizados em radioterapia em câncer de próstata;
3. Obter dados de planejamentos radioterápicos a partir de dados clínicos e analisar qual o planejamento mais indicado para cada paciente;
4. Implementar os modelos de TCP e NTCP selecionados em linguagem de programação *Python*;
5. Implementar dos protocolos e parâmetros radiobiológicos para o desenvolvimento da ferramenta.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

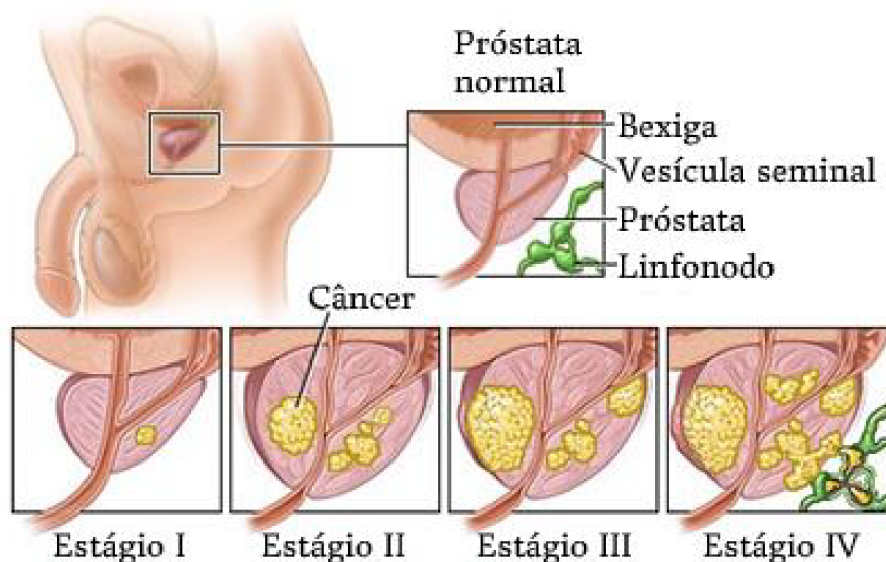
3.1 CÂNCER DE PRÓSTATA

A próstata é uma glândula exclusiva do sistema reprodutor masculino, situada abaixo da bexiga e anteriormente ao reto. Ela é responsável pela produção e secreção de um líquido que auxilia no trajeto dos espermatozoides até a fecundação (Guyton and Hall, 2011).

O câncer de próstata é caracterizado como uma doença de terceira idade e acomete homens com mais de 60 anos, em sua maioria (Krüger and Cavalcanti, 2018). O diagnóstico desta neoplasia é feito por estudo histopatológico de tecido obtido a partir de uma biópsia após constatada anomalia no toque retal ou na dosagem de Antígeno Prostático Específico (PSA).

De acordo com o Santos et al. (2023), as células prostáticas cancerígenas são comparadas com células normais de próstata no estudo histopatológico no qual se verifica a diferenciação celular: quanto mais diferenciado, mais agressivo é o tumor. As células cancerígenas possuem um grau de classificação que varia de 1 a 5, sendo o número 1 o grau menos agressivo e 5 o mais agressivo. Chimin (2020) afirma também que a classificação do tumor leva em conta o tumor primário, as características dos linfonodos e a presença ou não de metástases ao se basear na estrutura tumoral (Figura 1).

Figura 1: Comparação do estadiamento tumoral.



Fonte: (Chimin, 2020).

Para este tipo de câncer existem três opções de tratamento mais usuais e que variam de acordo com cada paciente: o estadiamento tumoral, o tamanho da próstata e a expectativa de vida. As opções de tratamento incluem a prostatectomia (cirurgia radical), a radioterapia e, em algumas situações, a quimioterapia (de Câncer, 2002). Atualmente,

a radioterapia é o tipo de tratamento mais comum no combate ao câncer de próstata (Chimin, 2020).

A radioterapia pode ser uma boa alternativa, uma vez que apresenta complicações menos agressivas como alteração gastrointestinal e cistite actínica (de Câncer, 2002; Sousa et al., 2019). Embora a prostatovesiculectomia seja considerada padrão ouro, atualmente, a radioterapia é o tratamento mais indicado para a doença, pois se trata de uma terapia não invasiva e de alta precisão. Em contraste, a cirurgia de retirada total da próstata é um procedimento mais agressivo e invasivo.

De acordo com a literatura (Sousa et al., 2019), a Radioterapia Conformada Tridimensional (3DCRT) é uma das opções terapêuticas mais utilizadas no combate ao câncer de próstata, pois este tipo de tratamento entrega uma alta taxa de dose na área neoplásica e apresenta uma boa preservação de tecido sadio (regiões adjacentes a próstata). Mais detalhes sobre os diferentes tipos de radioterapia serão discutidos no item 3.2

3.2 RADIOTERAPIA

A Radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza a radiação ionizante para ressecar células tumorais, o que impede a proliferação destas para outras regiões do organismo (metástase), e procura preservar ao máximo os níveis de toxicidades dos tecidos sadios adjacentes. As técnicas mais utilizadas estão descritas a seguir (Hatano et al., 2019; Buwenge et al., 2020):

- Radioterapia Conformacional Tridimensional (3DCRT): trata-se de um planejamento em três dimensões (3D), realizado a partir de uma imagem tomográfica. Esta técnica leva em conta o volume tumoral, o que permite maior controle em função do incremento da dose-tumor que, por sua vez, reduz a morbidade e poupa os tecidos saudáveis adjacentes. O planejamento realiza cálculos acurados, sendo possível prever a dose através de todo o volume irradiado, prezando pela conformação da homogeneidade no volume-alvo.
- Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT): é uma técnica que utiliza feixes não uniformes de fótons em 2D, sendo a distribuição de dose específica para cada paciente. A diferença crucial entre 3DCRT e IMRT se deve à conformação, sendo superior na segunda técnica. A conformidade, no cenário da radioterapia, é a capacidade de uma determinada isodose se ajustar em torno de um determinado volume-alvo.
- Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT): considerada uma técnica mais avançada que IMRT, ela realiza a entrega de dose modulada ao passo que o gantry se move, continuamente, em torno do paciente. Esta técnica possui uma precisão na entrega de dose maior que o IMRT, além de reduzir o tempo de tratamento, evitando possíveis movimentações (tanto do paciente como as involuntárias).

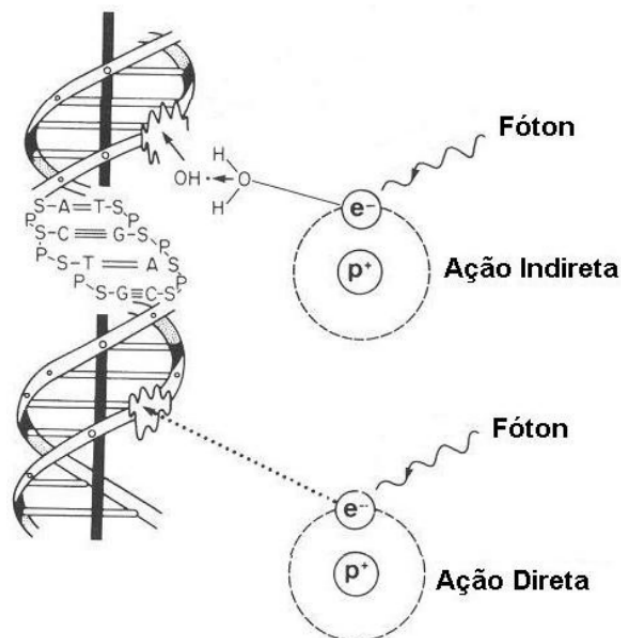
A escolha de qual tipo de modalidade dependerá do serviço, da escolha de protocolo, dos aparelhos disponíveis no setor, bem como o tipo de planejamento, grau de estadia-mento da doença, tamanho de tumor, entre outros diversos fatores (Fonseca, 2019).

3.3 RADIOBIOLOGIA

A radiobiologia tem um importante papel nos tratamentos radioterápicos, pois é ela que quantifica e sugere a dose ótima para o efeito biológico desejado. Além de investigar a relação entre a radiação e os tecidos vivos, a radiobiologia trouxe grandes contribuições para a radioterapia, como por exemplo, nuances sobre a reoxigenação tecidual ao hipofracionamento das sessões radioterápicas (Joiner and van der Kogel, 2018).

Os efeitos biológicos dependem do mecanismo de ionização da radiação, a qual pode ser dividida em ação direta e indireta. A ação direta é caracterizada pela interação da radiação com a com moléculas de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), que pode ter suas fitas quebradas; a ação indireta é causada pela quebra de moléculas de água pela ionização do meio, causando a formação de radicais livres que podem reagir com o DNA, podendo causar a quebra de ligações químicas de suas moléculas. A exemplificação do que foi descrito pode ser visualizado na Figura 2

Figura 2: Quebra da fita de DNA por ação direta e indireta.



Fonte: (Baggio et al., 2011).

A sensibilidade do tecido neoplásico está diretamente relacionada à oxigenação tumoral. Tecidos com altas taxas de oxigenação são mais sensíveis à radiação em função da ação indireta, pois tecidos não hipóxicos têm alto poder de ionização, os quais geram radi-

cais livres capazes de quebrar fitas de DNA das células tumorais, podendo levar, assim, a uma necrose da região neoplásica. Assim, entende-se que as regiões hipóxicas são aquelas que têm um menor grau de sensibilidade biológica, logo, possuem uma resposta menor à radiação incidente.

Para que a terapia tenha uma resposta biológica adequada, é necessário fracionar a dose de radiação que será incidida na região neoplásica a fim de evitar a exposição do paciente a alta toxicidade. Para alcançar o sucesso terapêutico é necessário considerar 5 aspectos denominados como os 5R's da Radioterapia (Salvajoli, 2006; Joiner and van der Kogel, 2018; Marta, 2013; Bastos et al., 2023):

- **Reparação:** refere-se ao reparo do tecido tumoral adjacente ao tumor. Células de tecidos normais possuem maior capacidade de reparo do que as de tecido tumoral pelo fato destas possuírem menor descontrole do ciclo celular e alta ativação dos checkpoints.
- **Redistribuição:** as células tumorais possuem a capacidade de se recuperar após o primeiro contato com a radiação e, por isso, entram na fase de divisão celular (multiplicação), após o reparo do DNA. No entanto, esta fase é a mais radiosensível para as células. Por este motivo, o fracionamento da dose é imprescindível para o tratamento, pois a segmentação desta prática leva a uma maior efetividade da terapia curativa ao realizar a incidência de radiação no momento de maior fragilidade das células tumorais
- **Repopulação:** é a capacidade que as células clonogênicas possuem de se proliferarem mesmo após a incidência de radiação. Exatamente por isso que as sessões de radioterapia possuem um curto intervalo de tempo, pois garantem que a área tumoral não aumente significativamente de uma sessão para outra
- **Reoxigenação:** é estimado que os tumores possuem um número de células hipóxicas (com baixos níveis de oxigênio) maior que os tecidos sadios. As células hipóxicas são menos radiosensíveis, logo, possuem um maior poder de reparo e repopulação tumoral. Dessa forma, o fracionamento auxilia na indução da morte das células radiosensíveis e ao mesmo tempo, o reparo dos vasos sanguíneos é iniciado por ser um tecido de resposta lenta. Com o reparo dos vasos sanguíneos, as células hipóxicas passam a ter uma maior oxigenação e, conseqüentemente, se tornam mais radiosensíveis
- **Radiossensibilidade:** refere-se à sensibilidade que cada tecido apresenta em resposta a incidência de radiação. Tecidos como hemapoietico e sistema reprodutor são mais sensíveis que o ósseo ou o nervoso, por exemplo. Fatores como repopulação celular e índice de reoxigenação podem influenciar a radiossensibilidade dos tecidos, tornando-os mais ou menos suscetíveis aos efeitos da radiação.

3.4 PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO

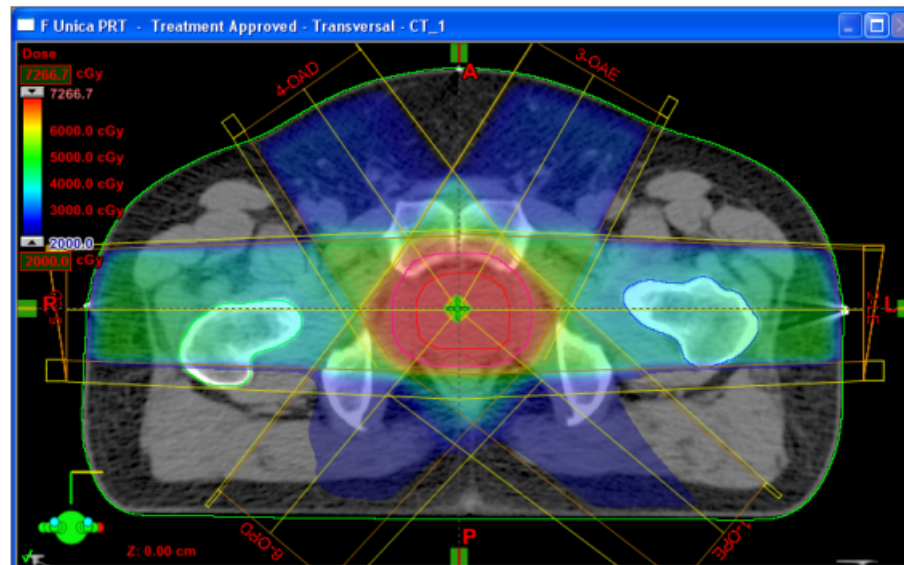
O planejamento radioterápico é realizado com a finalidade de definir a área que será tratada, assim como a dose de radiação, o número de frações, os tamanhos de campo, o número de campos de incidência, qual o melhor tratamento (descrito em 3.2). Para cada paciente existe um plano diferente e específico. O planejamento é desenvolvido com o objetivo de maximizar a eficácia do tratamento e para isto é necessária a execução de algumas etapas. A Tabela 1 descreve cada uma das etapas do planejamento radioterápico e a sua sequência de execução (The Royal College of Radiologists, 2019; Scaff, 1997)

Tabela 1: Etapas do tratamento radioterápico do tipo Teleterapia.

Etapas do tratamento	Descrição das etapas
1 ^a) Tomografia da região de tratamento	Tomografia computadorizada (TC) da região de interesse a fim de realizar o planejamento radioterápico . Exemplo: tomografia de pelve para tratamento de câncer de próstata.
2 ^a) Dosimetria da região a ser tratada	A partir da TC é realizada a delimitação dos órgãos de risco e da região tumoral pela dosimetrista.
3 ^a) Planejamento radioterápico	Após a indicação dos órgãos de risco e região tumoral, a TC é encaminhada para o setor da Física Médica que realizará o planejamento radioterápico, considerando o tamanho do tumor, o tipo do tumor, tamanho da próstata, grau de estadiamento do câncer, dose de radiação prescrita pela médica radioterapeuta e número de frações (quantidade de dias que serão realizados os tratamentos).
4 ^a) Tratamento	Após a realização das 3 etapas, o paciente é submetido a radioterapia (teleterapia).

A Figura 3 ilustra uma tomografia de pelve em corte transversal onde é possível analisar os órgãos de risco, como: bexiga, canal anal e cabeça de fêmur. Ela evidencia a incidência dos campos de irradiação (planejamento radioterápico), que são calculados e propostos pelo Físico Médico e exemplifica as etapas 1, 2 e 3 da Tabela 1. Nesta imagem é possível analisar também o PTV (do inglês, *Planning Tumor Volume*) que é a área tratada. Esta região (delimitada pela cor rosa) engloba a próstata e leva em conta mais uma margem de erro que é considerada para a realização do tratamento. É possível observar também o gradiente de dose na região do Volume Alvo de Planejamento (PTV).

Figura 3: Planejamento radioterápico de câncer de próstata.



Fonte: (Suguikawa, 2015).

3.4.1 PROTOCOLOS DE IRRADIAÇÃO

Os protocolos de irradiação são fundamentais para que a dose de radiação necessária seja entregue na região tumoral e afete o mínimo possível os tecidos sadios adjacentes. Existem variados tipos de protocolos radioterápicos, como (Fonseca, 2019; Palhares et al., 2021; Katayama et al., 2014; Dearnaley et al., 2016; The Royal College of Radiologists, 2019):

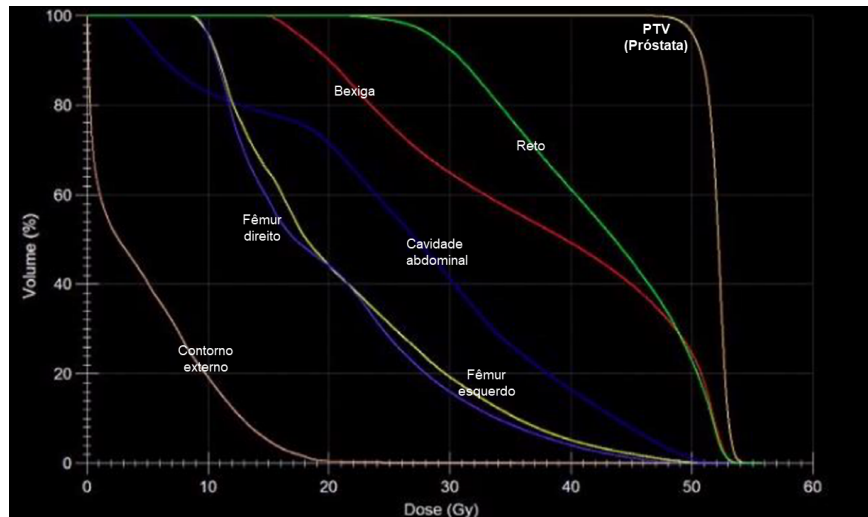
- Protocolo convencional: utiliza doses por fração em uma faixa de 1,8 - 2 Gy. O total final de dose administrada no paciente irá depender do AL e do sistema de planejamento disponível no setor. Um exemplo é a utilização do fracionamento convencional com 80 Gy de total de dose que é sugerida a utilização de IMRT, pelo fato da dose ser mais conformada.
- Protocolo de hipofracionamento: utiliza doses por fração acima de 2,5 Gy. Para este protocolo é recomendada a utilização de IMRT (ou VMAT) com a verificação de IGRT com uma dose de 74 - 78 Gy que varia de 37 - 39 frações em 7,5 semanas ou 60 Gy em 20 frações por cerca de 4 semanas.
- Protocolo Pós-Operatório: 66 Gy de dose divididos em 33 frações por cerca de 6,5 semanas ou 52,5 Gy em 20 frações por 4 semanas.

3.4.2 HISTOGRAMA DOSE VOLUME

Para analisar se o planejamento radioterápico está de acordo com os protocolos de irradiação é necessário analisar a dose entregue na região que será tratada. Um exemplo do que foi mencionado anteriormente é considerar pelo menos 98% de dose chegando em

100% do volume tumoral. Para isto, calcula-se o histograma dose-volume (do inglês, *Dose Histogram Volume*). O DVH irá retornar, a partir do software de planejamento, a dose que cada tecido irá receber, seja ele tumoral ou sadio. A exemplificação de um DVH pode ser visualizada na Figura 4 (Alva Sánchez and Nicolucci, 2012).

Figura 4: Histograma dose-volume. O eixo Y representa a porcentagem de volume de cada órgão (tecido) e o eixo X representa a quantidade de dose, em Gy.



Fonte: Adaptado de (Suguikawa, 2015).

O DVH pode ser analisado a partir da porcentagem de volume irradiado em função da dose incidida no tecido. A partir da Figura 4 se pode observar a dose que cada tecido receberá no tratamento. Observa-se que as linhas azul e amarela (cabeça de fêmur direita e esquerda), por exemplo, podem receber em 100% do volume uma dose máxima de cerca de 15 Gy, sendo a máxima 54 Gy. Já a região de PTV, área de irradiação da próstata, que precisa do máximo de dose, receberá os 54 Gy necessários em cerca de 97% do volume tumoral. O objetivo do DVH, portanto, é analisar a dose em cada tecido e avaliar a qualidade do tratamento.

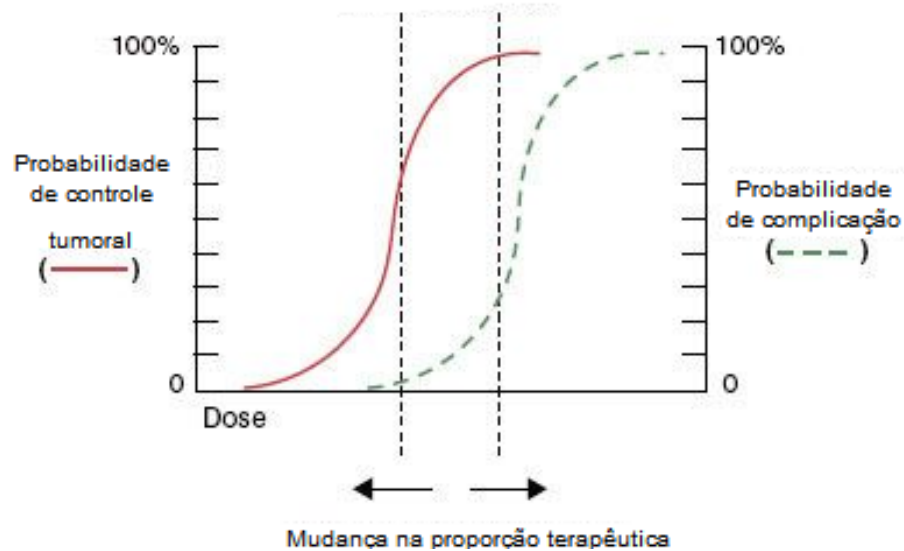
3.5 TCP E NTCP

A Probabilidade de Controle Tumoral, (TCP, do termo em inglês *Tumor Control Probability*), tem como finalidade quantificar o sucesso de erradicação do tecido tumoral. A TCP pode ser utilizada como critério de auxílio durante o planejamento, assim como para técnicas radioterápicas (Alva Sánchez and Nicolucci, 2012; Bloch, 2012). A Probabilidade de Complicação de Tecido Sadio, (NTCP, do inglês *Normal Tissue Complication Probability*), quantifica a complicação do tecido normal (sadio) em tratamentos radioterápicos (Chimin, 2020; Palma et al., 2019).

A TCP e NTCP demonstram a dose de radiação necessária para erradicar o tecido tumoral e reduzir ao máximo a probabilidade de complicação tardia no tecido sadio. A Figura 5 exemplifica melhor a definição e evidencia que existe uma dose na qual a

probabilidade de se controlar o tumor é muito maior que a probabilidade de gerar um dano no tecido sadio (Bloch, 2012).

Figura 5: Curva esquemática da TCP e NTCP em função da dose.



Fonte: Adaptado de (Suguikawa, 2015).

Para analisar a resposta biológica de um tratamento radioterápico (TCP e NTCP), é necessário determinar, por exemplo, a fração de sobrevivência celular, a dose por fração, as taxas de clonogênese e a dose de tolerância de cada tecido. Apesar de estes modelos matemáticos serem uma excelente ferramenta no cálculo da resposta biológica a tratamentos radioterápicos, atualmente, o ambiente clínico não considera os parâmetros radiobiológicos à resposta de dose, somente os aspectos físicos, ou seja, avalia-se somente o DVH.

A literatura disponibiliza vários modelos matemáticos de TCP e NTCP que serão objetos de estudo deste projeto e serão discutidos na revisão bibliográfica, (seção 4.1). Nesta sessão será abordado também a NTCP, que é a resposta da probabilidade de complicação de tecido sadio, que também pode utilizar critérios radiobiológicos para o seu cálculo.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Realizou-se uma busca bibliográfica para obter um conjunto de artigos necessários para a realização deste trabalho. Para isto, buscou-se nas bases de dados: *BiomedCentral*, *Tandfonline*, *Sciencedirect*, *PubMed* e *IEEE*, englobando o período de 2018 a 2023. Utilizou-se como *strings* de busca: "*TCP OR NTCP OR tumor control probability*" OR "*normal tissue complication probability*"; "*radiotherapy OR radiotherapeutic*"; "*model OR modeling*"; "*mathematical*". Todos os termos citados acima foram conectados a um operador *booleano* "AND", o qual tinha como objetivo incluir na busca artigos que contivessem todos os termos descritos na *string*.

4.1 MODELOS MATEMÁTICOS DE TCP E NTCP

Com o intuito de identificar e estudar os modelos de TCP e NTCP disponíveis na literatura foi realizada uma busca bibliográfica deste modelos, com um total de 24 artigos selecionados e analisados. A seguir, serão apresentados os modelos de TCP e NTCP da literatura com potencial de aplicação neste trabalho.

4.1.1 MODELOS DE TCP

De um modo geral, os artigos avaliados utilizam o modelo de Poisson (derivado da estatística poissoniana) ou o modelo de Zaider-Minerbo (ZM), ambos utilizando frequentemente o Modelo Linear Quadrático MLQ para descrever a Fração de Sobrevivência Celular Fração de Sobrevivência Celular (S). Existem ainda trabalhos que apresentaram modelos do tipo Logístico e de Markov, além de variantes do modelo de Zaider-Minerbo.

Embora os modelos existentes na literatura sejam potenciais ferramentas para a análise do controle tumoral, alguns possuem limitação em função do tipo de tratamento utilizado, como no artigo de Ponce Bobadilla et al. (2018), em que seu modelo de TCP, inspirado em ZM, mostra que a TCP é superestimada quando aplicada para dano subletal alto (refere-se a alta ocorrência de ação indireta da radiação). Já Austin et al. (2017) mostra que a NTCP utilizada por eles só funciona de maneira satisfatória para casos com tumores mais agressivos. A exemplo, para casos superficiais de cordoma de base craniana, o modelo não se ajusta da forma esperada.

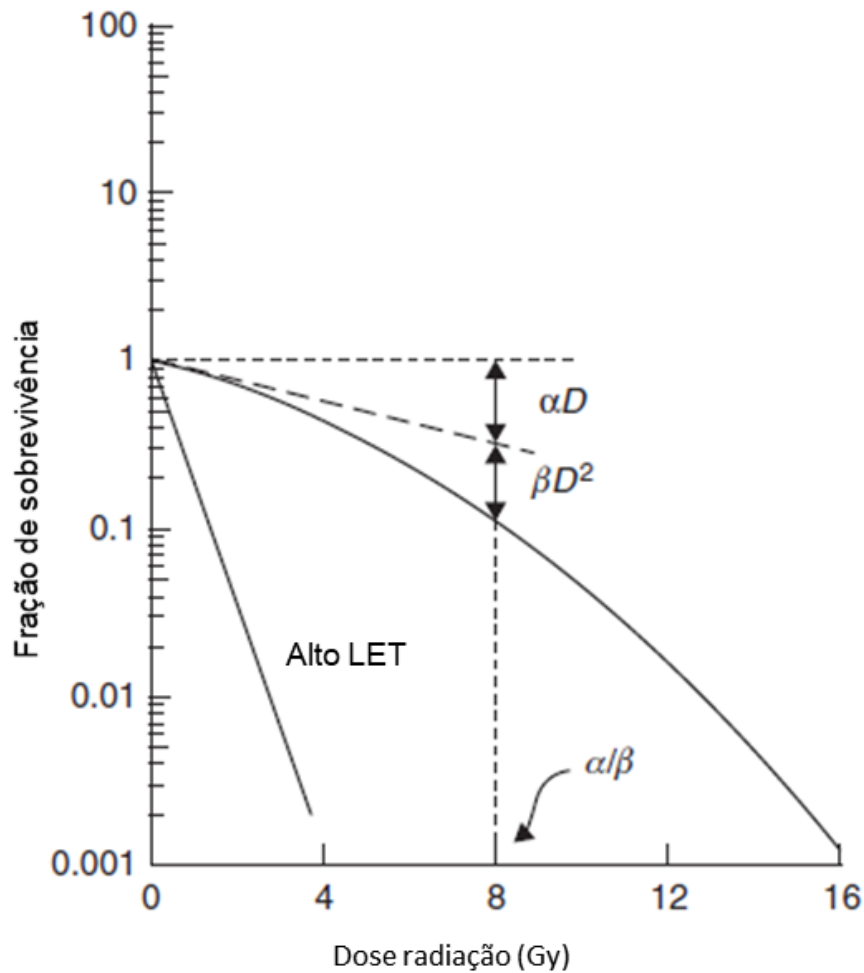
Após análise dos artigos, foi possível perceber que cerca de 43% dos modelos de TCP avaliados utilizaram como base matemática a fração de sobrevivência descrita pelo MLQ. Este modelo foi proposto em 1970 (McMahon, 2018) e é amplamente utilizado para quantificar a fração de sobrevivência celular no tecido tumoral e se refere à quebra simples (α) e dupla (β) da fita de DNA (Joiner and van der Kogel, 2018). O ajuste teórico da curva de sobrevivência permite que se obtenha uma curva exponencial que é dada pela equação:

$$S = e^{(-\alpha D - \beta D^2)}, \quad (1)$$

em que S é a fração de células que sobrevivem à dose D de radiação e (α) e (β) são os parâmetros de radiosensibilidade do tecido .

De acordo com Salvajoli (2006), taxas de doses maiores estão relacionadas a eventos de quebra dupla (β) da fita de DNA. Neste limiar, o termo quadrático da fórmula da sobrevivência celular é o que predomina, como pode ser observado pela Figura 6. É possível observar o comportamento linear do parâmetro α e quadrático do parâmetro β .

Figura 6: Curva de sobrevivência - MLQ.



Fonte: Adaptado de (Joiner and van der Kogel, 2018).

É importante ressaltar que ao MLQ pode ser acrescentado um termo relacionado à repopulação celular. A equação 1, sem repopulação, pode ser descrita de outra forma se considerarmos parâmetros de tempo e resposta biológica, como mostra a equação 2:

$$S = e^{(-nd(\alpha+\beta d)+bT)}, \quad (2)$$

onde n é o número de frações, d é a dose por fração, T é o tempo de tratamento e b a taxa de proliferação celular.

A TCP pode ser descrita em função de variados modelos matemáticos. Em alguns artigos foram citados ainda modelos que não são encontrados com muita frequência na literatura, como: regressão logarítmica, Markov e Marsden. O modelo de regressão logarítmica associa a Eficácia Biológica Efetiva (BED) derivada da dose e considera o diâmetro máximo do tumor no seu cálculo de TCP. Já Markov utiliza um modelo de volume fracionário para o tumor e associa ao gradiente de dose-resposta (γ). Por fim, o modelo de Marsden analisa a densidade clonogênica, além de relacionar ao tempo total de tratamento e o gradiente de dose-resposta (γ).

Dos artigos relacionados a TCP que foram analisados, nove utilizaram o MLQ+Poisson, um utilizou a Regressão Logística, dois se basearam no MLQ+Zaider-Minerbo, cinco no MLQ+Modelo Logístico, um no MLQ+Poisson+Modelo Logístico, um no 3D-Gama+Modelo Logístico, um no MLQ+Markov e um no MLQ+Marsden. Ressalta-se que dos vinte e quatro artigos analisados, vinte e um falam sobre a TCP, os demais relatam apenas sobre a NTCP de Lyman Kutcher-Berman (LKB). Os modelos de Poisson e Logístico serão descritos nos subitens a seguir. O modelo de Zaider Minerbo não foi considerado para avaliação neste trabalho pois é um modelo que considera a dinâmica da reprodução celular, o que desviava do escopo deste estudo.

4.1.1.1 TCP DE POISSON (TCP-P)

A distribuição de Poisson descreve a Teoria-Alvo, a qual relaciona o dano de DNA a uma partícula carregada. Assim, o modelo de Poisson associa o número de acertos nos alvos, ou seja, a probabilidade de uma partícula não interagir com o DNA e, consequentemente, as células tumorais sobreviverem. Utiliza-se a estatística de Poisson neste caso pelo fato da probabilidade de se gerar dano em uma região específica do DNA ser extremamente pequena. Dessa forma, a probabilidade de sobrevivência celular, ou seja, de nenhuma quebra de DNA ocorrer (P_0), pode ser descrita por (Chimin, 2020):

$$P_0 = e^{-\frac{D}{D_m}}, \quad (3)$$

sendo D a dose e D_m a dose mínima para que o alvo seja inativado.

O MLQ, o qual é descrito em função do modelo de Poisson, analisa o efeito da radiação em um determinado tecido biológico a partir da fração de sobrevivência celular, utilizando os parâmetros α e β a fim de avaliar a probabilidade de dano letal por meio de duas interações distintas (Ballhausen and Belka, 2017).

$$TCP_P = e^{-S(T) \cdot e^{\lambda T} \cdot N}, \quad (4)$$

sendo S a fração de sobrevivência celular, λ a taxa efetiva (taxa de proliferação celular (b) - taxa de células que morrem por indução espontânea (d)), T_c a clonogênese ao final do tratamento e N o número inicial de células.

O trabalho de Royce et al. (2021) utiliza o modelo de Poisson em sua revisão sistemática com o objetivo de caracterizar a TCP para câncer de próstata tratado com Radioterapia Estereotáxica Corporal Ultrahipofracionada (SBRT). Os autores afirmam que esta TCP-P retornou valores excelentes de controle tumoral.

4.1.1.2 TCP LOGÍSTICA (TCP-L)

O modelo logístico é fundamentado no ideal de população de que quanto maior a população, maior a taxa de crescimento. Este modelo considera que não existe a possibilidade de um crescimento infinito, logo, o desenvolvimento populacional tende a reduzir com o passar do tempo, estabilizando a quantidade de indivíduos. Ao associar o modelo logístico a um gradiente de dose-resposta e a fração de sobrevivência celular, foi possível criar a TCP-L, a qual utiliza valores específicos de erradicação de volume tumoral e dose, conforme a equação 5

$$TCP_L = \frac{0.95}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{D}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (5)$$

sendo TD_{50} a dose necessária para erradicar pelo menos 50% do volume tumoral, 0.95 é o fator que representa o controle máximo que a TCP-L poderá alcançar, D a dose, γ_{50} o gradiente de dose-resposta (possui um valor fixo para cada protocolo de tratamento). Este parâmetro é o mesmo gradiente de dose-resposta da figura 5 quando se fixa a TD_{50} . Vale destacar que o fator 0.95 não é aplicado em todas as equações de TCP-L; dependendo do autor, esse valor pode variar até 1, ou seja, 100% de controle.

Jeong et al. (2017) evidencia que um modelo matemático pode ser utilizado para compreender quantitativamente a dinâmica celular tumoral durante a RT e prever a TCP local em função da dose e das frações de tratamento. O modelo proposto no trabalho de Jeong et al. (2017) é capaz de prever com precisão as diferentes respostas de tratamento para variados tipos de protocolos radioterápicos.

4.1.2 MODELOS DE NTCP

Durante a análise da NTCP, observou-se que foi utilizado apenas um modelo, o Lyman-Kutcher-Berman (LKB), e variações dele. O primeiro modelo foi proposto por A. Dritschilo seguido por John Lyman e G. Kutcher e C. Burman. O mais utilizado hoje é o de LKB (Chimin, 2020; Palma et al., 2019). O modelo de LKB utiliza como base a função

sigmóide (proveniente do modelo de Lyman) e o método do volume efetivo, de Kutcher-Berman. Este modelo (LKB) segue um padrão de dose uniforme no órgão com um risco de complicação de 50%, isto é, 50% das células do tecido perdem a sua função (morte celular). Como dito anteriormente, a NTCP de LKB trabalha com uma complicação de até 50% do tecido sadio, ou seja, esta porcentagem pode acarretar qualquer tipo de dano, podendo ele gerar variados níveis de efeitos colaterais, do mais baixo nível (ressecção do tecido sadio) ao mais alto (necrose de tecido sadio). A equação é dada por (Lyman, 1985; Burman et al., 1991)

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^p e^{-(x^2/2)} dx \quad (6)$$

sendo

$$p = \frac{D - TD_{50(v)}}{m \cdot TD_{50(v)}} \quad (7)$$

onde D é a dose uniforme que irradia o órgão, v é o volume do órgão de risco que irá receber uma determinada dose D de radiação, m é o parâmetro específico para cada órgão (representa o gradiente da curva dose-resposta, que relaciona a probabilidade de complicação a dose de radiação administrada) e TD_{50} a dose de tolerância do órgão com um risco de 50% de complicação causada por uma irradiação no volume v .

TD_{50} pode ser calculado pela seguinte equação:

$$TD_{50(v)} = \frac{TD_{50(1)}}{v^{n_v}} \quad (8)$$

sendo $TD_{50(1)}$ a dose total uniforme que tem a capacidade de produzir uma NTCP (complicação) de 50% se todo o órgão for irradiado e n_v o parâmetro que define a dependência de volume à radiação; quanto maior o valor de n_v menor é a relação de dependência de volume irradiado para NTCP (menor complicação), e quanto menor o valor de n_v maior será a dependência de volume irradiado para NTCP (maior complicação).

4.2 FERRAMENTAS DE DETERMINAÇÃO DE TCP E NTCP

Como parte da revisão bibliográfica, buscou-se investigar a aplicabilidade de modelos de TCP e NTCP no âmbito clínico, mais precisamente nos planejamentos radioterápicos. Na busca, encontrou-se dois artigos que relatam a importância da análise da TCP e NTCP na avaliação do planejamento radioterápico e propuseram a implementação de um *software* que pudesse ser utilizado na pesquisa de novos modelos matemáticos bem como uma ferramenta de auxílio na clínica. Os *softwares* encontrados foram: *RADBIOMOD* (West and Aznar, 2015) e *DREAP* (Wilkins et al., 2019).

O primeiro estudo apresenta a criação de uma ferramenta com modelagem que utiliza as TCP's de Poisson e NTCP de LKB a fim de avaliar o plano radioterápico. Esta é uma ferramenta mais simples, quando comparada a DREAP, pois ela importa dados do

Microsoft Excel na linguagem de programação VBA (Visual Basic for Applications) e retorna para o usuário apenas os cálculos de TCP e NTCP, por exemplo. Dessa forma, esta ferramenta pode ser considerada uma calculadora de modelos biológicos.

O segundo trabalho, o qual se baseou no primeiro (RADBIOMOD), oferece modelos de fração de sobrevivência celular, bem como a Efetividade Biológica Relativa (RBE) - dano biológico causado em função de uma dose -, TCP e NTCP. O programa, que foi implementado na linguagem de programação Matlab, retorna para o usuário três opções de plano de tratamento com os seus respectivos cálculos de RBE, TCP e NTCP. Os autores afirmam que este software pode ser utilizado na área da pesquisa a fim de ajudar no desenvolvimento de uma nova ferramenta mecanicista de cálculo biológico além da possibilidade de utilização na clínica para verificação da qualidade de tratamento.

5 METODOLOGIA

5.1 OBTENÇÃO DE DADOS

Para a realização deste estudo, foi essencial a obtenção de dados clínicos a fim de garantir a validade dos resultados. Em colaboração com o Hospital São Lucas da PUC-RS, do Instituto Oncoclínicas, que é o maior grupo da América Latina dedicado ao tratamento do câncer, foram adquiridos os protocolos de irradiação para câncer de próstata e os dados relacionados à distribuição de dose de um planejamento radioterápico. Adicionalmente, foram utilizadas imagens tomográficas para a execução do planejamento radioterápico. A descrição detalhada é apresentada nos itens subsequentes.

5.1.1 OBTENÇÃO DAS IMAGENS TOMOGRÁFICAS

Primeiramente foi realizada a extração de imagens tomográficas de 8 pacientes com câncer de próstata do *TCIA* (can, 2024), os quais foram escolhidos aleatoriamente. O *TCIA* é um banco de dados americano que fornece imagens relacionadas a câncer em um banco de dados público e gratuito. Os dados são categorizados por tipo de câncer e tipo de imagem. Ressalta-se que o formato primário das imagens radiológicas é o padrão Comunicação de Imagens Digitais em Medicina (DICOM).

5.1.2 OBTENÇÃO DOS DADOS DE PLANEJAMENTO CLÍNICO

As imagens tomográficas selecionadas foram encaminhadas para o Hospital São Lucas da PUCRS/Oncoclínicas, analisadas e entregues ao dosimetrista responsável a fim de contornar os órgãos de risco e posteriormente, pelo médico oncologista a fim de delinear a região a ser tratada. Em seguida, a equipe de Física Médica responsável fez uso de 3 protocolos de fracionamento e 2 técnicas de tratamento para cada um dos pacientes. O sistema de planejamento utilizado foi o Eclipse versão 16. Os protocolos e técnicas estão descritos na tabela 2:

Tabela 2: Descrição dos protocolos de radioterapia do Hospital São Lucas/ Instituto Oncoclínicas.

Estudo	Técnica	Protocolo de fracionamento
1	IMRT	5 frações de 7.25 Gy
2	IMRT	20 frações de 3 Gy
3	IMRT	35 frações de 2 Gy
4	VMAT	5 frações de 7.25 Gy
5	VMAT	20 frações de 3 Gy
6	VMAT	35 frações de 2 Gy

5.1.3 OBTENÇÃO DE PARÂMETROS RADIOBIOLÓGICOS

Como citado na seção 4.1, para aplicar as equações de TCP (4) e (5) e NTCP (6) é necessária a obtenção de parâmetros, como: dose por fração (Gy), tempo de tratamento (dias), número de frações, tempo de duplicação celular (dias), tempo para o início da repopulação celular (dias), coeficientes alpha e beta, parâmetro gama, volume do órgão irradiado, dose de tolerância de cada órgão e a dependência de volume à radiação. Os parâmetros dose por fração, tempo de tratamento, número de frações e volume de órgão irradiado variam conforme o planejamento radioterápico, sendo obtidos diretamente da prática clínica. Por outro lado, o tempo de duplicação celular, tempo para início de tratamento, parâmetros alpha e beta, dose de tolerância de cada órgão, dependência de volume e parâmetro gama são extraídos da literatura. Para tal, realizou-se um levantamento com o intuito de se obter valores usuais destes parâmetros na literatura.

5.1.3.1 Parâmetros radiobiológicos para o modelo de NTCP

Foram selecionados 21 artigos que apresentavam parâmetros de NTCP para a cabeça do fêmur, reto e bexiga, cobrindo o período de 1985 a 2023; artigos que não apresentavam valores para os parâmetros de NTCP foram descartados. Após análise, selecionou-se somente os artigos publicados após 2010, assim, 10 artigos foram filtrados para reto, 6 para bexiga e 2 para a cabeça do fêmur. As referências de cada um dos artigos selecionados, bem como os parâmetros indicados em cada um deles é possível observar na tabela 3.

Tabela 3: Valores dos parâmetros de NTCP com suas respectivas referências.

Referência	Órgão	n	m	TD50 (Gy)
Sánchez-Nieto et al. (2019)	Reto	0,09	0,13	76,9
Liu et al. (2010)	Reto	0,068	0,14	81
Mesbahi et al. (2019)	Reto	0,12	0,15	80
Gloi (2023)	Reto	0,085	0,27	97,7
Tucker et al. (2010)	Reto	0,077	0,146	79,1
Fortes (2020)	Reto	0,18	0,16	68,9
King and Renedo (2019)	Reto	0,13	0,15	68,5
Scobioala et al. (2019)	Reto	0,06	0,15	80
Zhang et al. (2022)	Reto	0,12	0,15	80
Mesbahi et al. (2019); Gloi (2023); Zhang et al. (2022)	Bexiga	0,5	0,11	80
Mavroidis et al. (2018)	Bexiga	0,50	0,45	95
Fortes (2020)	Bexiga	0,5	0,11	80
Scobioala et al. (2019)	Bexiga	0,13	0,11	62
Mesbahi et al. (2019)	C. Fêmur	0,25	0,12	56
Gloi (2023)	C. Fêmur	0,25	0,12	65

Com as referências estabelecidas, observou-se uma variação significativa nos parâmetros obtidos de cada uma delas. Em razão dessas diferenças, procedeu-se à análise do impacto de cada conjunto de parâmetros. Essa análise envolveu a variação da dose extrapolada de 1 a 100 Gy, com um volume fixo, de 20% do órgão irradiado, uniforme, para todos os estudos, para fins de análise de comportamento dos parâmetros para cada conjunto de dados. Os resultados foram representados em um gráfico, facilitando a determinação da faixa ideal de valores para cada parâmetro, conforme ilustrado nas figuras 7, 8 e 9.

Figura 7: NTCP para reto considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.

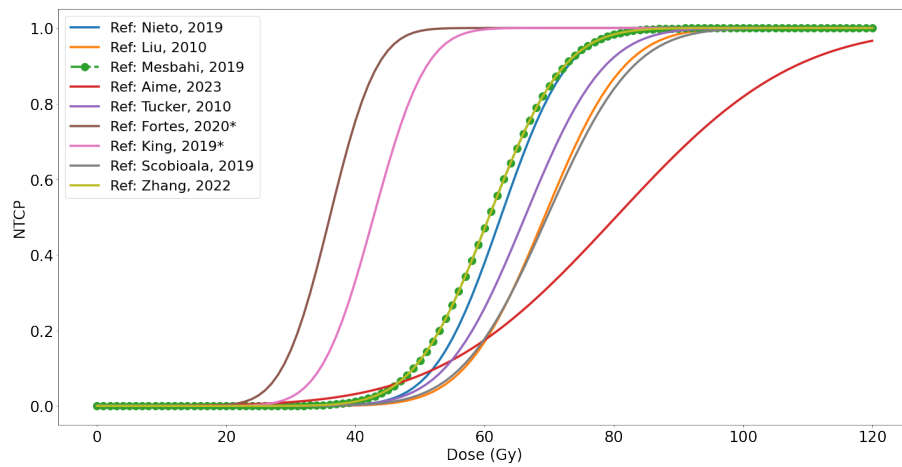


Figura 8: NTCP para bexiga considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.

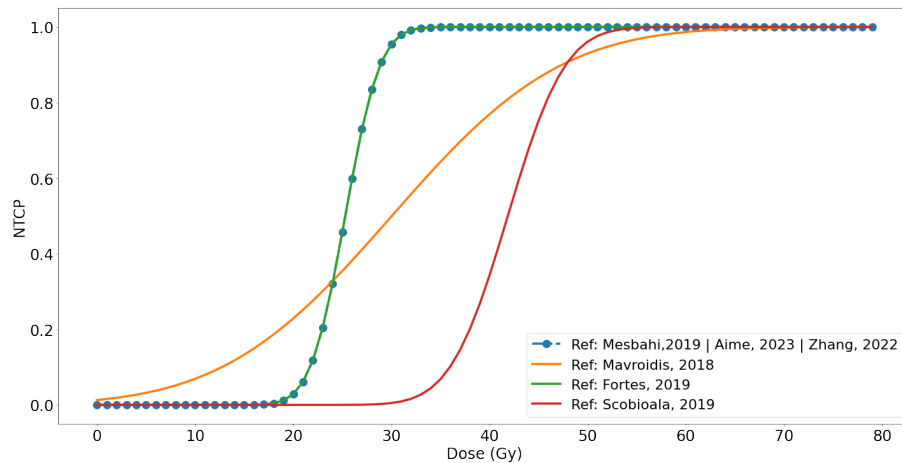
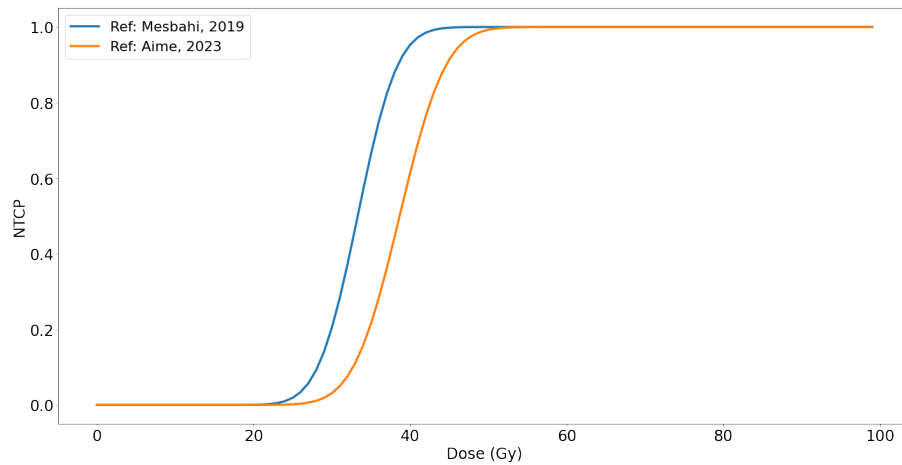


Figura 9: NTCP para cabeça de fêmur considerando o conjunto de parâmetros da tabela 3.



Pelas figuras 8, 7 e 9, pode-se perceber que os modelos de NTCP gerados por cada conjunto de parâmetros são significativamente distintos. Por exemplo, na figura 8, é possível observar que para Fortes (2020) existe uma complicação de 0,4 para uma dose inferior a 40 Gy, já para Scobioala et al. (2019) é necessária uma dose próxima a 70 Gy para gerar o mesmo efeito, evidenciando que para se ter uma complicação significativa é necessário uma dose maior na região de interesse. Assim, para dar sequência ao estudo, foram selecionados os modelos mais extremos e um intermediário para cada órgão com o intuito de fornecer ao usuário um intervalo de NTCP para cada caso.

Para o reto, foram selecionadas as curvas mais extremas, Fortes (2020) (cor marrom) e Scobioala et al. (2019) (cor cinza), além daquela que demonstrava maior desvio em relação ao padrão habitual, Gloi (2023) (cor vermelha). No caso da bexiga, todas as curvas foram incluídas na análise, dado que três referências distintas forneceram os mesmos valores de parâmetros. Por último, para a cabeça do fêmur, foram examinadas as duas referências mais recentes identificadas na literatura.

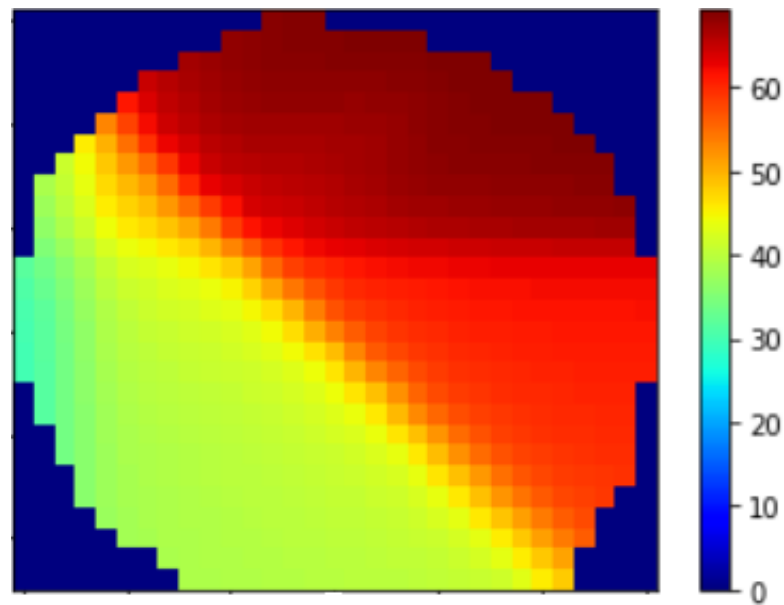
O parâmetro de volume (v) foi determinado dentro do escopo da ferramenta, combinando um *slice* da tomografia com o planejamento. É importante ressaltar que essa abordagem se trata de uma aproximação pois, embora o volume envolva três dimensões (altura, largura e profundidade), neste caso, consideramos apenas um *slice*, reduzido a duas dimensões (altura e largura). Para verificar se essa aproximação seria adequada para a avaliação do volume do órgão de interesse, foi realizado um processo de equivalência, o qual foi conduzido da seguinte maneira: primeiramente, delineou-se o órgão de risco (por exemplo, a cabeça do fêmur) em cada *slice*; em seguida, foram contabilizados o número total de pixels na imagem e os pixels que correspondiam ao contorno do órgão em cada fatia, sendo todos esses dados organizados em uma tabela. Após desenhar o contorno em todos os *slices*, calculou-se o percentual de pixels do órgão em relação ao total de pixels da imagem, levando em conta todos os *slices*, resultando em uma estimativa do volume irradiado do órgão em questão. Essa abordagem permitiu uma estimativa aproximada do

volume irradiado com base nos dados disponíveis, proporcionando um método de equivalência volumétrica.

A determinação do volume aproximado com base em um único *slice* foi conduzida da seguinte forma: selecionou-se um único slice do órgão, aquele com a maior concentração de dose, e calculou-se a proporção de pixels correspondentes a esse órgão em relação ao total da imagem. Este método demonstrou uma equivalência de volume ao comparar os dados obtidos com os cálculos de volume anteriormente descritos, confirmando a similaridade dos resultados de NTCP.

Ressalta-se que o volume adquirido varia de acordo com a dose do planejamento radioterápico, por exemplo: o volume do reto irradiado com 68,9 Gy foi de 3,59% (figura 10), isto significa que apenas uma pequena parte desta região foi irradiada com esta dose ou mais. Para diferentes valores de TD_{50} foi obtido um valor diferente de volume. Como descrito na seção 4.1.2, o TD_{50} na equação de NTCP é a dose de tolerância uniforme do órgão de risco com uma probabilidade de 50% de complicação, ou seja, existe um limiar de dose para que ocorra a complicação de tecido sadio. Ao analisar a figura 10, que demonstra a distribuição de dose no reto, observa-se pela barra de cores que o valor máximo de dose que atinge o órgão de risco é de aproximadamente 70 Gy. Isto é, se analisarmos a TD_{50} com valores abaixo da dose de distribuição, ocorrerá um certo nível de complicação, pois quanto menor o valor de TD_{50} , maior é o volume irradiado e, conseqüentemente, maior será a complicação nesta região. A figura 10 possui 696 pixels no total, 25 pixels com dose igual ou acima de 68,9 Gy, representando um volume de 3,59% para uma TD_{50} maior ou igual a 68,9 Gy, ao passo que para uma TD_{50} maior ou igual a 80 Gy este valor é zero, pois a máxima dose encontrada na região é de cerca de 70 Gy, como se pode observar pela barra de cores da figura 10, a qual mostra uma variação na distribuição de dose de aproximadamente 30 a 70 Gy na região de interesse. Este volume é calculado e inserido de forma automática na equação para a avaliação do cálculo.

Figura 10: Imagem representativa do órgão de risco reto que se utiliza para realizar o cálculo de volume em função no número de pixels.



5.1.3.2 TCP DE POISSON

Os parâmetros necessários para o cálculo de TCP-P (equação (4)) podem ser divididos em dois grupos: os dados extraídos da literatura, como tempo de duplicação celular (dias), tempo para o início da repopulação celular (dias), parâmetros alpha e beta e número inicial de células; e os que variam de acordo com o planejamento radioterápico, que são dose por fração (Gy), tempo de tratamento (dias) e número de frações. A tabela 4 demonstra os valores dos parâmetros utilizados para o cálculo de TCP-P extraídos da literatura.

Tabela 4: Parâmetros extraídos da literatura utilizados para a construção da ferramenta e análise de resultados.

Parâmetro	Valor	Referência
Parâmetro alpha (α)	0,14	Wang and Li (2005) Fowler et al. (2001) Wang et al. (2003)
Parâmetro beta (β)	0,045	Wang and Li (2005) Fowler et al. (2001) Wang et al. (2003)
Tempo sem reprodução celular em dias (T_k)	28	Wang and Li (2005) Fowler et al. (2001) Wang et al. (2003)
Tempo duplicação celular em dias (T_c)	42	Wang and Li (2005) Fowler et al. (2001) Wang et al. (2003)
Número inicial de células (N)	10^7	Wang and Li (2005)) Fowler et al. (2001) Wang et al. (2003)

A tabela 5 demonstra os valores dos parâmetros utilizados para o cálculo de TCP-P que variam de acordo com o planejamento radioterápico.

Tabela 5: Parâmetros que variam conforme o planejamento radioterápico utilizados para a construção da ferramenta e análise de resultados.

Estudo	Técnica	Número de frações	Dose por fração (Gy)	Tempo total de tratamento (dias)
Estudo 1	IMRT	5	7.25	8
Estudo 2	IMRT	20	3	28
Estudo 3	IMRT	35	2	52
Estudo 4	VMAT	5	7.25	8
Estudo 5	VMAT	20	3	28
Estudo 6	VMAT	35	2	52

Optou-se por utilizar os parâmetros dos estudos de Wang and Li (2005), Fowler et al. (2001) e Wang et al. (2003), que se baseiam em evidências clínicas. Essas pesquisas demonstraram uma baixa razão α/β para a próstata. Em geral, tecidos mais sensíveis à radiação, como os neoplásicos, apresentam uma razão α/β mais alta, em torno de 10. No entanto, a próstata apresenta uma razão α/β próxima de três, indicando que seu tecido

é mais radioresistente em comparação com outros tecidos carcinogênicos. Além disso, a próstata possui um tempo de duplicação celular e um tempo de inatividade celular relativamente altos, de 42 e 28 dias, respectivamente. Esses fatores contribuem para que o tecido neoplásico da próstata seja menos sensível à radiação.

5.1.3.3 TCP LOGÍSTICA

Os parâmetros deste estudo (equação 5) foram extraídos de Sachpazidis et al. (2020). O parâmetro TD_{50} , representando a dose de radiação na qual 50% dos tumores são controlados, foi determinado como 64,6 Gy, com um intervalo de confiança de (61,6 - 67,4) Gy. Da mesma forma, o parâmetro γ_{50} , que descreve a inclinação da curva dose-resposta, foi encontrado como 3.8, com um intervalo de confiança de (2,6 - 5,2). Estes valores não são alterados na ferramenta, eles são fixos. Caso o usuário queira utilizar outro padrão para o cálculo deste tipo de TCP é necessário alterar o valor no código fonte. Ressalta-se que foram encontrados em outros artigos valores dentro da faixa já descrita.

5.2 SISTEMATIZAÇÃO DA ANÁLISE DE TCP E NTCP

Após análise de modelos matemáticos, parâmetros de estudo e considerações abordadas neste trabalho, desenvolveu-se uma ferramenta computacional com o objetivo de permitir ao usuário uma análise sistemática do controle tumoral e das complicações associadas ao planejamento radioterápico. Esta ferramenta, implementada em linguagem de programação *Python*, oferece uma ampla gama de opções de análise, alinhadas com as evidências presentes na literatura. Esta ferramenta contempla as equações de TCP-P, TCP-L e NTCP, bem como os parâmetros alpha (α), beta (β), tempo de duplicação celular (T_c), tempo sem reprodução celular (T_k), número inicial de células (N), número de frações (n), dose por fração (d), número total de dias de tratamento (T), parâmetro game (γ), volume do órgão irradiado (v), dose de tolerância de cada órgão (m) e dependência de volume à radiação (n_v). Para o usuário realizar os cálculos, ele precisa, necessariamente, inserir os seguintes dados: *slice* da imagem tomográfica correspondente ao *slice* de maior dose do planejamento (etapa possível para o usuário pois o mesmo possui acesso total ao sistema de planejamento), arquivo de planejamento, dose por fração (d), número de frações (n) e tempo total de tratamento (T), além de selecionar qual dos órgãos de risco ele quer analisar (reto, bexiga ou cabeça de fêmur). Apenas com estes dados a ferramenta realiza o cálculo de TCP e NTCP para o órgão selecionado e entrega os dados de forma gráfica, como gráficos de distribuição de dose, TCP-P, TCP-L, NTCP e curvas comparativas dos valores de TCP e NTCP para diferentes referências.

5.2.1 CARREGANDO OS ARQUIVOS NA FERRAMENTA

Para a realização dos cálculos de TCP e NTCP, primeiramente, é carregado o *slice* escolhido da TC e o arquivo total de planejamento radioterápico (com todos os *slices*), ambos no formato DICOM. Em seguida, a ferramenta analisa o arquivo de planejamento, que comporta todos os *slices* de planejamento em apenas um arquivo, e identifica o *slice* que contém a maior concentração de pixels com a maior dose, correspondendo à região de maior concentração de dose na área tumoral. Este último passo é executado a partir de uma condição do código que seleciona o *slice* que possui a maior concentração de pixels com 98% ou mais da dose setada na janela de entrada da ferramenta para que a ferramenta selecione o slice de maior concentração de dose.

5.2.2 SOBREPOSIÇÃO DA IMAGEM TOMOGRÁFICA E PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO

A segunda etapa do processo é o ajuste de tamanho da TC e de planejamento, a fim de realizar as suas sobreposições. Como se pode observar nas figuras 11 e 12, as imagens de TC e planejamento possuem tamanhos e escalas distintas. A sobreposição é necessária a fim de possibilitar a visualização dos órgãos de risco a delimitação de cada um deles no slice de planejamento

Figura 11: *Slice* selecionado da tomografia - Paciente 1.

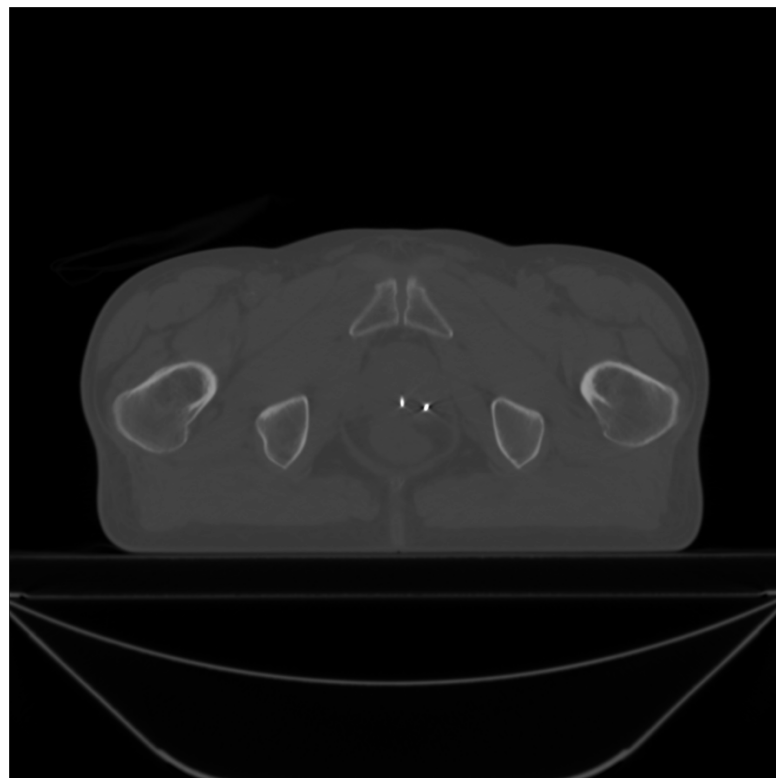
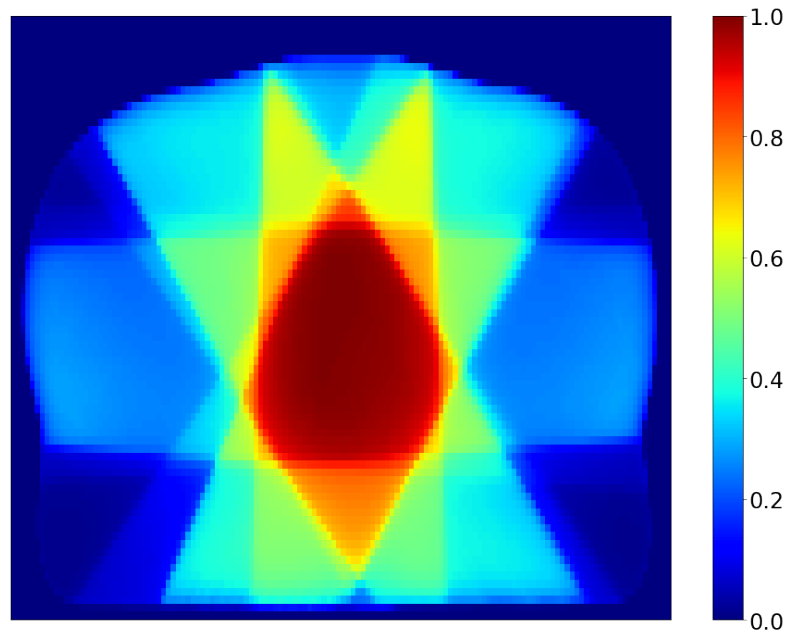


Figura 12: *Slice* selecionado planejamento radioterápico - Paciente 1.



Dessa forma, para realizar a sobreposição de forma automatizada foi desenvolvida uma metodologia que utiliza conceitos de morfologia matemática. Inicialmente, foi realizado o processo de exclusão de artefatos e delimitação da região de interesse (corpo do paciente), os quais são semelhantes para as imagens de planejamento e TC. Esta abordagem foi possível em função da padronização das imagens de planejamento e TC, em que o maior contorno encontrado na imagem é aquele correspondente ao corpo do paciente. Assim, foram definidos parâmetros para o processo de erosão e dilatação que entregassem um resultado eficiente na exclusão de artefatos e seleção da estrutura de interesse. Os parâmetros como, número de interações das funções de erosão e dilatação e limiar da binarização das imagens, foram definidos após a realização de testes a fim de encontrar aqueles que obtivesse a melhor performance nos mais variados cenários.

Para realizar a sobreposição das imagens, a ferramenta inicialmente percorre todos os *slices* do planejamento selecionado, identificando aquele com a maior concentração de dose. Em seguida, a imagem correspondente ao *slice* selecionado é submetida ao processo descrito anteriormente, o qual possibilita a extração de possíveis artefatos e delimita o contorno do objeto principal (corpo do paciente). Assim, é possível realizar o recorte da área de interesse. Esta imagem é então normalizada e binarizada, destacando a estrutura de interesse em contraste com o fundo.

Posteriormente, a imagem tomográfica selecionada na *interface* sofre inicialmente um processo de normalização, seguida pela aplicação de técnicas de morfologia matemática para extrair exclusivamente o objeto de interesse, como realizado na imagem do planejamento. Após o processamento, a imagem é recortada com o intuito de isolar a área correspondente ao objeto de interesse.

De maneira análoga ao procedimento realizado na imagem do planejamento, a imagem

tomográfica também é binarizada para destacar o objeto de interesse do fundo. Posteriormente, a imagem do planejamento é redimensionada para corresponder ao tamanho da imagem resultante da TC.

Neste estágio, obtém-se duas imagens equivalentes. No entanto, os objetos nelas contidos podem não estar nas mesmas proporções. Para assegurar a correta sobreposição da imagem do planejamento e TC, é de suma importância que os objetos estejam com as mesmas dimensões. Para isso, novamente é aplicada a técnica de morfologia matemática com o objetivo de dilatar (aumentar) ou erodir (diminuir) o tamanho do contorno da imagem do planejamento, reduzindo a discrepância entre as imagens.

Este processo segue uma lógica onde inicialmente é realizada a sobreposição das duas imagens finais e calculada a diferença entre os pixels dos objetos. Caso o objeto da TC seja menor que o objeto da imagem do planejamento é aplicada uma erosão nesta última; inversamente, caso seja maior, aplica-se uma dilatação. Após cada operação, as imagens são sobrepostas novamente e a diferença entre elas é averiguada com base no número de pixels presente em cada um dos objetos (corpo do paciente). Este ciclo se repete até que a condição ideal de sobreposição entre os objetos seja alcançada, com um erro menor que 5%. A sobreposição das imagens pode ser analisada na figura 13. É importante ressaltar que a validação deste processo ocorreu de forma comparativa, ou seja, analisou-se as imagens da clínica e as comparamos com as imagens do processo de sobreposição para verificar se existia similaridade entre as imagens (figura 14).

Figura 13: Sobreposição Planejamento e Tomografia - Paciente 1.

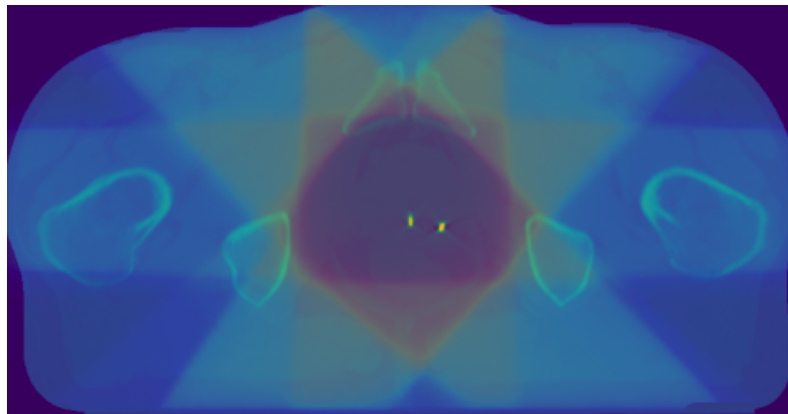
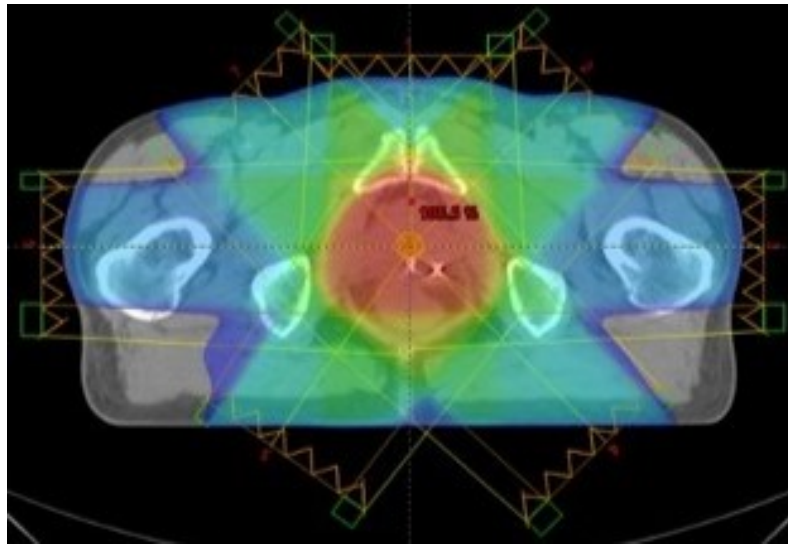
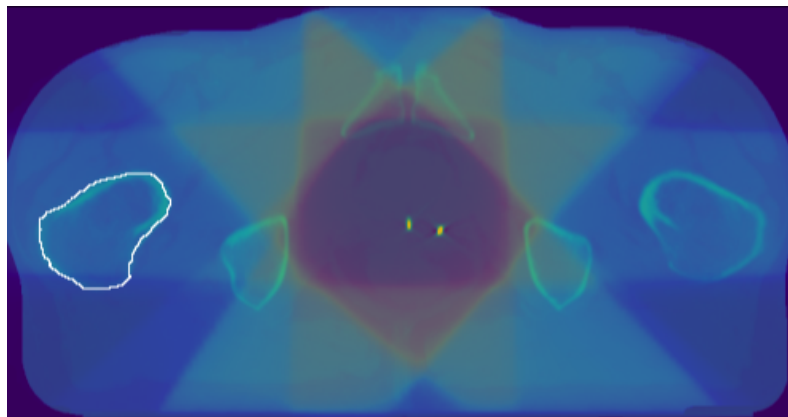


Figura 14: Imagem planejamento radioterápico do sistema de planejamento - Hospital São Lucas.



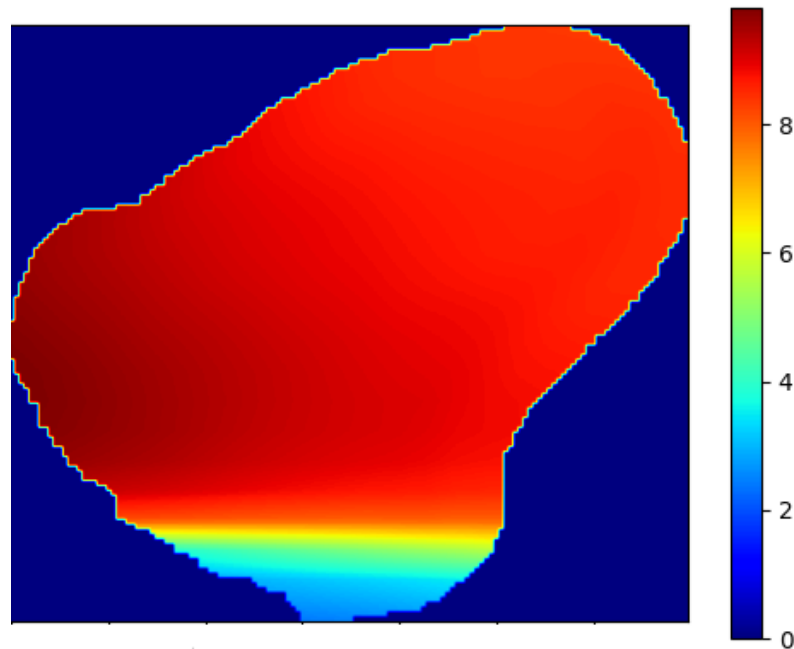
Com a sobreposição realizada, é possível delimitar as áreas de risco, como a bexiga, reto e cabeça de fêmur. Foi implementada uma função que permite que o usuário delimite de forma manual os órgãos de risco (figura 15). Esta etapa foi possível utilizando a biblioteca *PILL.ImageDraw*.

Figura 15: Delimitação do órgão de risco Cabeça de Fêmur direito - Paciente 1



Após a delimitação das estruturas foi criada uma máscara binária com o objetivo de zerar todos os valores externos à região de interesse. Após a extração da região de interesse, a imagem é cortada a fim de exibir somente a área que será analisada (figura 16).

Figura 16: Recorte região de interesse - Paciente 1



Após finalizado todo o processo de delimitação das ROIs para cada órgão de risco, a ferramenta realiza os cálculos de TCP e NTCP. Como resultado para análise, as equações retornam um gráfico de distribuição de TCP e NTCP, bem como as curvas de probabilidade de controle e complicação em função da dose total do planejamento.

5.2.3 CRIAÇÃO DE UMA INTERFACE GRÁFICA

Com o objetivo de facilitar o uso da ferramenta foi construída uma interface gráfica que possibilita o fácil acesso ao usuário da ferramenta como pode ser visualizado na figura 17.

Figura 17: *Interface* gráfica desenvolvida

Como ilustrado na figura 17, inicialmente, o usuário deve selecionar o *slice* da imagem tomográfica, em formato DICOM, que deseja analisar o órgão de risco, inserindo o número correspondente da imagem ao *slice* desejado. Em seguida, o arquivo de planejamento radioterápico é carregado, também no formato DICOM. Posteriormente, são inseridos os parâmetros físicos relacionados ao planejamento selecionado, tais como: dose por fração, número de frações e número total de dias de tratamento. A opção “*Slice* do planejamento” permite ao usuário selecionar o *slice* específico a ser utilizado para a análise de TCP e NTCP. Esta opção não é obrigatória e está disponível apenas para reduzir o tempo de processamento caso o usuário deseje uma análise mais rápida. No caso do usuário não selecionar esta opção, a ferramenta irá selecionar o *slice* do planejamento com a maior concentração de dose, como explicado anteriormente.

Inseridos os parâmetros físicos, o usuário seleciona o órgão de risco que deseja analisar e pressiona o botão “Gerar NTCP e TCP”. Assim, a ferramenta realiza de forma automática todos os passos de modelagem gráfica, descritos no item 5.2, e gera a imagem tomográfica selecionada para realizar o desenho do órgão de risco. Feito isto, o usuário pressiona o botão “esc” para finalizar o processo de desenho e gerar os resultados desejados.

Como resultado, a ferramenta retorna a sobreposição da TC e do planejamento, os gráficos de TCP e NTCP (para todas as referências), a distribuição de dose na região de interesse – evidenciando o maior valor de dose recebido – e as curvas de TCP e NTCP em função da dose total de tratamento. Além disso, no arquivo *relatório.txt* da ferramenta é possível verificar valores quantitativos das análises, como: a porcentagem de pixels com mais de 50% de controle tumoral e menos de 50% de controle tumoral, a porcentagem de complicação tumoral em cinco intervalos (0%, 0% a 25%, 25% a 50%, 50% a 75% e 75% a 100%), bem como o *slice* selecionado da TC e as suas dimensões, o *slice* selecionado do planejamento e as duas dimensões, o número de tentativas realizadas para executar a sobreposição das imagens e o percentual da diferença desta sobreposição, a dose total do tratamento, a dose total entregue na região de interesse e o volume correspondente a TD_{50} .

5.3 ANÁLISE DE TCP e NTCP PARA SELEÇÃO DO MELHOR PLANEJAMENTO

Para alcançar um resultado conclusivo sobre o planejamento mais adequado para cada paciente, foram analisadas as imagens de distribuição de TCP e NTCP bem como as curvas comparativas de dose para cada planejamento. Além disso, realizou-se uma análise da porcentagem de pixels contidos em cada uma das regiões de interesse, ou seja, a quantidade de pixels localizada na área tumoral em duas categorias (0%-50% e 50%-100% de controle tumoral). Esta abordagem permitiu uma avaliação quantitativa da TCP levando em consideração qual das equações, TCP-P ou TCP-L, proporcionavam o melhor resultado. Para a NTCP, seguiu-se o mesmo processo, porém o estudo foi conduzido

considerando 5 categorias: 0%, 0%-25%, 25%-50%, 50%-75% e 75%-100% de complicação tecidual.

Além disso, uma tabela foi construída para indicar o melhor tratamento para cada paciente, com base na resposta otimizada da TCP e NTCP. Por fim, com o objetivo de analisar o conjunto dos oito pacientes e a prevalência de cada tratamento neste estudo, foi elaborada outra tabela indicativa que exemplifica para cada paciente qual planejamento proporcionou o melhor controle tumoral e qual apresentou maior risco de complicação tecidual.

6 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os resultados das análises feitas em função da TCP e NTCP, evidenciando as possibilidades de tratamento a serem seguidos. A análise estendida dos resultados foi realizada apenas para o Paciente 1, com o objetivo de evitar uma análise detalhada extensa dos demais pacientes. No entanto, apresentou-se de forma global o melhor tratamento para cada um dos oito pacientes considerados neste estudo. As análises detalhadas, acompanhadas dos gráficos e tabelas de dados qualitativos, estão disponíveis para consulta na seção 9.

Inicialmente, apresenta-se a comparação entre as imagens de sobreposição geradas pela metodologia descrita na seção 5.2.2. Estas imagens são apresentadas a fim de evidenciar, de forma visual, a precisão da ferramenta na fase de sobreposição das imagens. As figuras 18, 19, 20, 21, 22 e 23, do paciente 1, para duas técnicas e 3 protocolos distintos, demonstram o comparativo das duas imagens e exibe a semelhança entre elas, revelando a efetividade dos processos descritos na seção 5.2.2.

Figura 18: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 5 frações.

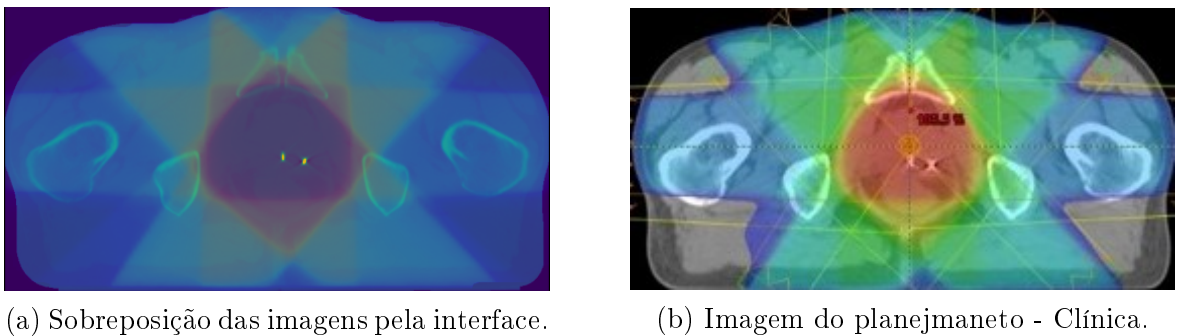
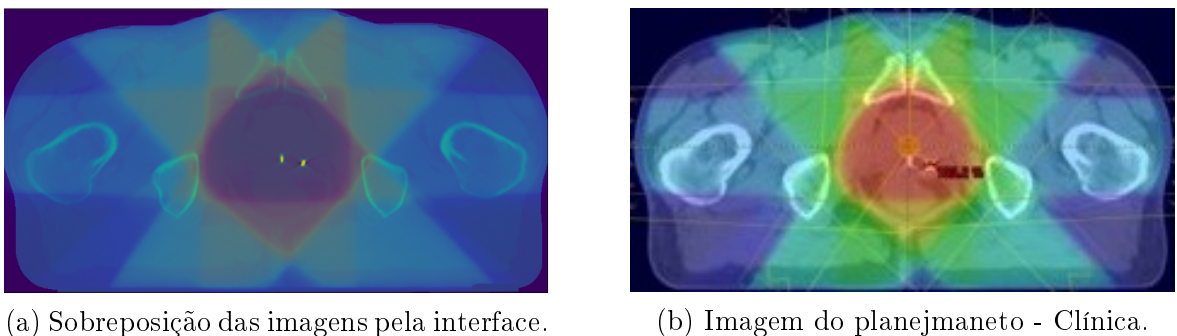
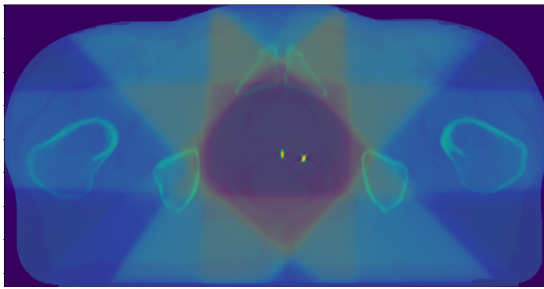


Figura 19: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 20 frações.

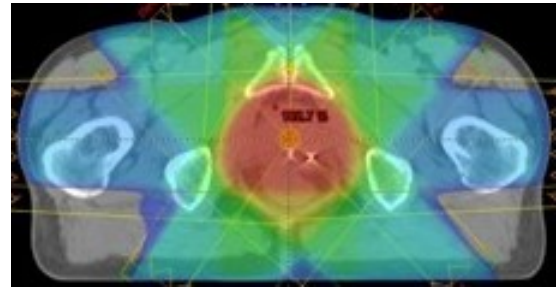


As análises de TCP e NTCP foram divididas em duas subseções a fim de facilitar a análise dos resultados.

Figura 20: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento IMRT 35 frações.

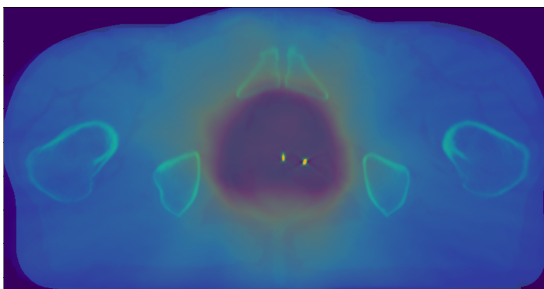


(a) Sobreposição das imagens pela interface.

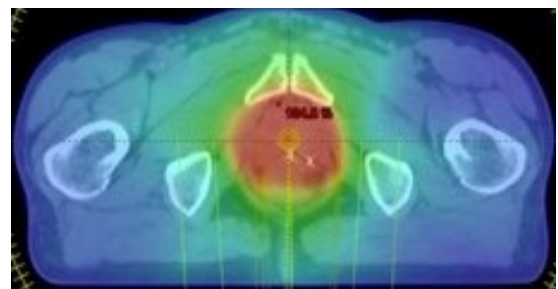


(b) Imagem do planejamento - Clínica.

Figura 21: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 5 frações.

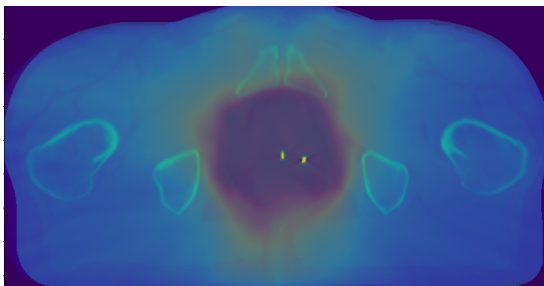


(a) Sobreposição das imagens pela interface.

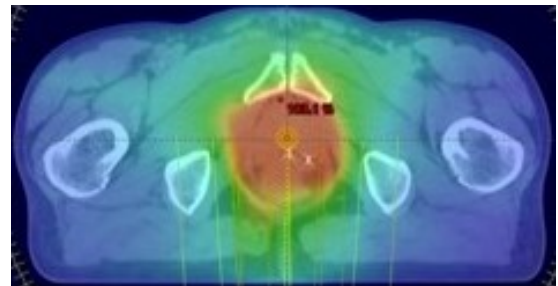


(b) Imagem do planejamento - Clínica.

Figura 22: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 20 frações.

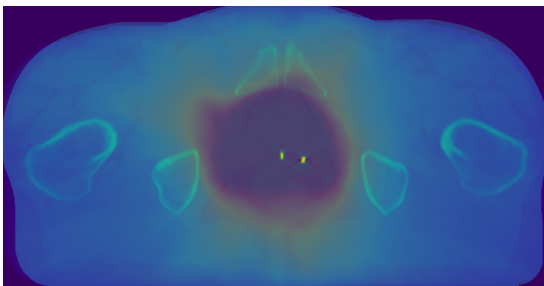


(a) Sobreposição das imagens pela interface.

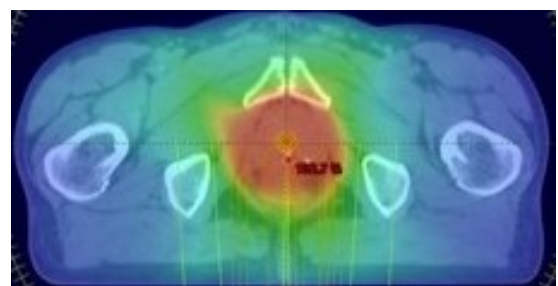


(b) Imagem do planejamento - Clínica.

Figura 23: Comparação das imagens de sobreposição e planejamento VMAT 35 frações.



(a) Sobreposição das imagens pela interface.



(b) Imagem do planejamento - Clínica.

6.1 ANÁLISE DE TCP

Para realizar a análise de TCP foi construída a tabela 6 que apresenta os valores qualitativos de TCP-P e TCP-L gerados a partir do arquivo *relatório.txt*. Esta tabela permite a análise detalhada do controle tumoral, conforme descrito no capítulo 5. Os dados fornecem uma visão clara das relações entre os protocolos aplicados e os resultados observados.

Tabela 6: Dados de TCP para Paciente 1: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 1	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 frações	41	59	37	63
IMRT 20 frações	35	65	34	66
IMRT 35 frações	38	62	34	66
VMAT 5 frações	51	49	54	46
VMAT 20 frações	44	56	38	62
VMAT 35 frações	79	21	43	57

Ao examinar a tabela 6 podemos identificar duas categorias distintas de porcentagem. A parte superior ilustra a porcentagem de controle tumoral, subdivida em TCP-P e TCP-L, com variações de 0%-50% e 50%-100%. Para cada uma dessas faixas, existe uma porcentagem correspondente de pixels.

Iniciando a análise destes dados pela TCP-P, o resultado sugere que o tratamento mais eficiente quando levado em conta o controle tumoral é o protocolo IMRT com 20 frações, pois cerca de 65% dos pixels da região de interesse apresentam um controle tumoral na faixa de 50%-100%, demonstrando que a maior parte da região de interesse possui um controle maior que 50%.

Ao avaliar a TCP-L, verifica-se que tanto o protocolo IMRT com 20 frações quanto o IMRT com 35 frações oferecem o mesmo resultado em termos de controle tumoral, pois os dois mostram que o controle acima de 50% é encontrado em cerca de 66% dos pixels. Dessa forma, ao comparar a TCP-P e TCP-L é possível afirmar que as duas equações possuem resultados semelhantes, no entanto, a TCP-L possui maior controle que a TCP-P em 5 planejamentos: IMRT (5, 20 e 35 frações) e VMAT (20 e 35 frações); a TCP-P se mostrou superior somente no VMAT 5 frações.

De forma visual, a análise das figuras 24, 25, 26, 27, 28 e 29 permite observar a distribuição do controle tumoral para cada um dos protocolos e TCP's avaliados. A imagem que se encontra a esquerda representa a TCP-P e a imagem do lado direito a TCP-L em todos os conjuntos. Os gráficos demonstram a probabilidade de controle tumoral utilizando uma escala de cores localizada a direita da imagem. O controle tumoral, que pode atingir valor máximo 1, é representado por cores quentes (vermelho escuro), enquanto

o baixo controle é representado por cores frias (azul escuro).

As figuras 24 e 25 demonstram uma boa distribuição de TCP na região de interesse, tanto para TCP-P quanto para TCP-L, com valores de controle tumoral próximos a 1 na região central. A imagem 26 revela uma distribuição de TCP-P menor que a TCP-L, evidenciando uma região central com valores de controle tumoral próximos a 0,6 ao passo que a distribuição da TCP-L, na mesma região, indica um controle próximo a 0,8. Observa-se tanto nas imagens acima referidas como na tabela 6 que a equação 4 de TCP-P reproduz um resultado muito próximo ao da TCP-L, entregando um resultado minimamente inferior, nestes três casos.

As figuras 27, 28 e 29 evidenciam que, ao analisar a TCP-P, o controle tumoral é reduzido gradualmente conforme o número de frações (de cada tratamento) vai aumentando. No entanto, a TCP-L demonstrou uma distribuição uniforme na variação do número de frações de cada planejamento. Este fato é evidenciado na tabela 6, que mostra uma constância na porcentagem de pixels presentes na região de 50% a 100%, diferente da TCP-P que exibe um desvio maior da contagem de pixels, mostrando a sua maior variação no planejamento VMAT 35 frações, o qual indica um controle tumoral 36% menor que a TCP-L na região de 50% a 100%.

Figura 24: TCP próstata IMRT 5 frações - Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).

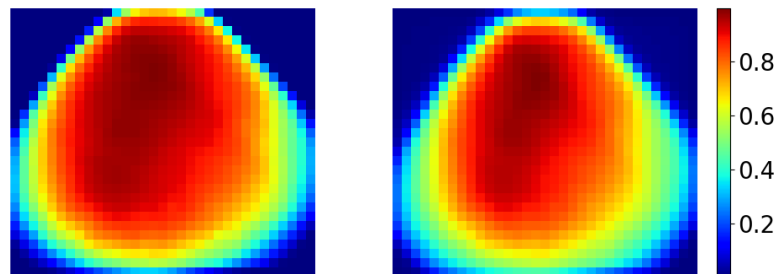


Figura 25: TCP próstata IMRT 20 frações - Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).

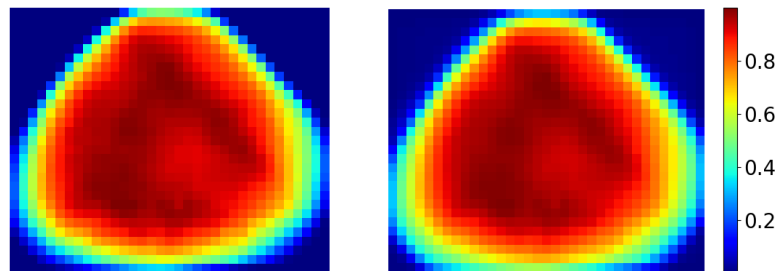


Figura 26: TCP próstata IMRT 35 frações - Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).

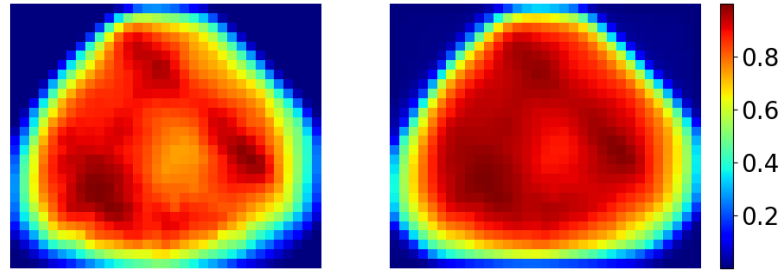


Figura 27: TCP próstata VMAT 5 frações - Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).

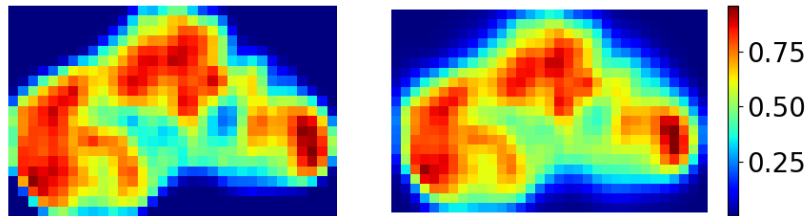


Figura 28: TCP próstata VMAT 20 frações- Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).

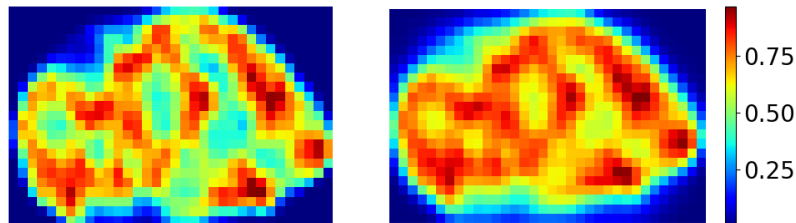
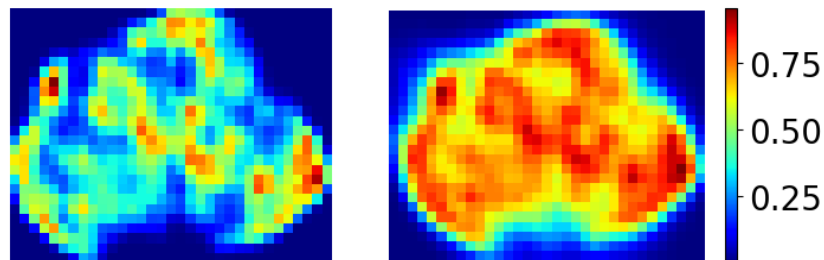


Figura 29: TCP próstata VMAT 35 frações- Paciente 1 | TCP-P (imagem esquerda) e TCP-L (imagem direita).



6.2 ANÁLISE DE NTCP

Para a análise da NTCP foram considerados os três principais órgãos de risco: bexiga, reto e cabeça de fêmur (direita e esquerda). Assim como para a TCP, a análise segue a

mesma lógica, no entanto, a divisão de complicação foi realizada em cinco regiões: 0%, 0%-25%, 25%-50%, 50%-75% e 75%-100%. Esta categorização visa classificar a complicação do tecido sadio como nula, baixa, média, média-alta e alta. Para isto, os resultados de NTCP dos órgãos reto e bexiga podem ser visualizados nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 1: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 1	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 frações	0	0	0	0	100

Tabela 8: Dados de NTCP Reto para Paciente 1: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 1	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 frações	0	0	0	0	100

Para o órgão de risco cabeça de fêmur não foi elaborada uma tabela de análise uma vez que este órgão não apresentou complicação em nenhum dos casos analisados. A tabela 9 resume os órgãos de risco que não apresentaram nenhum tipo de complicação nos seis planejamentos avaliados neste estudo. As células preenchidas com a letra "X" indicam os órgãos que não sofreram complicações, enquanto as células vazias se referem aos órgãos que apresentaram algum nível de complicação, cujas análises serão descritas a seguir.

Tabela 9: Órgãos de risco que não apresentaram complicação - Paciente 1.

Órgão de risco	IMRT 5 frações	IMRT 20 frações	IMRT 35 frações	VMAT 5 frações	VMAT 20 frações	VMAT 35 frações
Reto	X	X		X	X	
Bexiga	X	X		X	X	
Fêmur D	X	X	X	X	X	X
Fêmur E	X	X	X	X	X	X

Ao analisar as tabelas 7 e 8, verifica-se que os protocolos com maior complicação são aqueles que envolvem 35 frações, apresentando 100% dos pixels nas regiões de 75%-100%

de complicação (alta), tanto para reto quanto para bexiga, em uma única referência: Scobioala et al. (2019) para bexiga e Fortes (2020) para reto. As demais referências analisadas não indicaram qualquer tipo de complicação, independente do protocolo analisado. Notavelmente, o órgão de risco cabeça de fêmur não apresentou complicação em nenhum dos protocolos estudados. As tabelas 7 e 8 confirmam que os protocolos VMAT e IMRT, com 5 e 20 frações, não resultaram em complicações no tecido sadio para este paciente.

As figuras 30, 31, 32 e 33 representam os órgãos de risco bexiga e reto, para os planejamentos IMRT 35 frações e VMAT 35 frações, respectivamente. A barra de cores, posicionada à direita da imagem, representa o grau de complicação, variando de zero a um, sendo zero indicativo de nenhuma complicação e um representando o máximo grau de complicação. Nota-se que existe um alto grau de complicação destes órgãos para as referências citadas anteriormente (Scobioala et al. (2019) e Fortes (2020)). Por outro lado, as demais referências exibiram gráficos predominantemente azulados, indicando ausência de complicação, tanto para a bexiga quanto para o reto, nas duas técnicas avaliadas (IMRT e VMAT).

Observa-se, portanto, que os protocolos reduzidos, ou seja, aqueles com menor número total de dias de tratamento, resultam em ausência de complicação tecidual. Em contraste, protocolos com duração superior a 30 dias apresentam maior probabilidade de complicações celulares. Dessa forma, destaca-se a relevância das tabelas de análise pixel a pixel, assim como dos gráficos de distribuição de NTCP para uma compreensão detalhada dos efeitos do tratamento evidenciando a severidade das complicações.

Figura 30: NTCP Bexiga IMRT 35 frações - Paciente 1.

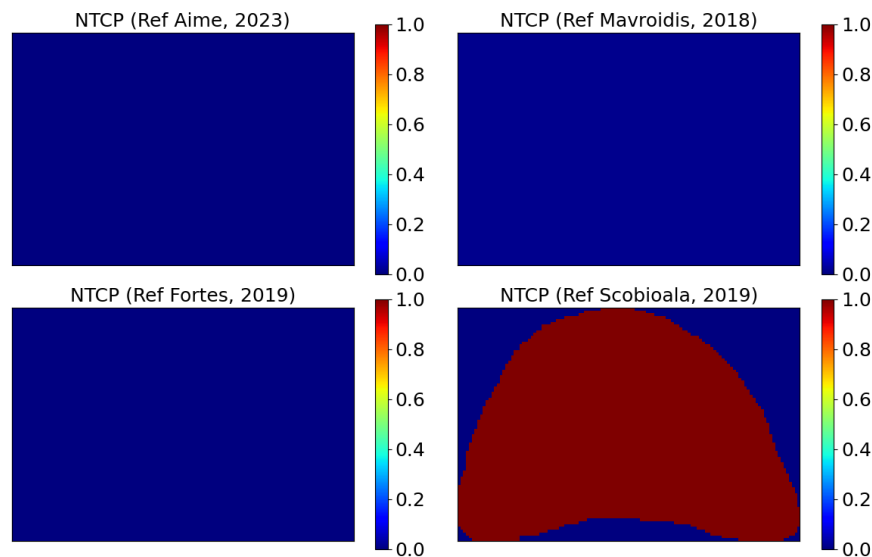


Figura 31: NTCP Reto IMRT 35 frações- Paciente 1.

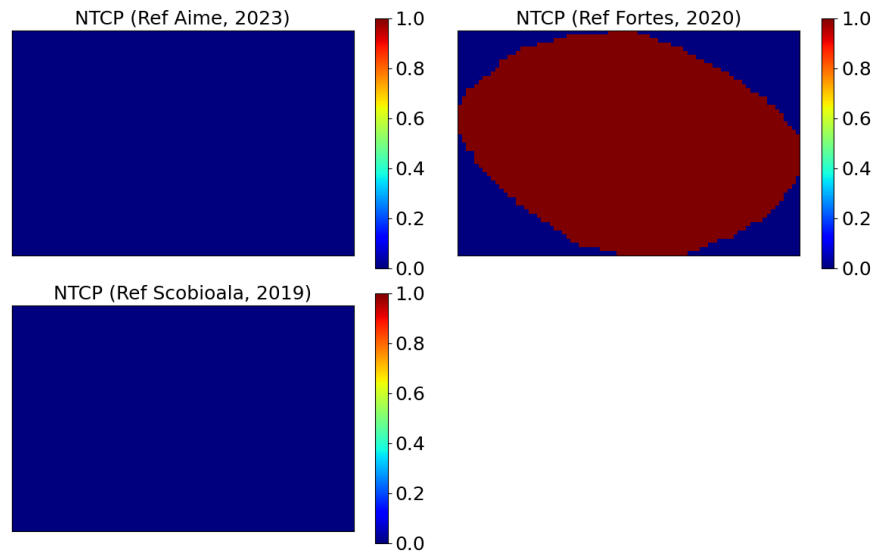


Figura 32: NTCP Bexiga VMAT 35 frações - Paciente 1.

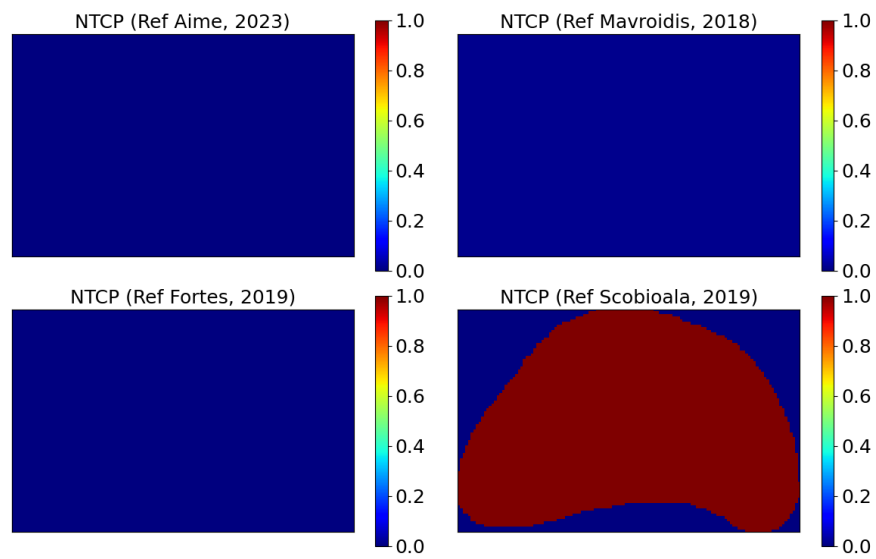
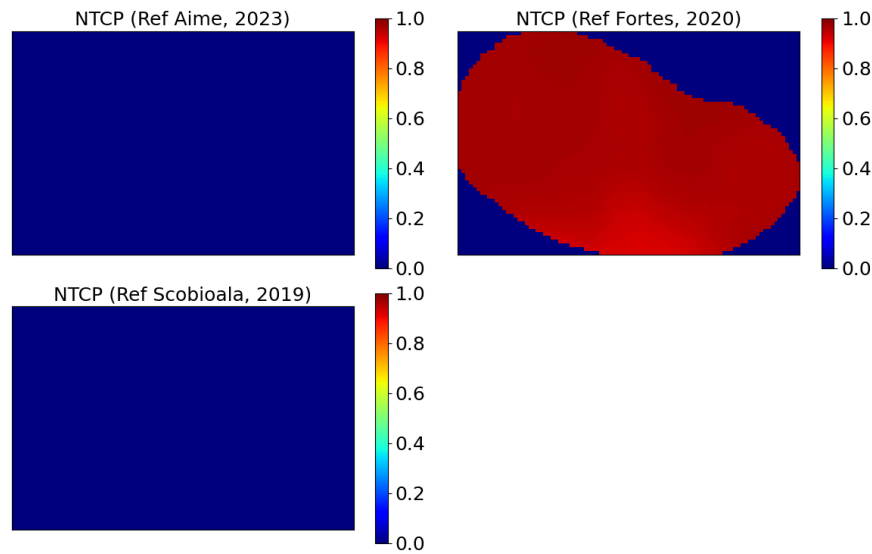


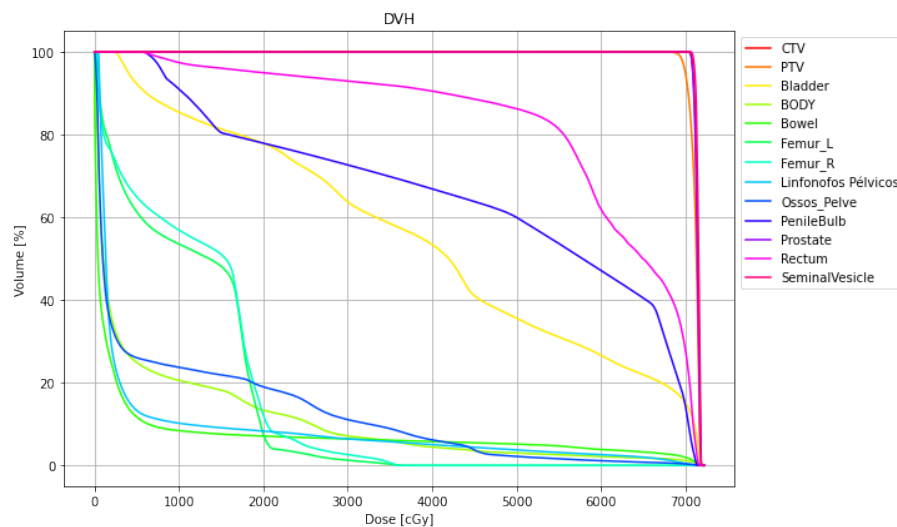
Figura 33: NTCP Reto VMAT 35 frações - Paciente 1.



6.3 DETERMINAÇÃO DO PROTOCOLO MAIS ADEQUADO

Para selecionar o melhor protocolo a ser seguido, é essencial realizar uma análise abrangente que considere tanto a probabilidade de controle tumoral quanto o risco de complicação dos tecidos saudáveis nos seis protocolos avaliados. O protocolo ideal é aquele que maximiza o controle tumoral na região de interesse enquanto minimiza a complicação nos órgãos adjacentes. Atualmente, na prática clínica, essas análises são geralmente conduzidas a partir do DVH, que fornece uma estimativa da complicação tecidual em função da dose administrada a um determinado volume. A figura 34 ilustra o DVH do protocolo IMRT 35 frações do paciente, servindo como exemplo desta avaliação.

Figura 34: DVH do protocolo IMRT 35 frações | Paciente 1.



Observa-se que, no caso do reto, cerca de 50% de seu volume total foi irradiado com

doses superiores a 60 Gy. Para a bexiga, aproximadamente 20% de seu volume foi submetido a doses acima de 60 Gy. Em contraste, as cabeças de fêmur receberam doses significativamente menores, com volumes irradiados se aproximando de zero a partir de 35 Gy, conforme indicado pela curva de DVH. Esses dados corroboram a ausência de complicações teciduais nas cabeças de fêmur, enquanto o reto e a bexiga foram expostos a doses relativamente altas de radiação. Esses dados confirmam as análises previamente realizadas, reforçando as observações anteriores sobre a distribuição de dose e a ausência de complicações teciduais nas cabeças de fêmur, em contraste com o reto e a bexiga, que apresentaram complicação tecidual nos protocolos de 35 frações, evidenciando que a análise da distribuição de dose é fundamental na escolha do protocolo ideal.

Desta forma, verificou-se nas tabelas 6, 7 e 8 a porcentagem de pixels em cada região de interesse. O melhor protocolo considerado seria aquele com maior porcentagem de pixels na região de 50%-100% para TCP e também maior porcentagem de pixels na região de 0% para a NTCP. Como os únicos protocolos que apresentaram algum tipo de complicação foram os de 35 frações, eliminam-se estes e se avaliam as porcentagens de pixels de TCP para os protocolos de 5 e 20 frações. Analisando a tabela 6 é possível concluir que o tratamento com maior controle tumoral é o IMRT 20 frações da TCP-L, em que 66% dos pixels se encontram na região de controle acima de 50%. Este protocolo demonstrou o melhor controle tumoral aliado a um risco nulo de complicação nos tecidos adjacentes para este paciente, conforme os parâmetros da literatura elucidados na tabela 3.

Ao avaliar a TCP-P, verifica-se que o protocolo IMRT com 20 frações também é o mais indicado pois 65% dos pixels se encontram na região de controle acima de 50%. Os resultados para TCP-L e TCP-P, neste caso, são praticamente iguais, com apenas 1% de diferença na região de controle tumoral. O protocolo IMRT 35 frações possui um controle similar ao protocolo de 20 frações, para as duas equações (TCP-P e TCP-L), no entanto, como citado anteriormente, o protocolo com 35 frações apresenta um risco elevado de complicação, pois 100% dos pixels estão concentrados na região de 75-100% de complicação.

A fim de facilitar a análise dos protocolos, é possível utilizar as curvas de TCP e NTCP em função da dose como uma ferramenta visual. O melhor protocolo a seguir é aquele cujas curvas de TCP entregam a quantidade necessária de dose para o controle tumoral e as curvas de NTCP estejam em um intervalo com alto controle e baixa complicação, como explicado na seção 3.5. As imagens a seguir demonstram as curvas de TCP-P e TCP-L e as curvas de NTCP, em função da dose, para o protocolo mais indicado (IMRT 20 frações) e para aqueles que apresentaram complicação nos órgãos de risco (IMRT e VMAT 35 frações).

Figura 35: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Bexiga | Paciente 1.

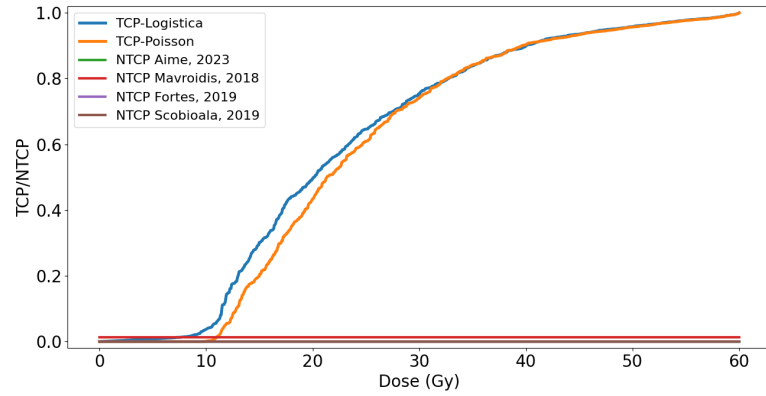


Figura 36: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Reto | Paciente 1.

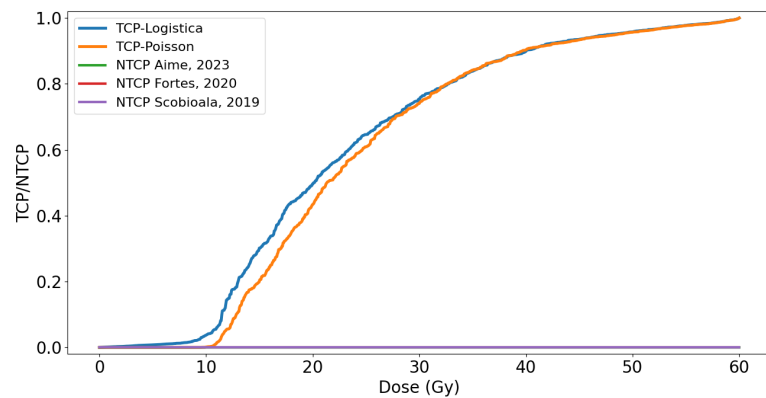


Figura 37: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Cabeça de fêmur esquerda | Paciente 1.

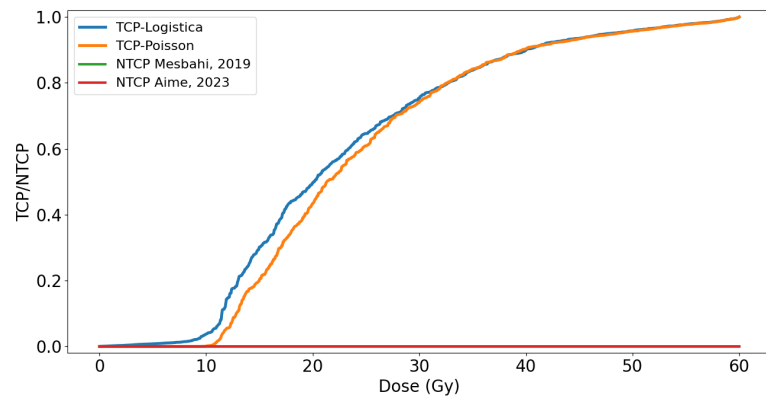


Figura 38: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 20 Frações) - Cabeça de fêmur direita | Paciente 1.

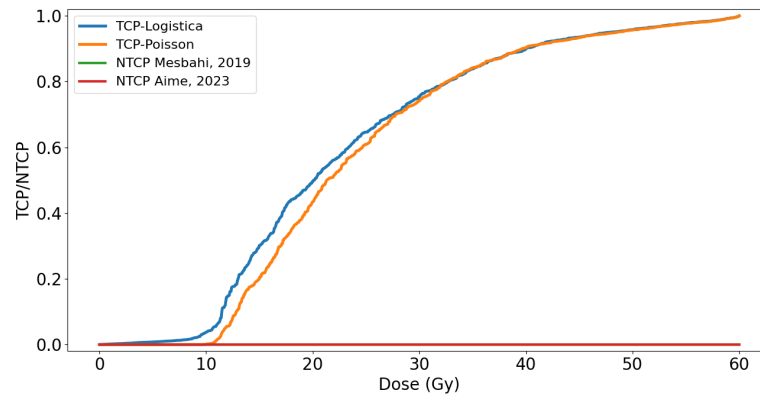


Figura 39: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Bexiga | Paciente 1.

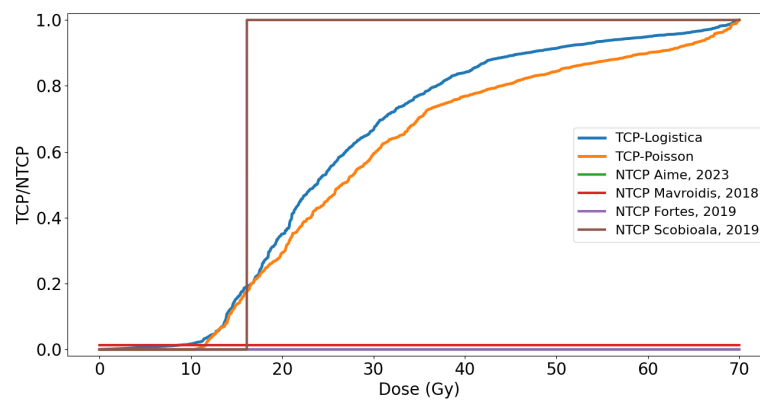


Figura 40: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Reto | Paciente 1.

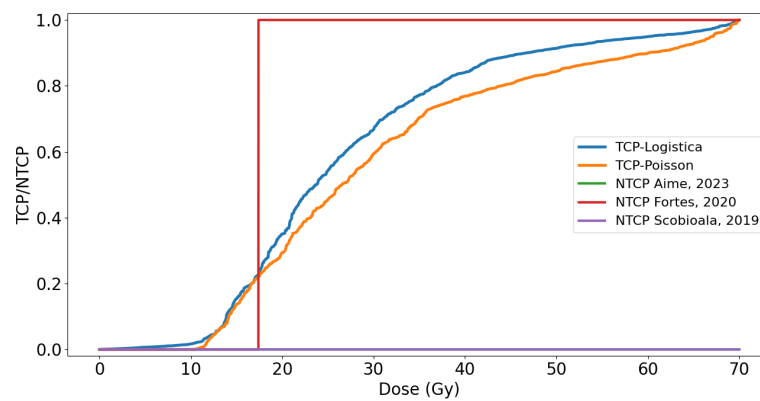


Figura 41: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Cabeça de fêmur esquerda | Paciente 1.

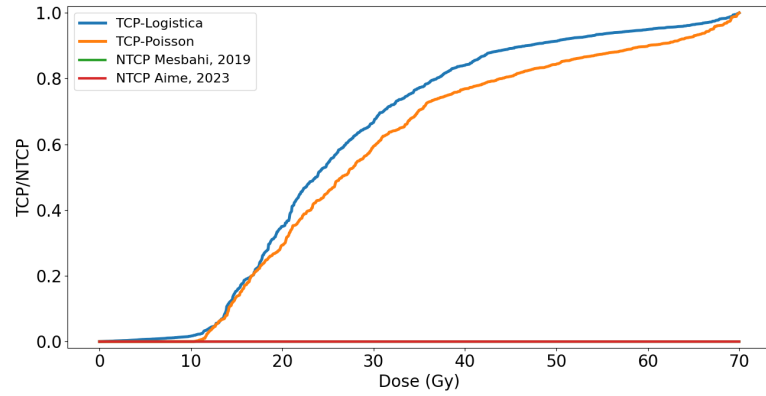


Figura 42: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 Frações) - Cabeça de fêmur direita | Paciente 1.

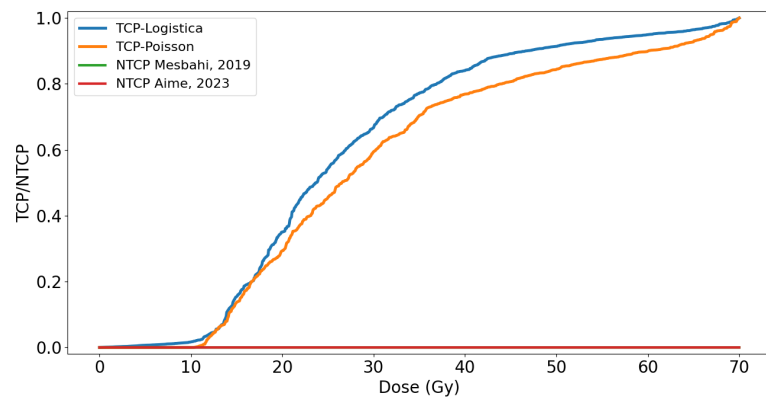


Figura 43: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações) - Bexiga | Paciente 1.

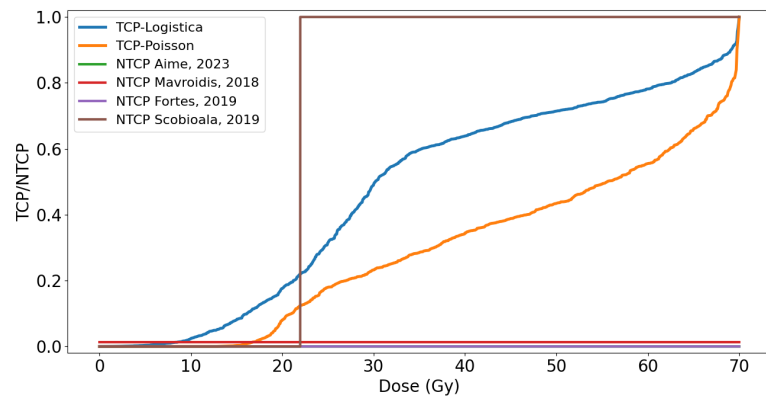


Figura 44: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações)
- Reto | Paciente 1.

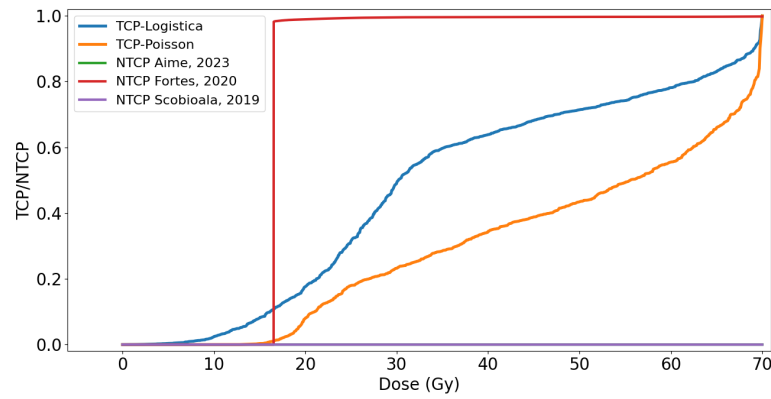


Figura 45: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações)
- Cabeça de fêmur esquerda | Paciente 1.

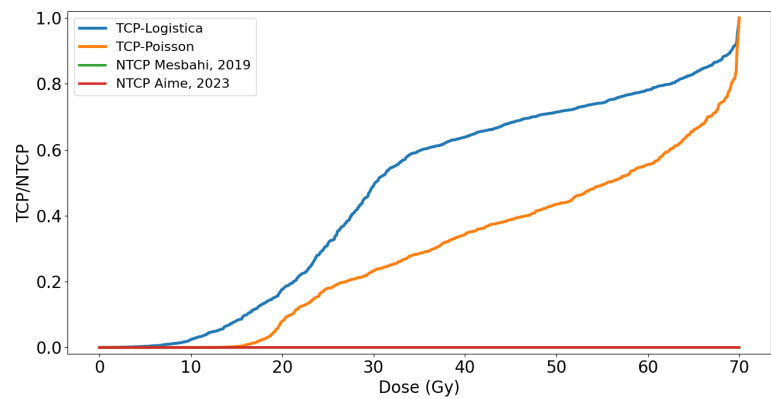
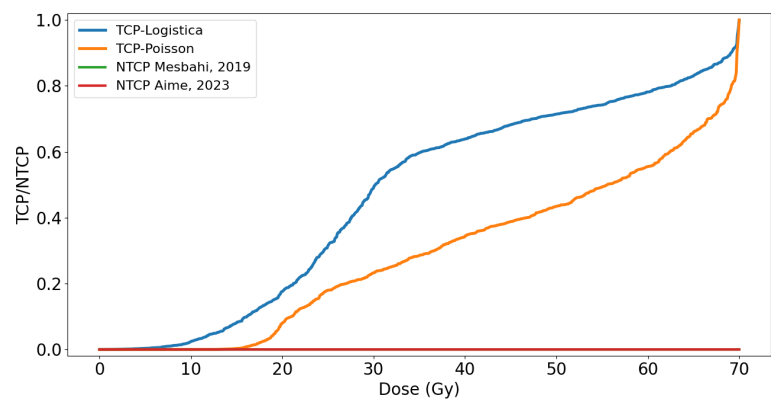


Figura 46: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 Frações)
- Cabeça de fêmur direita | Paciente 1.



As imagens 35, 36, 37, 38 demonstram as curvas de TCP-L (azul) e TCP-P (laranja),

evidenciando o crescente controle tumoral conforme o aumento da dose de tratamento. Observa-se que o comportamento das duas curvas é semelhante, como citado anteriormente. Para os quatro órgãos de risco é possível perceber que as curvas de NTCP, para todas as referências, encontram-se na região inferior do gráfico, indicando uma complicação de tecido sadio nula.

Ao analisar as imagens referentes aos planejamentos de IMRT com 35 frações (figuras 39, 40, 41 e 42) e VMAT com 35 frações (figuras 43, 44, 45 e 46) percebe-se que, embora as curvas de TCP apresentem resultados favoráveis para ambos os conjuntos (IMRT e VMAT), as curvas de NTCP para bexiga (curva marrom) e reto (curva vermelha) referente às referências Scobioala et al. (2019) e Fortes (2020) indicam um grau de complicação tumoral igual a 100% a partir de 15 Gy. Estas curvas não apresentam o comportamento assintótico esperado, revelando um desempenho superestimado destas regiões.

Com o objetivo de realizar uma análise abrangente, que aborde tanto o controle tumoral quanto a redução das complicações teciduais, foram avaliadas as tabelas de pixels de cada paciente para cada planejamento dos oito pacientes incluídos neste estudo. Foi identificado o protocolo ideal para cada um deles, considerando a TCP-P, TCP-L e NTCP. Inicialmente, os tratamentos que apresentaram a maior porcentagem de pixels nas regiões correspondentes a 50%-100% de controle tumoral, foram analisadas de forma geral, analisando apenas a TCP - sem levar em conta a NTCP - como se pode observar na tabela 10.

Tabela 10: Análise de protocolo com melhor controle tumoral para TCP-P e TCP-L para cada paciente.

Paciente	TCP-P	TCP-L
1	IMRT 20 frações	IMRT 20 frações ou 35 frações
2	IMRT 5 frações	IMRT 5 frações
3	IMRT 35 frações	VMAT 20 frações
4	IMRT 35 frações	IMRT 20 frações
5	IMRT 5 frações	VMAT 20 frações
6	IMRT 20 frações	VMAT 35 frações
7	IMRT 5 frações	VMAT 35 frações
8	VMAT 20 frações	VMAT 35 frações

A tabela 10 apresenta os protocolos que obtiveram o maior controle tumoral para cada uma das equações de TCP analisadas. Observa-se que, para a TCP-P, os melhores resultados foram alcançados com a técnica IMRT. Dos oito planejamentos avaliados, sete utilizaram essa técnica, evidenciando sua superioridade em termos de controle tumoral, quando considerada a TCP-P. Em contrapartida, a TCP-L demonstrou um desempenho mais favorável com a técnica VMAT, a qual foi responsável por cinco dos oito planejamentos analisados, indicando uma predominância dessa técnica para esse modelo de controle. Além disso, observa-se que o paciente 1 foi o único que demonstrou o mesmo grau de

controle quando considerada a TCP-L, ou seja, ele apresentou a mesma porcentagem de pixels na região de 50%-100% de controle, tanto para o protocolo de 20 frações como para o de 35.

A partir da tabela 10, construiu-se a tabela 11 a fim de facilitar a análise da frequência de cada protocolo de tratamento.

Tabela 11: Número de vezes em que o protocolo foi indicado com melhor TCP.

Protocolo	Frequência	
	TCP-P	TCP-L
IMRT 5 frações	3	1
IMRT 20 frações	2	2
IMRT 35 frações	2	1
VMAT 5 frações	0	0
VMAT 20 frações	1	2
VMAT 35 frações	0	3

Percebe-se que a técnica IMRT 5 frações apresentou maior frequência na TCP-P, enquanto a VMAT 35 frações se destacou na TCP-L, indicando um melhor controle tumoral para essas combinações. No entanto, para determinar a melhor técnica e protocolo é crucial incluir a análise da NTCP. Conforme discutido anteriormente, os protocolos de 35 frações foram os únicos que apresentaram complicação de tecido sadio. Portanto, é fundamental comparar os resultados de TCP e NTCP, buscando um equilíbrio adequado entre controle tumoral e preservação de tecido sadio.

Analisando de forma global a equação de TCP com o melhor controle tumoral e a de NTCP com a menor complicação de tecido sadio, foi elaborada a tabela 12 que demonstra o planejamento ideal para cada um dos pacientes considerados para este estudo. A tabela 12 foi construída a partir das imagens encontradas nesta seção 6.3 e de acordo com a tabela 10.

Tabela 12: Visualização de protocolo ideal para cada paciente

Pacientes	IMRT 5 Frações	IMRT 20 Frações	IMRT 35 Frações	VMAT 5 Frações	VMAT 20 Frações	VMAT 35 Frações
1		X				
2	X					
3					X	
4		X				
5	X					
6		X				
7	X					
8					X	

Após análise detalhada dos resultados, percebeu-se que os pacientes 2, 5 e 7 apresentaram uma resposta mais favorável ao protocolo de IMRT 5 frações, revelando-se como a melhor opção terapêutica para esses casos. Já para os pacientes 1, 4 e 6, o protocolo IMRT 20 frações foi o mais eficaz, pois apresentou maior controle tumoral e menor risco de complicação tecidual. Em contraste, os pacientes 3 e 8 tiveram uma resposta superior com o protocolo de VMAT 20 frações, destacando a variação na resposta terapêutica entre os diferentes métodos analisados.

Considerando ambas as equações de TCP, os protocolos de 35 frações foram os que obtiveram o melhor controle em seis casos, conforme destacado na tabela 10. No entanto, devido ao elevado grau de complicação tecidual associados a este protocolo, ele foi descartado como a melhor opção de planejamento a se seguir. Notavelmente, o protocolo VMAT 5 frações foi o único que não demonstrou superioridade no controle tumoral em nenhum dos oito pacientes analisados neste estudo.

7 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo desenvolver uma ferramenta auxiliar na análise dos diferentes protocolos radioterápicos para câncer de próstata, utilizando parâmetros radiobiológicos para avaliar o controle tumoral e a complicação em tecidos sadios. A partir de uma análise quantitativa e visual, foi possível identificar as características de cada técnica e protocolo estudado.

Nenhuma técnica ou protocolo apresentou complicação na cabeça de fêmur. Os protocolos de 5 e 20 frações não resultaram em complicações nos órgãos adjacentes, como a bexiga e o reto. Em contraste, os protocolos de 35 frações mostraram complicação tecidual nesses órgãos em 100% das análises.

As equações de TCP indicaram um bom controle tumoral, com a TCP-P demonstrando valores mais otimistas nos protocolos de IMRT, enquanto a TCP-L obteve resultados superiores nos protocolos de VMAT. Dentre os planejamentos mais eficazes em termos de controle tumoral e minimização de complicações em tecidos sadios, destacaram-se o IMRT com 5 e 20 frações. O protocolo VMAT de 20 frações também apresentou um controle tumoral notável, posicionando-se como a segunda melhor opção.

Embora a análise deste estudo tenha se fundamentado em uma avaliação aproximada do volume dos órgãos para a análise de NTCP, limitando-se ao *slice* central do planejamento, os resultados obtidos demonstraram uma aproximação com a realidade clínica ao serem comparados com os dados de DVH. No entanto, as análises de DVH não sustentam de maneira integral os resultados de TCP observados em todos os protocolos. Apesar da dose máxima de radiação ser administrada na região tumoral, essa condição não assegura, por si só, um controle tumoral eficaz. Portanto, é imprescindível que a análise da TCP seja conduzida de maneira mais rigorosa, contemplando tanto parâmetros radiobiológicos quanto físicos, a fim de oferecer uma avaliação detalhada e fundamentada do controle tumoral.

Uma consideração importante diz respeito à análise do volume dos órgãos, que foi realizada apenas no *slice* central do planejamento radioterápico. Embora essa abordagem tenha facilitado a avaliação de TCP e NTCP, ela pode levar a uma superestimação das complicações teciduais em certas situações. A limitação de se considerar apenas um único *slice* não permite uma análise realista, oferecendo, na verdade, uma aproximação do resultado analisado. Assim, a inclusão de múltiplos *slices* nas análises futuras poderá enriquecer a compreensão dos impactos da radioterapia tanto sobre os tecidos sadios quanto na região tumoral, aproximando-se mais da realidade clínica. Para os trabalhos futuros, pretende-se realizar uma análise mais aprofundada, levando-se em consideração todo o volume dos órgãos de risco e região tumoral, o que proporcionará uma avaliação mais detalhada e precisa de TCP e NTCP.

Este estudo permite a implementação prática da radiobiologia nos planejamentos radioterápicos, garantindo doses mais assertivas e individualizadas, trazendo mais eficácia ao

tratamento e melhor qualidade de vida aos pacientes. Espera-se que os resultados deste estudo sejam implementados na rotina clínica, visando proporcionar um controle tumoral mais eficaz nos planejamentos radioterápicos

8 REFERÊNCIAS

- (2024). The cancer imaging archive (tcia). <https://www.cancerimagingarchive.net/>. Accessed: 2024-11-10.
- Alva Sánchez, M. S. and Nicolucci, P. (2012). Verificação 3d da distribuição da dose em radiocirurgia estereotáxica através de simulação monte carlo e dosimetria por ressonância magnética nuclear. Master's thesis, Universidade de São Paulo, Instituto de Física.
- AMB, A. M. B. (2021). Radioterapia hipofracionada em câncer de próstata. PDF.
- Austin, A. M., Hounsell, A. R., O'Sullivan, J. M., Prise, K. M., and Williams, J. P. (2017). A radiobiological markov simulation tool for aiding decision making in proton therapy referral. *Physica Medica*, 44:72–82.
- Baggio, D., Moraes, E. R., and Ramos, F. M. (2011). Modelos matemáticos em radioterapia. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 33(3):1–8.
- Ballhausen, H. and Belka, C. (2017). In the linear quadratic model, the poisson approximation and the zaider-minerbo formula agree on the ranking of tumor control probabilities, up to a critical cell birth rate. *International Journal of Radiation Biology*, 93(3):279–285.
- Bastos, C. O., Hamann, J. H., and Peixoto, J. G. P. (2023). The 5 rs of radiobiology: A focus on cellular response to ionizing radiation. a bibliographic study. *Instituto de Radioproteção e Dosimetria*. Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, CHC - UFPR.
- Bloch, J. C. (2012). *Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais utilizando critérios físicos e biológicos*. PhD thesis, Universidade de São Paulo.
- Brum, F., Fernandes, L., Oliveira, T., and Costa, M. (2020). A radioterapia do câncer de próstata: uma revisão da literatura dos principais avanços e métodos de tratamento. *Disciplinarum Scientia - Ciências Naturais e Tecnológicas*, 21(1):31–44.
- Burman, C., Kutcher, G., Emami, B., and Goitein, M. (1991). Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 21(1):123–135.
- Buwenge, M., Scirocco, E., Deodato, F., Macchia, G., Ntreta, M., Bisello, S., Siepe, G., Cilla, S., Alitto, A. R., Valentini, V., et al. (2020). Radiotherapy of prostate cancer: impact of treatment characteristics on the incidence of second tumors. *BMC cancer*, 20:1–8.

- Chang, J. H., Gehrke, C., Prabhakar, R., Gill, S., Wada, M., Joon, D. L., and Khoo, V. (2016). Radbiomod: a simple program for utilising biological modelling in radiotherapy plan evaluation. *Physica Medica*, 32(1):248–254.
- Chimin, F. (2020). Análise dos parâmetros de complicação em tecidos normais (ntcp) em planejamento computadorizado aplicado à radioterapia de tumores de próstata. *Universidade Estadual Paulista (Unesp)*.
- de Câncer, I. N. (2002). Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso.
- Dearnaley, D., Syndikus, I., Mossop, H., Khoo, V., Birtle, A., Bloomfield, D., Graham, J., Kirkbride, P., Logue, J., Malik, Z., et al. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 chhip trial. *The Lancet Oncology*, 17(8):1047–1060.
- Fonseca, E. H. F. (2019). Simulação de um protocolo de radioterapia para redução da dose em Órgãos adjacentes ao alvo. Dissertação de mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro. Orientadores: Prof. Claudio Luiz de Oliveira - Ph.D., Prof. Wilson Freitas Rebello Da Silva Junior - D.Sc., Prof. Marcos Paulo Cavaliere de Medeiros - D.Sc.
- Fortes, S. S. (2020). *Estimation of Cumulative Dose Distribution in Prostate Cancer Radiotherapy: An Analysis Using Dosimetric and Radiobiological Indices*. PhD thesis, Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/CNEN-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Programa de Pós-Graduação em Radioproteção e Dosimetria.
- Fowler, J., Chappell, R., and Ritter, M. (2001). Is α/β for prostate tumors really low? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 50(4):1021–1031.
- Gloi, A. M. (2023). Prostate cancer volumetric arc therapy (vmat) analysis. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 19(1):1033–1044.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2011). *Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica*. Elsevier, Rio de Janeiro, 12^a edition.
- Hansen, C. R., Hussein, M., Bernchou, U., Zukauskaitė, R., and Thwaites, D. (2022). Plan quality in radiotherapy treatment planning—review of the factors and challenges. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 66(2):267–278.
- Hatano, K., Tohyama, N., Kodama, T., Okabe, N., Sakai, M., and Konoeda, K. (2019). Current status of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: History, clinical results and future directions. *International Journal of Urology*, 26(8):775–784.

- International Atomic Energy Agency, World Health Organization, Pan American Health Organization, and European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (2004). *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water*. IAEA, Vienna, Austria.
- Jeong, J., Zhang, X., Rodriguez-Canales, J., Heymach, J. V., Simon, G. R., Park, P. C., Liao, Z., Komaki, R., and Lin, S. H. (2017). Modeling the cellular response of lung cancer to radiation therapy for a broad range of fractionation schedules. *Clinical Cancer Research*, 23(18):5469–5479.
- Joiner, M. C. and van der Kogel, A. (2018). *Basic Clinical Radiobiology*. CRC Press, Boca Raton, FL, 5th edition.
- Katayama, S., Striecker, T., Kessel, K., Sterzing, F., Habl, G., Edler, L., Debus, J., and Herfarth, K. (2014). Hypofractionated imrt of the prostate bed after radical prostatectomy: acute toxicity in the priamos-1 trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 90(4):926–933.
- King, M. and Renedo, E. (2019). Estimating the impact of improved dose control on clinical outcomes in radiotherapy.
- Krüger, F. P. G. and Cavalcanti, G. (2018). Conhecimento e atitudes sobre o câncer de próstata no brasil: Revisão integrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 64(4):561–567.
- Lee, K.-N. and Jung, W.-G. (2019). Dose response analysis program (dreap): A user-friendly program for the analyses of radiation-induced biological responses utilizing established deterministic models at cell population and organ scales. *Physica Medica*, 64:132–144.
- Liu, M., Moiseenko, V., Agranovich, A., Karvat, A., Kwan, W., Saleh, Z. H., Apte, A. A., and Deasy, J. O. (2010). 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*, 49(7):1040–1044.
- Lyman, J. T. (1985). Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation research*, 104(2s):S13–S19.
- Marta, G. (2013). *Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica*. Editora Atheneu, São Paulo, Brasil.
- Mavroidis, P., Pearlstein, K. A., Dooley, J., Sun, J., Saripalli, S., Das, S. K., Wang, A. Z., and Chen, R. C. (2018). Fitting ntcp models to bladder doses and acute urinary symptoms during post-prostatectomy radiotherapy. *Radiation Oncology*, 13:1–8.

- McMahon, S. J. (2018). The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Physics in Medicine & Biology*, 64(1):01TR01.
- Mesbahi, A., Rasouli, N., Mohammadzadeh, M., et al. (2019). Comparison of radiobiological models for radiation therapy plans of prostate cancer: Three-dimensional conformal versus intensity modulated radiation therapy. *Journal of biomedical physics & engineering*, 9(3):267.
- Naoum, P. C. and Naoum, F. A. (2016). *Biologia médica do câncer humano. São Paulo: Vitrine Literária.*
- Palhares, D. M. F., Pimentel, L. C. F., Castilho, M. S., Costa, A. B. d., Reisner, M. L., Kuhnen, F. Q., Pássaro, A., Leite, E. T. T., Faustino, F. d. L. C., Obst, F. M., et al. (2021). Hypofractionated radiotherapy recommendations for localized prostate cancer in brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 67(1):7–18.
- Palma, G., Monti, S., Conson, M., Pacelli, R., and Cella, L. (2019). Normal tissue complication probability (ntcp) models for modern radiation therapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(4):219–224.
- Ponce Bobadilla, A. V., Maini, P. K., and Byrne, H. (2018). A stochastic model for tumour control probability that accounts for repair from sublethal damage. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, 35(2):181–202.
- Royce, T. J., Pugh, T. J., Nguyen, P. L., Choi, S., Shabason, J. E., Tendulkar, R. D., and Zaorsky, N. G. (2021). Tumor control probability modeling and systematic review of the literature of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 110(1):227–236.
- Sachpazidis, I., Mavroidis, P., Zamboglou, C., Klein, C. M., Grosu, A.-L., and Baltas, D. (2020). Prostate cancer tumour control probability modelling for external beam radiotherapy based on multi-parametric mri-gtv definition. *Radiation Oncology*, 15:1–12.
- Salvajoli, J. V. (2006). *Radioterapia em Oncologia*. Atheneu, São Paulo.
- Sánchez-Nieto, B., Romero-Expósito, M., Terrón, J. A., Irazola, L., Hernández, M. G., Mateos, J. C., Rosello, J., Planes, D., Paiusco, M., and Sánchez-Doblado, F. (2019). External photon radiation treatment for prostate cancer: Uncomplicated and cancer-free control probability assessment of 36 plans. *Physica Medica*, 66:88–96.
- Santos, M. d. O., Lima, F. C. d. S. d., Martins, L. F. L., Oliveira, J. F. P. d., Almeida, L. M. d., and Cancela, M. d. C. (2023). Estimativa de incidência de câncer no brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69(1):1–10.

- SARRIS, A. B., CANDIDO, F. J. L. F., Pucci FILHO, C. R., STAICHAK, R. L., TORRANI, A. C. K., and SOBREIRO, B. P. (2018). Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada. *Visão Acadêmica*, 19(1).
- Scaff, L. A. (1997). *Física da radioterapia*. Sarvier São Paulo.
- Scobioala, S., Kittel, C., Elsayad, K., Kroeger, K., Oertel, M., Samhour, L., Haverkamp, U., and Eich, H. T. (2019). A treatment planning study comparing imrt techniques and cyber knife for stereotactic body radiotherapy of low-risk prostate carcinoma. *Radiation Oncology*, 14:1–10.
- Sousa, R. S. D., Braga, L. L. M., Silva, L. A. F., Silva, L. R., and Maia, P. I. S. (2019). Tratamento do câncer de próstata: radioterapia, quimioterapia e plantas medicinais como alternativa terapêutica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 11(9):e537.
- Suguiawa, E. (2015). Estudo das complicações retais tardias induzidas por tratamento radioterápico de próstata: Avaliação de um modelo preditor de complicação. Master's thesis, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde e Envelhecimento. Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Bruno Chies, Co-Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda.
- The Royal College of Radiologists (2019). *Radiology Dose Fractionation, Third Edition*. The Royal College of Radiologists, London. BFCO(19)3. Updated on 20 November 2020 and 2 December 2020.
- Tucker, S. L., Dong, L., Bosch, W. R., Michalski, J., Winter, K., Mohan, R., Purdy, J. A., Kuban, D., Lee, A. K., Cheung, M. R., et al. (2010). Late rectal toxicity on rtog 94-06: analysis using a mixture lyman model. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(4):1253–1260.
- Wang, J. Z. and Li, X. A. (2005). Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(1):220–227.
- Wang, J. Z., Li, X. A., Cedric, X. Y., and DiBiase, S. J. (2003). The low α/β ratio for prostate cancer: What does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(4):1101–1108.
- West, C. and Aznar, M. (2015). Radbiomod: A simple program for utilising biological modelling in radiotherapy plan evaluation. *Journal of Physics: Conference Series*, 573(1):012049.
- Wilkins, R., Romm, H., and Kutzner, B. (2019). Dose response analysis program (dreap): A user-friendly program for the analyses of radiation-induced biological responses utilizing established deterministic models at cell population and organ scales. *International Journal of Radiation Biology*, 95(1):108–118.

Zhang, X., Wang, X., Li, X., Zhou, L., Nie, S., Li, C., Wang, X., Dai, G., Deng, Z., and Zhong, R. (2022). Evaluating the impact of possible interobserver variability in cbct-based soft-tissue matching using tcp/ntcp models for prostate cancer radiotherapy. *Radiation Oncology*, 17(1):62.

9 APÊNDICE

9.1 PACIENTE 2

Tabela 13: Dados de TCP para Paciente 2: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 2	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	30	70	32	68
IMRT 20 Frações	39	61	35	65
IMRT 35 Frações	38	62	34	66
VMAT 5 Frações	57	43	57	43
VMAT 20 Frações	47	53	40	60
VMAT 35 Frações	76	24	46	54

Tabela 14: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 2: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 2	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	6.7	1	1.5	90.8
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	1	48.3	7.5	6.8	36.4

Tabela 15: Dados de NTCP Reto para Paciente 2: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 2	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	4.7	7.3	7.3	80.7
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	1.9	30	14	17.5	36.6

Figura 47: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

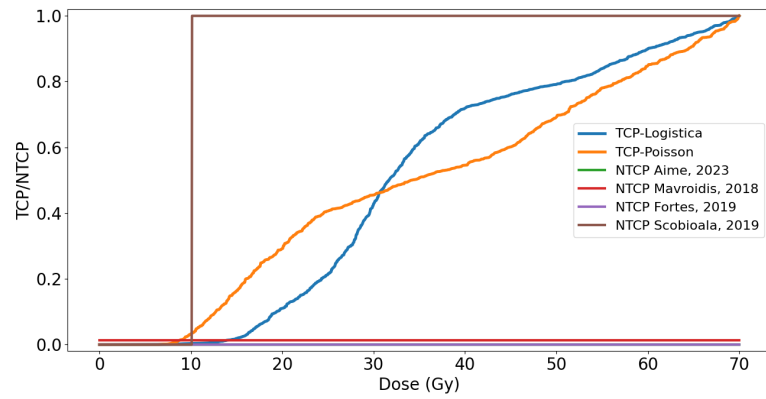


Figura 48: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

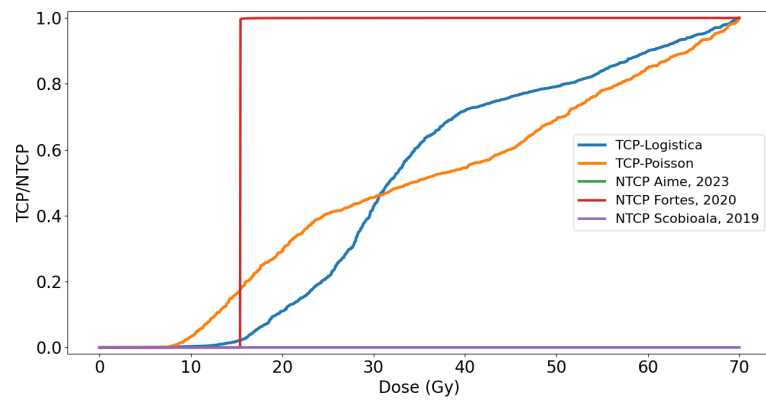


Figura 49: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

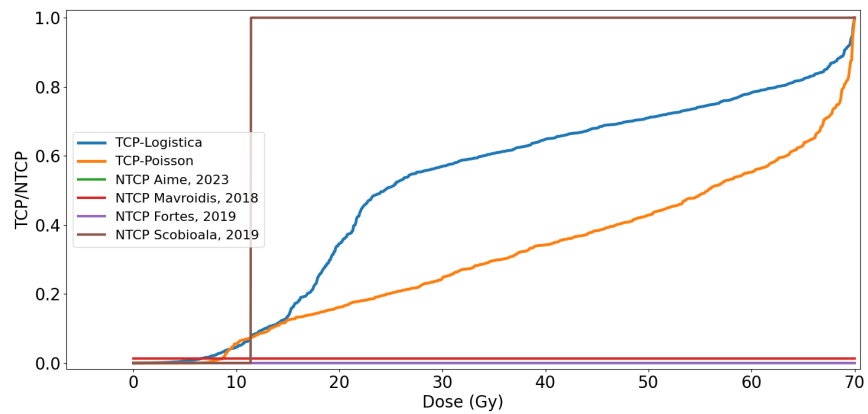
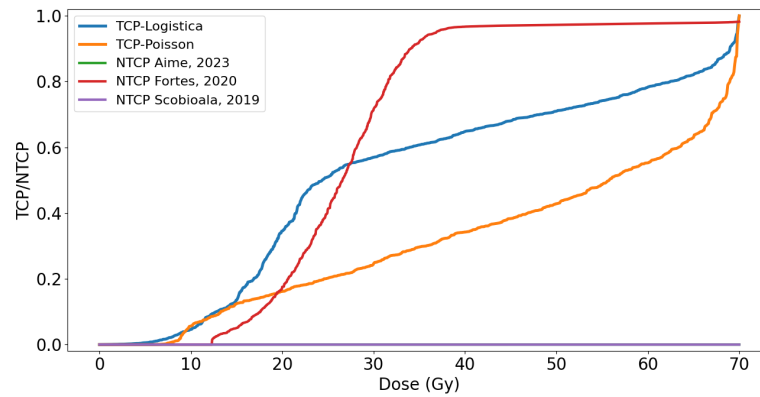


Figura 50: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.2 PACIENTE 3

Tabela 16: Dados de TCP para Paciente 3: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 3	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	50	50	57	43
IMRT 20 Frações	44	56	49	51
IMRT 35 Frações	38	62	69	31
VMAT 5 Frações	41	59	44	56
VMAT 20 Frações	39	61	33	67
VMAT 35 Frações	79	21	35	62

Tabela 17: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 3: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 3	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 18: Dados de NTCP Reto para Paciente 3: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 3	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	1.7	16	7.8	6.5	68

Figura 51: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

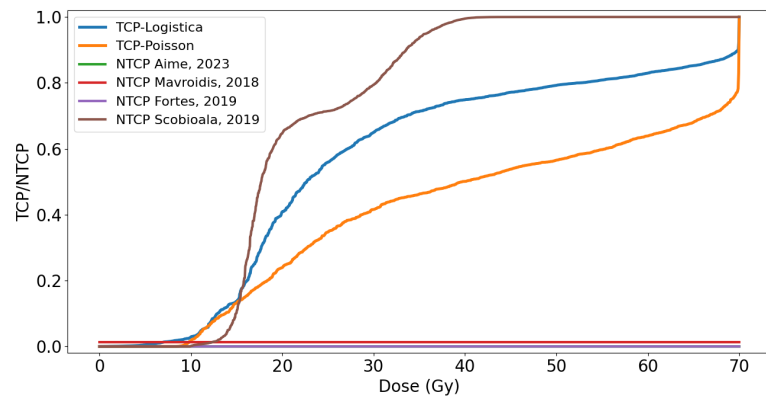


Figura 52: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

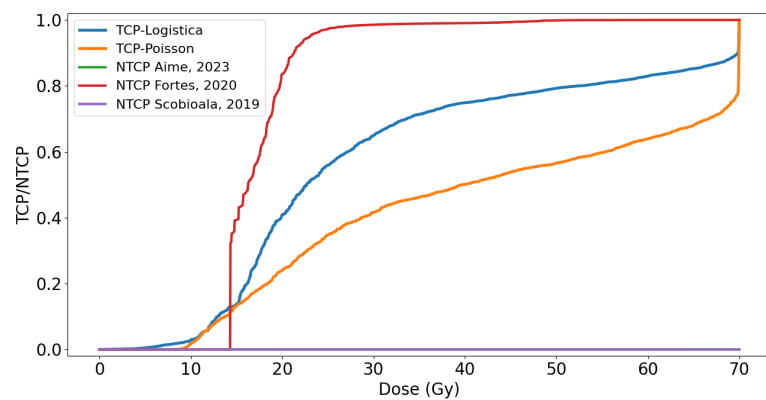


Figura 53: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

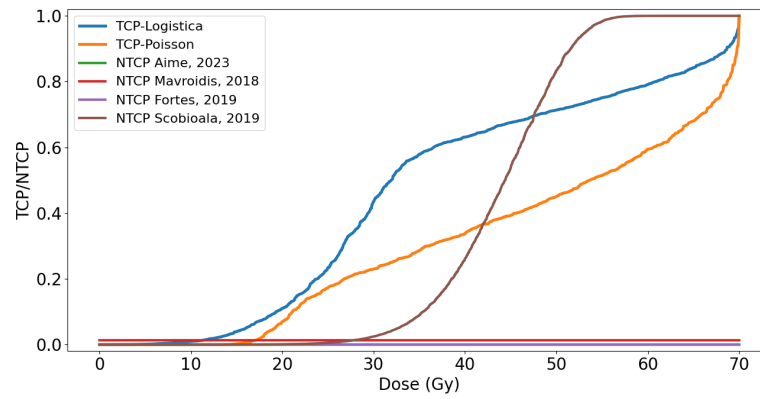
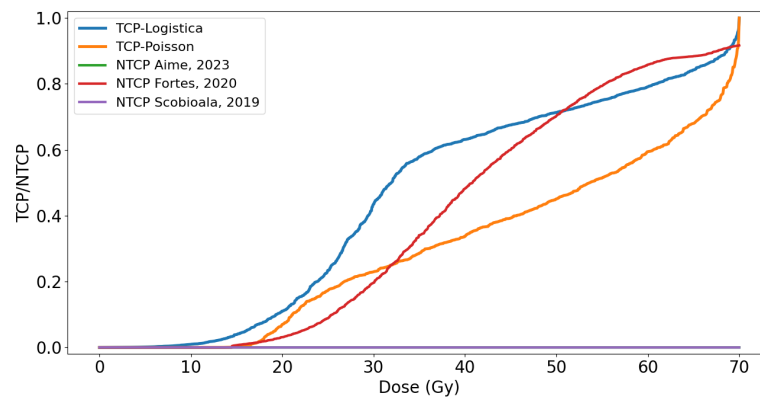


Figura 54: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.3 PACIENTE 4

Tabela 19: Dados de TCP para Paciente 4: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 4	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	59	41	56	44
IMRT 20 Frações	54	46	40	60
IMRT 35 Frações	34	66	43	57
VMAT 5 Frações	43	57	47	53
VMAT 20 Frações	46	54	42	58
VMAT 35 Frações	52	48	40	60

Tabela 20: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 4: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 4	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	6.7	1	1.5	90.8
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 21: Dados de NTCP Reto para Paciente 4: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 4	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	1,2	44,6	4,2	9,2	40,8
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	1,5	68	8.8	7,2	14,5

Figura 55: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

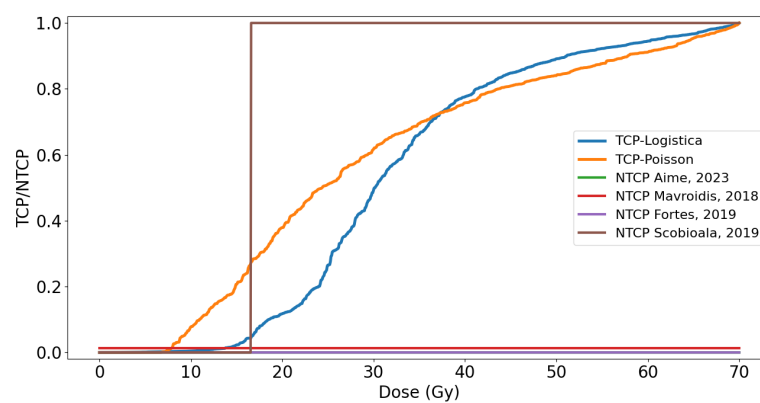


Figura 56: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

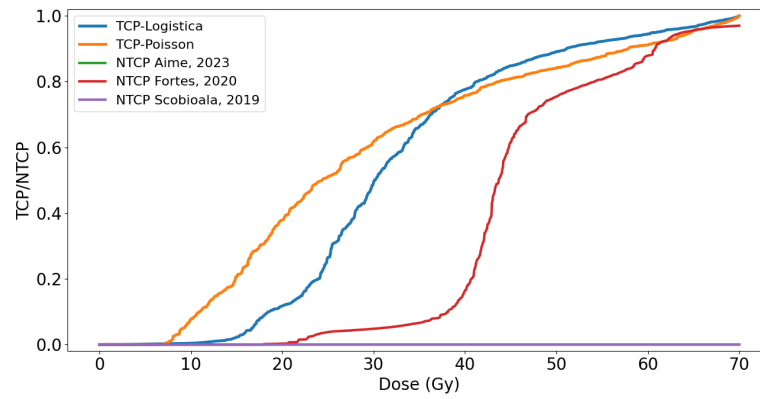


Figura 57: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

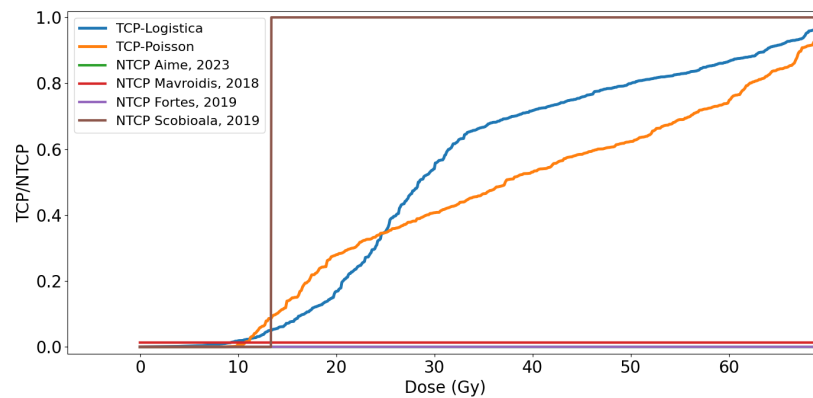
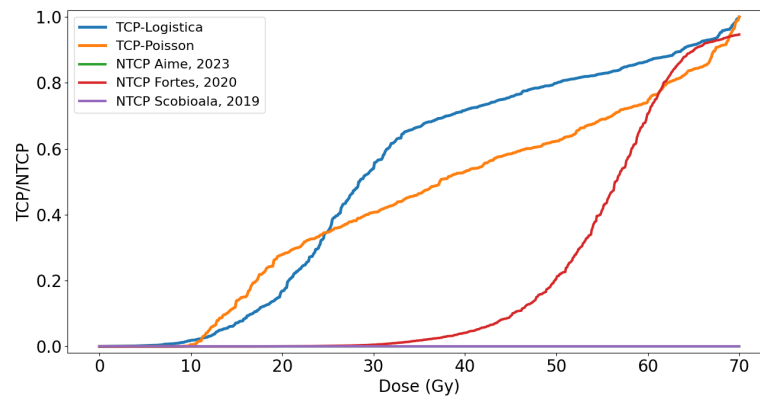


Figura 58: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.4 PACIENTE 5

Tabela 22: Dados de TCP para Paciente 4: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 5	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	35	65	51	49
IMRT 20 Frações	37	63	50	50
IMRT 35 Frações	50	50	51	49
VMAT 5 Frações	41	59	50	50
VMAT 20 Frações	41	59	37	63
VMAT 35 Frações	75	25	40	60

Tabela 23: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 5: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 5	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 24: Dados de NTCP Reto para Paciente 5: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 5	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	2.6	2.4	12	17	66

Figura 59: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

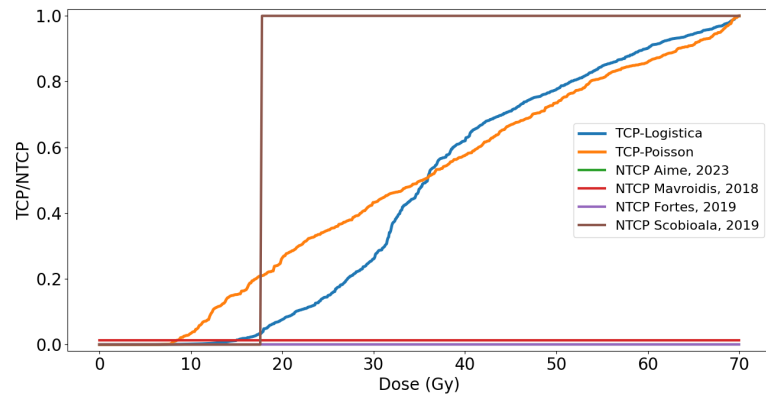


Figura 60: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

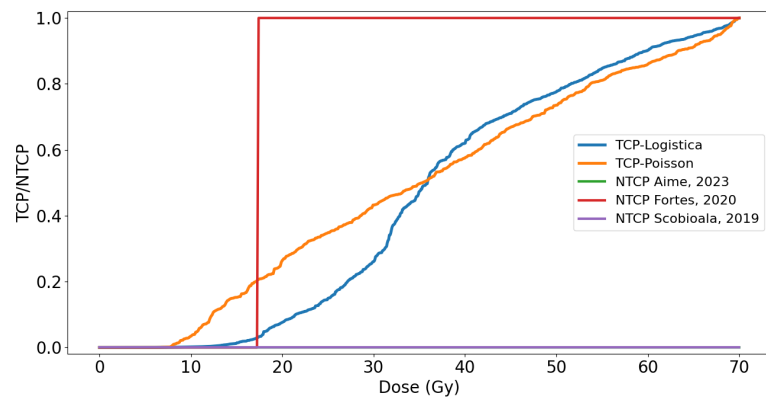


Figura 61: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

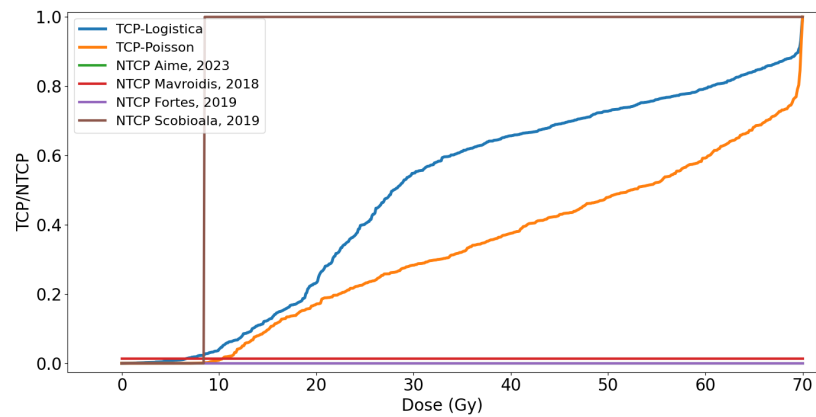
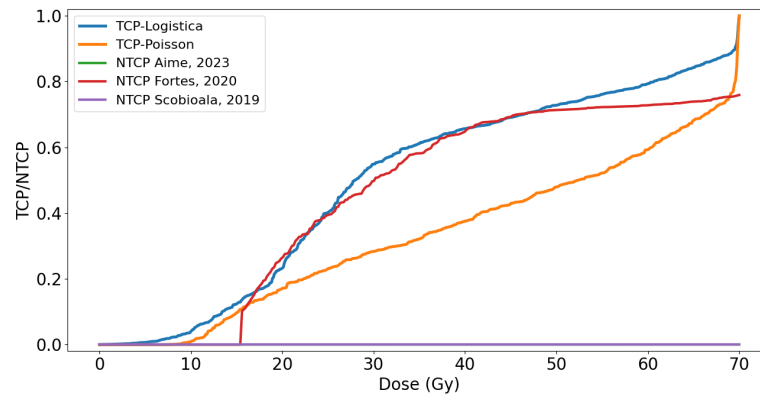


Figura 62: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.5 PACIENTE 6

Tabela 25: Dados de TCP para Paciente 6: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 6	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	44	56	49	51
IMRT 20 Frações	35	65	42	58
IMRT 35 Frações	46	54	43	57
VMAT 5 Frações	45	55	51	49
VMAT 20 Frações	39	61	41	59
VMAT 35 Frações	65	35	35	65

Tabela 26: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 6: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 6	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 27: Dados de NTCP Reto para Paciente 6: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 6	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Figura 63: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

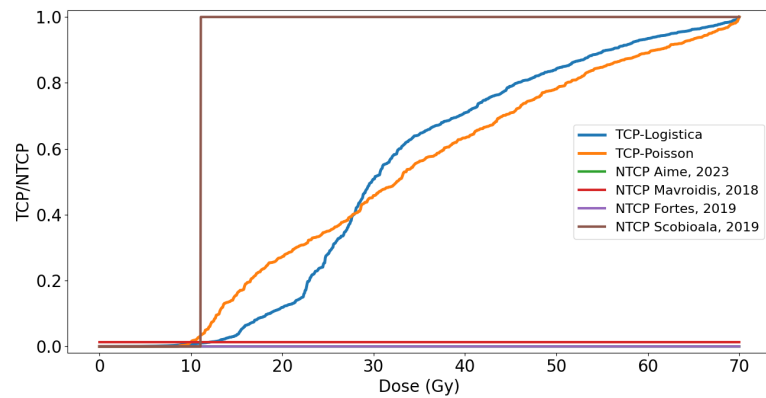


Figura 64: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

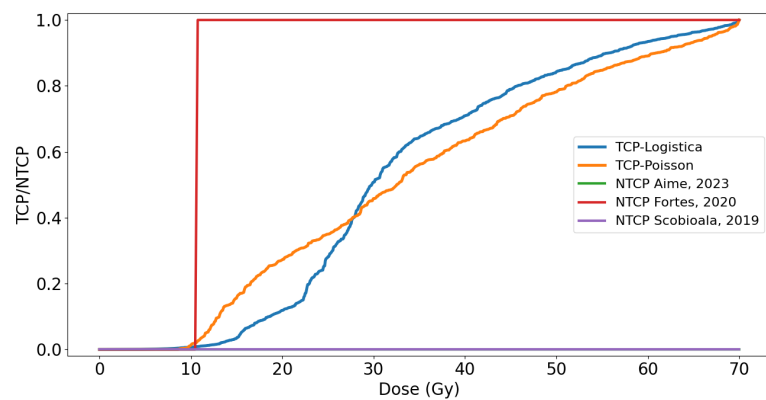


Figura 65: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

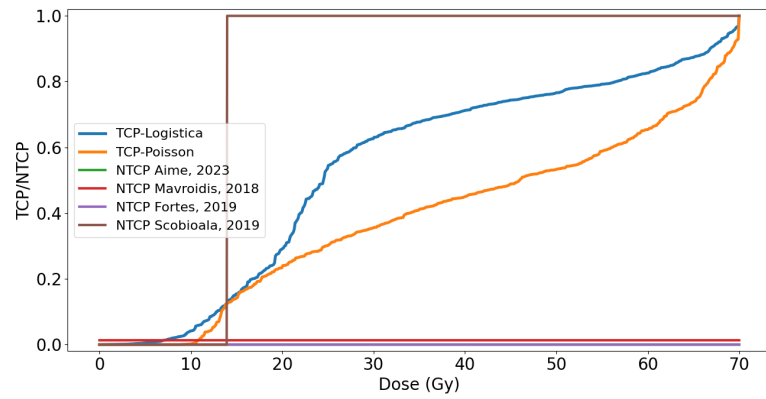
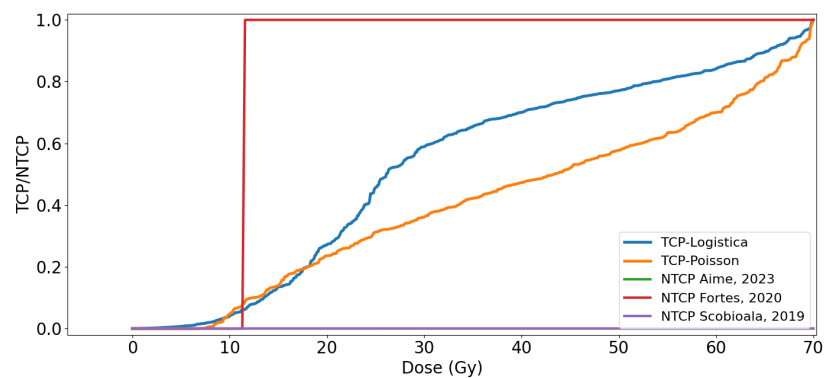


Figura 66: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.6 PACIENTE 7

Tabela 28: Dados de TCP para Paciente 7: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 7	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	31	69	49	51
IMRT 20 Frações	33	67	48	52
IMRT 35 Frações	45	55	49	51
VMAT 5 Frações	46	54	53	47
VMAT 20 Frações	45	55	46	54
VMAT 35 Frações	72	25	44	56

Tabela 29: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 7: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 7	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 30: Dados de NTCP Reto para Paciente 7: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 7	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	9.9	90.1
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	19.7	80.3

Figura 67: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

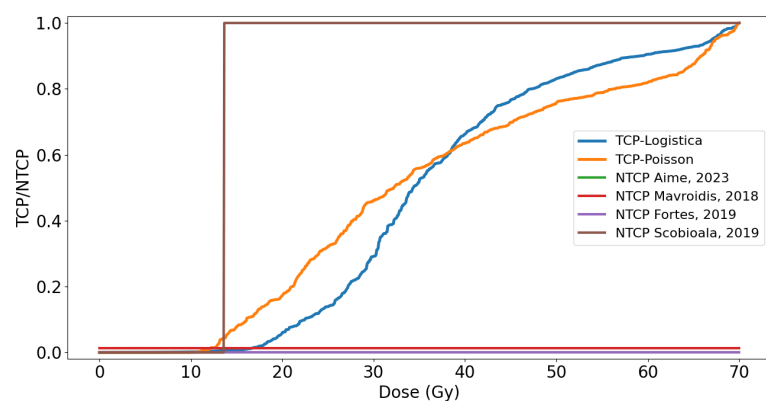


Figura 68: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

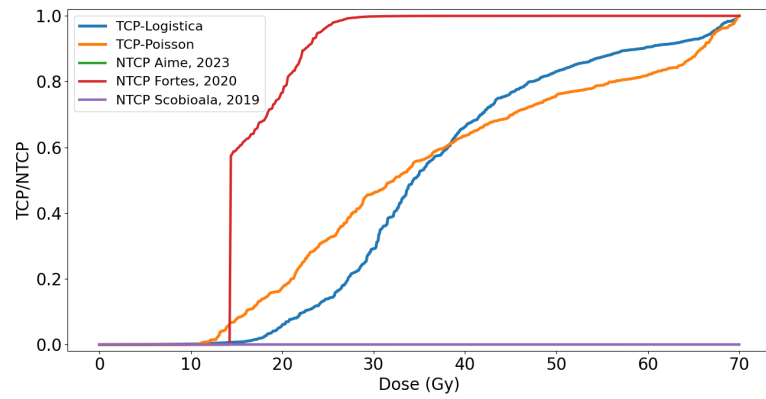


Figura 69: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

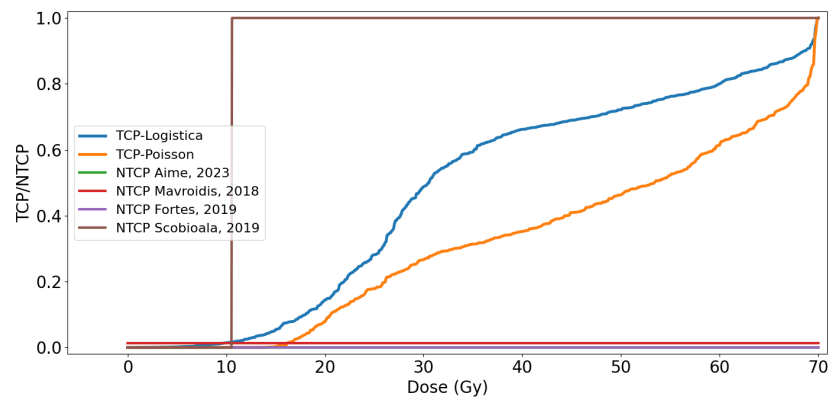
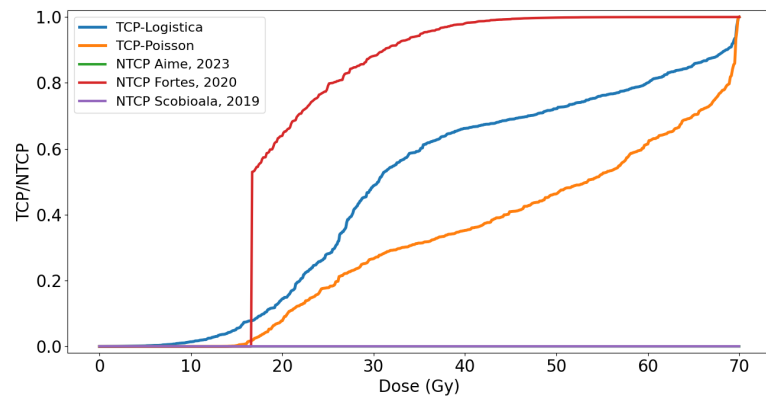


Figura 70: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.



9.7 PACIENTE 8

Tabela 31: Dados de TCP para Paciente 8: controle tumoral variável de 0-50% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 8	TCP-P		TCP-L	
	0-50%	50-100%	0-50%	50-100%
IMRT 5 Frações	46	54	55	45
IMRT 20 Frações	45	55	51	49
IMRT 35 Frações	49	51	50	50
VMAT 5 Frações	42	58	47	53
VMAT 20 Frações	41	59	39	61
VMAT 35 Frações	65	35	34	62

Tabela 32: Dados de NTCP Bexiga para Paciente 8: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 8	NTCP Bexiga				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	0	100

Tabela 33: Dados de NTCP Reto para Paciente 8: complicação variável de 0-25%, 25-50%, 50-75% e 50-100% em função da porcentagem de pixels.

PACIENTE 8	NTCP Reto				
	0%	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
IMRT 5 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 20 Frações	100	0	0	0	0
IMRT 35 Frações	0	0	0	0	100
VMAT 5 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 20 Frações	100	0	0	0	0
VMAT 35 Frações	0	0	0	5.9	94.1

Figura 71: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Bexiga.

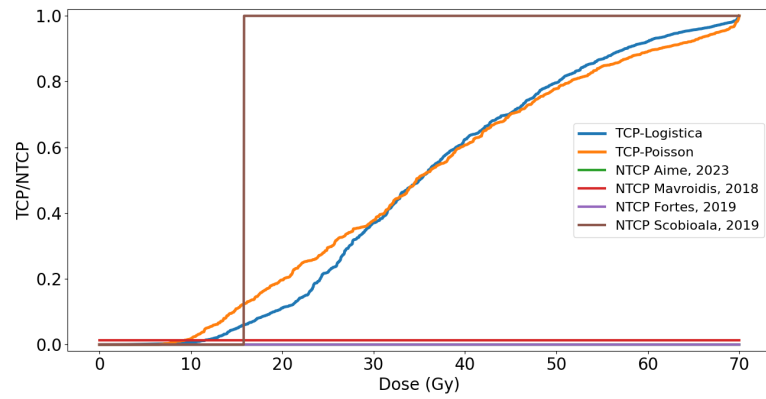


Figura 72: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (IMRT 35 frações) - Reto.

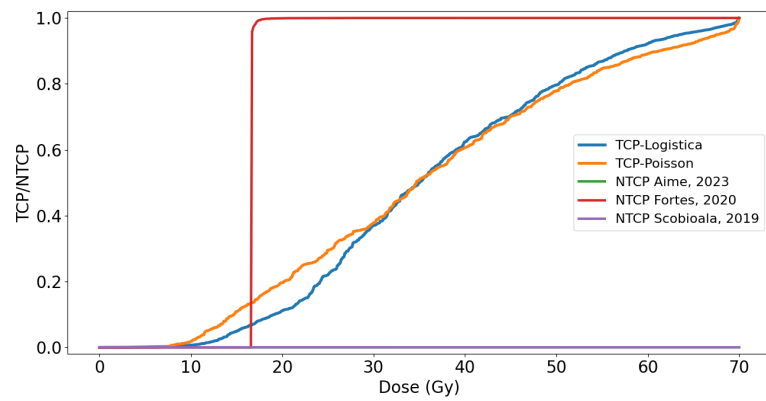


Figura 73: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Bexiga.

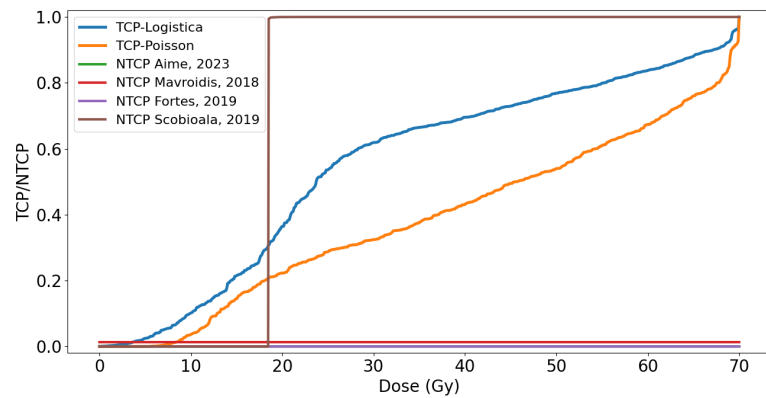


Figura 74: Curvas de TCP e NTCP em função da variação de dose (VMAT 35 frações) - Reto.

