



**CATÓLICA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA**

---

PORTO

**O PAPEL DA DOSE EFETIVA  
BIOLÓGICA (BED) NA  
RADIOTERAPIA CLÍNICA –  
ALTERAÇÃO DE FRACIONAMENTO  
E TEMPO DE TRATAMENTO**

por

Bruno Miguel Neves Mesquita

Dezembro 2021





**CATÓLICA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA**

---

PORTO

**O PAPEL DA DOSE EFETIVA  
BIOLÓGICA (BED) NA  
RADIOTERAPIA CLÍNICA –  
ALTERAÇÃO DE FRACIONAMENTO  
E TEMPO DE TRATAMENTO**

Tese apresentada à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica  
Portuguesa para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

por

Bruno Miguel Neves Mesquita

**Supervisora (Júlio Teixeira S.A):**

Eng.<sup>a</sup> Joana Vale

joana.vale@julioteixeira.pt

**Orientadora:**

Doutora Ana Cavaco

ana.cavaco@julioteixeira.pt

Dezembro 2021



# Resumo

A radioterapia é uma principais armas de combate (não cirúrgica) no tratamento oncológico. Cerca de 40% dos doentes oncológicos recebem tratamento radioterapêutico, de forma isolada ou complementar com outras modalidades terapêuticas, no decorrer do tratamento.

A interrupção de um tratamento radioterapêutico de forma não programada é invariavelmente prejudicial à conclusão com sucesso do mesmo. O esquema de compensação de tratamento é exclusivamente elaborado para cada caso, podendo resultar na conclusão do tratamento de acordo com o inicialmente prescrito pelo médico, ou em alterações no número de frações de tratamento e ou na dose por fração.

O aumento contínuo de casos de interrupções gerou a necessidade de atualizar e agilizar o processo de cálculo de compensações de tratamentos interrompidos, que até à data era feito de forma manual.

Neste trabalho foi desenvolvida, em *Matlab*<sup>®</sup>, uma aplicação que, utilizando os conceitos radiobiológicos de Dose Biológica Efetiva (BED) e Equivalente Dose (EQD2) baseados no modelo radiobiológico linear quadrático, permite automatizar a determinação de esquemas de compensação para tratamentos de radioterapia que tenham sofrido interrupções.

A comparação da aplicação criada, com outras, no que toca às funcionalidades essenciais ao cálculo de compensação de dose – BED e EQD2 para tecido tumoral e órgãos de risco (OARs); rácios  $\alpha/\beta$ ; várias soluções para esquemas de compensação, sugestões automáticas de esquemas de compensação – permitiu avaliar a sua adequação e mostrar que a aplicação é completa e pode ser utilizada em prática clínica.

A elaboração de esquemas de compensação, com recurso à aplicação desenvolvida, para os 14 casos escolhidos de forma aleatória, de tratamentos previamente interrompidos na clínica Júlio Teixeira S.A., possibilitou a comparação dos esquemas gerados pela aplicação com os esquemas escolhidos pelo corpo clínico. Comprovou-se com os resultados obtidos a fiabilidade e versatilidade da aplicação desenvolvida, uma vez que a resposta clínica seguiu na maioria dos casos a mesma linha de pensamento que as sugestões geradas pela aplicação de forma automática. A

implementação da aplicação na clínica refletiu a agilização do processo de cálculo de compensação de tratamentos interrompidos.

Palavras-Chave: Radioterapia, Interrupções, Compensação de tratamento; Modelo Linear Quadrático, Dose Biológica Efetiva

# Abstract

Radiotherapy is one of the main weapons (non-surgical) used in cancer treatment. Nearly 40% of oncological patients receive radiotherapeutic treatment, alone or in addition to other therapeutic modalities, during the course of the treatment.

The interruption of an unscheduled radiotherapeutic treatment is invariably detrimental to its successful completion. The treatment compensation scheme is designed for each case and may result in the completion of treatment as initially prescribed by the clinician, or in changes in the number of treatment fractions and/or the dose per fraction.

The continuous increase on the number of cases with interruptions has created the need to update and speed up the calculating process of compensation for interrupted treatments, which until now was being done manually.

In this project, a *Matlab®* software was developed to allow an automatic analysis of compensation schemes for interrupted treatments, using the radiobiological concepts of Biologically Effective Dose (BED) and Equivalent Dose (EQD2) based on de Linear Quadratic Model.

By comparing the software crated, with others, regarding the essential features of dose compensation calculations – BED and EQD2 for tumor tissue and organs at risk (OARs);  $\alpha/\beta$  ratios; various solutions for compensation schemes; automatic suggestions for compensation schemes – proved the software is complete and suitable for clinical practice.

The elaboration of compensation schemes, using the developed software, for the 14 cases randomly chosen, of previously interrupted treatments at the Júlio Teixeira S.A., made it possible to compare generated schemes by the software with the compensation schemes chosen by the clinical staff. Therefore, the reliability and versatility of the developed software was proven with the results obtained, since clinical response followed in most cases the same line of thought as the suggestions automatically generated by the developed software. The implementation of the software in clinical practice, reflected the goal of this project in creating a tool that would streamline the process of calculating compensations for treatment gaps.

Key-Words: Radiotherapy, Interruptions, Treatment compensation; Linear Quadratic Model, Biologically Effective Dose

# Agradecimentos

Com a conclusão da presente Dissertação, quero deixar o meu agradecimento a todos aqueles que contribuíram de uma forma direta ou indireta para a concretização desta etapa.

Agradeço primeiramente às minhas orientadoras, Dra. Ana Cavaco e Engenheira Joana Vale, por toda a orientação, ensinamentos, assim como por todo o suporte e disponibilidade no decorrer do projeto.

Quero também agradecer ao Professor João Paulo Ferreira por toda a ajuda e disponibilidade.

A toda a minha família agradeço pelo apoio incondicional ao longo de toda esta jornada e por nunca me deixarem desistir.

E por fim, mas não menos importante aos meus amigos e em especial à minha namorada, obrigado pela companhia, compreensão e apoio.



# Índice

<b>Resumo</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>ix</b>
<b>Índice de Figuras</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Índice de Tabelas</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Índice de Equações</b> .....	<b>xv</b>
<b>Acrónimos e Siglas</b> .....	<b>xvii</b>
<b>Capítulo 1 – Introdução</b> .....	<b>19</b>
1.1. Motivação .....	19
1.2. Objetivo .....	20
1.3. Estrutura da Dissertação .....	20
<b>Capítulo 2 – Estado da Arte</b> .....	<b>23</b>
2.1. Radioterapia.....	23
2.1.1 Radiação Ionizante .....	24
2.1.3 Procedimento Clínico .....	24
2.1.2 Otimização do Plano de Tratamento .....	26
2.1.3 Fracionamento .....	27
2.1.3.1 Fracionamento Convencional .....	27
2.1.3.2 Hiperfracionamento .....	28
2.1.3.3 Hipofracionamento .....	29
2.1.3.4 Radioterapia extereotáxica .....	29
2.2. Radiobiologia .....	30
2.2.2 Transferência Linear de Energia.....	30
2.3. Efeitos biológicos da radiação .....	31
2.3.1. Efeitos da radiação por ação indireta.....	31
2.3.2 Efeitos da radiação por ação direta.....	32
2.4 Classificação do dano .....	33
2.4.1 Danos letais, sub-letais e potencialmente letais .....	33
2.4.2 Tecidos Normais: Reações Agudas e Reações Tardias .....	34
2.4.3 Efeitos probabilísticos e Efeitos determinísticos.....	34
2.5 Curvas de sobrevivência celular .....	35
2.5.2 Radiossensibilidade .....	36
2.6 Modelação da radiação .....	39

---

2.7	Modelo Linear Quadrático.....	40
2.7.1	Rácio $\alpha/\beta$ .....	41
2.7.2	Fracionamento .....	42
2.7.3	Efeito Biológico.....	43
2.7.3.1	Fracionamentos Isoeficazes .....	44
2.7.3.2	BED – Dose Biológica Efetiva .....	45
2.7.3.3	BED e Repopulação.....	45
<b>Capítulo 3 – Interrupções de tratamento.....</b>		<b>47</b>
3.1	Compensação de tratamento .....	47
<b>Capítulo 4 – Metodologia .....</b>		<b>49</b>
4.1.	Modelo Matemático.....	49
4.2.	Equações .....	49
4.3.	Rácios $\alpha/\beta$ .....	51
4.3.1	Base de dados $\alpha/\beta$ .....	51
4.3.2	Rácios $\alpha/\beta$ utilizados.....	52
4.4.	Repopulação k e <b>Tdelay</b> .....	54
4.5.	Software.....	55
4.3.1	Estrutura do software.....	56
4.6.	Grupo de pacientes estudado .....	60
4.7.	Análise e comparação com o sistema em uso até à data .....	61
<b>Capítulo 5 – Resultados e Discussão.....</b>		<b>63</b>
5.1.	Utilização prática no serviço .....	70
<b>Capítulo 6 – Conclusão.....</b>		<b>73</b>
<b>Referências: .....</b>		<b>75</b>

# Índice de Figuras

Figura 1. Taxa de sobrevivência de cancro (próstata, pulmão, cólon e mama), casos diagnosticados entre 2010 e 2014 [11];.....	23
Figura 2. Digrama do procedimento clínico radioterapêutico.....	24
Figura 3. Equipamento de Tomografia Computorizada da clínica Júlio Teixeira, SA. .	25
Figura 4. Acelerador Linear da clínica Júlio Teixeira S.A.....	26
Figura 5. Rácio terapêutico, linha amarela corresponde à probabilidade de controlo tumoral, linha verde corresponde à probabilidade de complicações de tecidos normais; O índice terapêutico representa o intervalo de dose entre TCP e NTCP. Correntemente utiliza-se para um tratamento radioterapêutico, $TCP \geq 0.5$ e $NTCP \leq 0.05$ [27][26]..	27
Figura 6. Características fundamentais dos esquemas de fracionamento: convencional, hiperfracionamento e acelerado, respetivamente [4].....	28
Figura 7. Variações de LET de protões em diferentes posições da extensão do pico de Bragg, em comparação com o LET de fotões de um feixe de raio X [34]......	31
Figura 8. Curvas de sobrevivência celular, por exposição a radiação; (A) Dados experimentais segundo o modelo linear quadrático; (B) Dados experimentais segundo o modelo multi-alvo;[19].....	35
Figura 9. Curvas de sobrevivência de culturas celulares de mamíferos expostas a raios-x sob condições óxicas e hipóxicas, ilustrando o efeito dose-modificação da radiação do oxigénio [12]. .....	37
Figura 10. Ciclo celular [41].....	38
Figura 11. Curvas de sobrevivência celular de culturas celulares in vitro, em diferentes fases do ciclo celular [34]......	38
Figura 12. Curvas de sobrevivência celular com $D_0=2$ , segundo os modelos “single target” e “multi target” ( $m=2$ ) [34]......	40
Figura 13. Curvas linear-quadráticas, resposta de culturas celulares com $\alpha/\beta$ altos e baixos [4] .....	42
Figura 14. Curvas de sobrevivência celular, sem fracionamento (azul) e com fracionamento (vermelho), para tecidos de reação aguda e tumores (A) e para tecidos de reação tardia (B) [50]......	43
Figura 15. Diagrama de processo de estruturação de um esquema de fracionamento de um tratamento e reestruturação do mesmo após interrupção não programada.....	51
Figura 16. Interface gráfica da primeira fase do software.....	56
Figura 17. Interface gráfica da segunda fase do software. ....	57
Figura 18. Interface gráfica da segunda fase do software .....	58

# Índice de Tabelas

Tabela 1. Rácios $\alpha/\beta$ , Tumor, em uso na clínica.....	52
Tabela 2. Rácios $\alpha/\beta$ , Órgãos de risco, em uso na clínica.....	53
Tabela 3. Valores de constante de repopulação, $k$ , em uso na clínica.....	54
Tabela 4. Tempo a partir do qual a repopulação se torna obvia, $T_{delay}$ , em uso na clínica. ....	54
Tabela 5. Dados de tratamento prescritos pelo corpo clínico para os casos selecionados (grupo de pacientes).....	63
Tabela 6. Dados de suspensão de tratamento (grupo de pacientes).....	64
Tabela 7. Dados Tumor, suspensão (grupo de pacientes). ....	65
Tabela 8. Dados OARs, suspensão de tratamento (grupo de pacientes). ....	66
Tabela 9. Características dos programas analisados.....	67
Tabela 10. Comparação entre sistema em uso na clínica e software desenvolvido no projeto, caso prático.....	68
Tabela 11. Comparação entre sistema em uso na clínica e software desenvolvido no projeto, caso prático.....	69
Tabela 12. Dados de tratamento e suspensão de tratamento, caso prático (implementação). ....	70
Tabela 13. Esquemas de compensação sugeridos pela aplicação desenvolvida, caso prático (implementação). ....	71

# Índice de Equações

Equação 1. Taxa de aumento de oxigénio. ....	37
Equação 2. Modelos “single target”: sobrevivência celular .....	39
Equação 3. Modelos “multi target”: Probabilidade de uma única região sensível ser atingida .....	39
Equação 4. Modelos “multi target”: Probabilidade de sobrevivência celular .....	40
Equação 5. Modelo linear quadrático: Probabilidade de sobrevivência celular.....	41
Equação 6. Rácio $\alpha/\beta$ .....	41
Equação 7. Rácio $\alpha/\beta$ .....	41
Equação 8. Modelo linear quadrático: Probabilidade de sobrevivência celular a uma exposição de (n) frações de dose (d). ....	42
Equação 9. Efeito Biológico. ....	43
Equação 10. Efeito biológico para (n) frações de dose (d).....	43
Equação 11. Efeito biológico para (n) frações de dose (d).....	44
Equação 12. Efeito biológico para (n) frações de dose (d).....	44
Equação 13. Dose equivalente efetiva (EQD2).....	44
Equação 14. Dose equivalente efetiva (EQD2).....	44
Equação 15. Dose Biológica Efetiva (BED) .....	45
Equação 16. Dose Biológica Efetiva (BED) .....	45
Equação 17. Dose Biológica Efetiva (BED) com inclusão de fator compensatório da proliferação tumoral .....	45
Equação 18. Dose Biológica Efetiva (BED) com inclusão de fator compensatório da proliferação tumoral .....	46
Equação 19. Dose Biológica Efetiva (BED) com inclusão de fator compensatório da proliferação tumoral .....	46
Equação 20. Dose Biológica Efetiva (BED) .....	50
Equação 21. Dose Equivalente efetiva (EQD2) .....	50
Equação 22. Dose Biológica Efetiva (BED) com inclusão de fator compensatório da proliferação tumoral .....	50
Equação 23. Software, nova dose diária.....	59
Equação 24. Software, BED pós-gap (nova dose diária) .....	59
Equação 25. Software, novo número de frações .....	59

Equação 26. Software, BED pós-gap (novo número de frações) ..... 60

# Acrónimos e Siglas

**BED** – Dose Biológica Efetiva (do inglês – *Biologically Effective Dose*)

**CHART** – *Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy*

**CTV** – *Clinical Target Volume*

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico (do inglês – *Deoxyribonucleic Acid*)

**DSB** – Quebra de dupla hélice DNA (do inglês - *Double Strand Break*)

**EQD2** – Dose Equivalente Efetiva

**GLOBOCAN** – Global Cancer Observatory

**Gy** – Gray (unidade do Sistema Internacional)

**HU** – Unidades de Hounsfield (unidade do Sistema Internacional)

**LET** – Transferência Linear de Energia (do inglês – *Linear Energy Transfer*)

**LINAC**– Aceleradores Lineares (do inglês, *Linear Accelerator*)

**MLC** – Colimador Multi-folhas (do inglês, *Multileaf Collimator*)

**MLQ** – Modelo Linear Quadrático

**NTCP** – Probabilidade de Complicações em Tecidos Normais (do inglês – *Normal Tissue Complication Probability*)

**OER** – Taxa de aumento de oxigénio (do inglês - *Oxygen Enhancement Ratio*)

**PTV** – *Planning Target Volume*

**RE** – Efetividade Relativa (do inglês – *Relative Effectiveness*)

**SBRT** – Radioterapia estereotáxica (do inglês - *Stereotactic Body Radiation Therapy*)

**SNS** – Sistema Nacional de Saúde

**SSB** – Quebra de uma hélice DNA (do inglês - *Single Strand Break*)

**TC** – Tomografia Computorizada

**TCP** – Probabilidade de Controlo Tumoral (do inglês – *Tumor Control Probability*)

**TPS** – *Treatment Planning System*

**UE** – União Europeia



# Capítulo 1 – Introdução

## 1.1. Motivação

De acordo com o GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), em 2020, o cancro foi a causa de cerca de 10 milhões de mortes em todo o mundo. Em números totais, os câncros no pulmão, mama, fígado, estômago, reto e colon foram os mais fatais [1].

A radioterapia é uma modalidade terapêutica (não cirúrgica) para doenças oncológicas. A sua finalidade pode ser curativa ou paliativa. Cerca de 40% dos doentes recebem tratamento radioterapêutico durante o decorrer da doença [2] [3].

O tratamento radioterapêutico decorre segundo um planeamento específico estruturado pelo corpo clínico. Convencionalmente a dose de radiação é administrada cinco vezes por semana com exclusão dos fins-de-semana, durante um período de seis a sete semanas [4]. Uma vez que as células tumorais apresentam elevados níveis de proliferação, o tratamento deve ser concluído sem alterações do tempo total de tratamento e sem interrupções, fora as previamente estipuladas (por exemplo: feriados) [5].

Contrariamente ao recomendado, as interrupções não programadas do plano de tratamento não são acontecimentos esporádicos. Com o aparecimento do vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença Covid-19, em janeiro de 2020, as interrupções de tratamento não programadas, tornaram-se ainda mais comuns, resultado dos casos de desenvolvimento da infeção e dos planos de contingência instaurados em prol do combate à pandemia [6].

Interrupções do tratamento não programadas podem tornar o intuito terapêutico previamente estruturado não viável, sendo necessário desenvolver estratégias de compensação de dose de forma a manter a dose efetiva de tratamento. Estas estratégias podem revelar ser de elevada complexidade, dada a quantidade de fatores e desfechos a ter em consideração.

O aumento da ocorrência de tratamentos interrompidos de forma não programada, reforça a necessidade de desenvolvimento de novas metodologias que

possibilitem a agilização do processo de cálculo de compensação de tratamento para centros de radioterapia como a Júlio Teixeira S.A

## 1.2. Objetivo

O objetivo do presente projeto foi o desenvolvimento de um software que possibilitasse ao corpo clínico (Médicos Radioncologistas e Físicos Médicos) agilizar os cálculos de compensação de tratamentos radioterapêuticos interrompidos de forma não programada.

Os parâmetros e modelos matemáticos necessários para o cálculo de compensações de tratamento foram escolhidos através da revisão da literatura e do método de cálculo em utilização até à data.

Uma vez que o cálculo da compensação é de elevada complexidade, um dos objetivos foi projetar um software simples e intuitivo que permitisse, também, comparar várias as possibilidades de compensação de dose.

## 1.3. Estrutura da Dissertação

A presente dissertação é constituída por 6 capítulos.

O primeiro capítulo, relativo à introdução, aborda a motivação que desencadeou a formação deste projeto, é também exposto o objetivo do mesmo, este capítulo termina com a abordagem à estrutura da dissertação.

O segundo capítulo debruça-se sobre o estado da arte do tema em estudo, fundamentado por uma abordagem teórica dos métodos radioterapêuticos.

O terceiro capítulo dedica-se a uma abordagem teórica dos conceitos radiobiológicos essenciais para o desenvolvimento do projeto, incidindo sobre os modelos físicos e biológicos necessários para o desenvolvimento do software.

O quarto capítulo referente à metodologia do trabalho, incide sobre os pontos fulcrais para a composição deste, descrevendo com precisão as componentes de elaboração de um plano de tratamento assim como a estruturação do software. Para além disso é apresentada a base de dados de rácios  $\alpha/\beta$  estruturada assim como os casos práticos usados no estudo.

O quinto capítulo é alusivo aos resultados e discussão, são apresentados detalhadamente 15 casos práticos, e os resultados retirados após serem submetidos ao programa. É ainda apresentada uma comparação do software desenvolvido com aplicações online e com o sistema em uso na clínica Júlio Teixeira S.A.

Por fim, são apresentadas as conclusões retiradas do trabalho, no sexto capítulo, e enunciadas propostas para trabalhos futuros.



# Capítulo 2 – Estado da Arte

## 2.1. Radioterapia

A radioterapia é o uso clínico de radiação ionizante com o fim de erradicar células tumorais malignas ou benignas. A radiação ionizante altera o DNA das células tumorais provocando morte celular.

Em 1896, um ano após a descoberta dos raios X, por Wilhelm Conrad Röntgen, a radiação ionizante foi pela primeira vez utilizada em meio clínico, estabelecendo o início do campo da radioterapia [7].

Numa primeira fase, a radiação X foi clinicamente utilizada como meio de diagnóstico. O posterior desenvolvimento das ampolas de raios X permitiu a produção de fótons de maior energia estendendo o seu uso ao tratamento do cancro [8]. Nos dias de hoje, a Radioterapia é ainda a modalidade terapêutica não cirúrgica, de maior importância para o tratamento do cancro, representando cerca de 40% das intervenções terapêuticas (de forma isolada ou de forma complementar com outras modalidades). [3] [9]. O Sistema Nacional de Saúde (SNS) em 2014 estimou um crescimento contínuo da utilização desta modalidade terapêutica ao longo da década seguinte. À semelhança das décadas passadas, previu uma taxa de crescimento de 3% ao ano de tumores diagnosticados [10]. O Observatório Europeu de Sistemas e Políticas de Saúde, denota uma progressão, em Portugal, tanto no diagnóstico como no tratamento, nas várias modalidades terapêuticas do cancro, assumindo taxas de sobrevivência (para alguns cancros tratáveis) ao fim de 5 anos, superiores às médias da UE (Figura 1) [11].

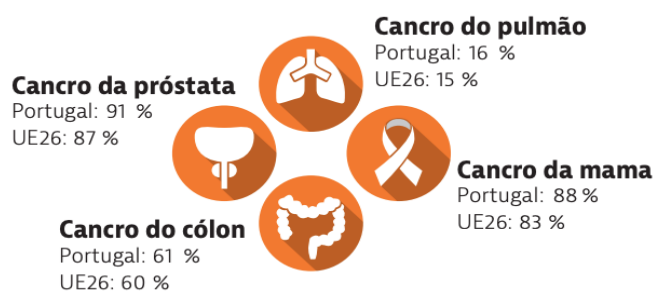


Figura 1. Taxa de sobrevivência de cancro (próstata, pulmão, cólon e mama), casos diagnosticados entre 2010 e 2014 [11];

## 2.1.1 Radiação Ionizante

A radiação ionizante é uma radiação de elevada energia, que possui a capacidade de alterar o estado físico do meio em que incide, formando radicais livres altamente reativos, responsáveis por dar origem a cascatas de reações, até um eventual equilíbrio da carga elétrica. As partículas carregadas depositam energia ao longo da sua trajetória, com capacidade de formar quebras nas estruturas de macromoléculas como DNA. A deposição da energia deste tipo de radiação é de forma aleatória causando assim danos a todas as moléculas da célula. [12]

Os feixes de fótons são caracterizados pela ausência de carga e massa e por possuírem elevadas energias [8]. A interação de um feixe de fótons com o volume corporal irradiado desencadeia um processo de deposição da energia resultante da interação com os elétrons, do volume irradiado. Dadas as características dos fótons o pico de deposição de energia ocorre pouco após a interação com a superfície e vai continuamente decrescendo ao longo do volume irradiado. Quanto maior for a energia de um feixe de fótons maior será a profundidade a que este consegue depositar uma determinada dose num tecido alvo [13][12][14].

## 2.1.3 Procedimento Clínico

O tratamento radioterapêutico subdivide-se em diversas etapas pelas quais o paciente terá de passar. O diagrama abaixo expõe as etapas de todo o procedimento clínico.

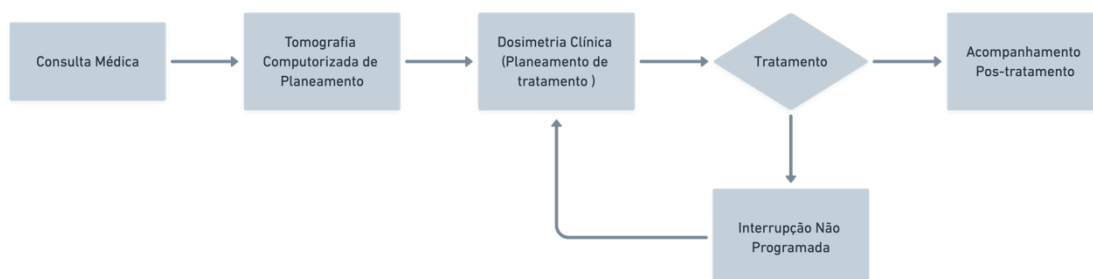


Figura 2. Diagrama do procedimento clínico radioterapêutico.

A primeira etapa do procedimento clínico à qual o paciente é sujeito, é a consulta médica pré-planeamento. Esta é feita pelo médico radioncologista, com o

propósito de examinar o historial clínico do paciente através de exames físicos, análises (hemograma e bioquímica), bem como dos exames imagiológicos e onde é determinada a área a irradiar, dose total de tratamento e fracionamento. [15] [16].

A aquisição da tomografia computadorizada (TC) de planeamento é a segunda etapa do processo. A TC é uma modalidade de imagem que tem como finalidade a recolha de informação detalhada dos órgãos internos do organismo e das suas densidades expressas em Unidades de Hounsfield (HU). O paciente é deitado e imobilizado na cama do equipamento de TC (Figura 3), onde são obtidas imagens da zona do paciente a irradiar. Para assegurar o posicionamento do paciente e a reprodutibilidade deste no decorrer do tratamento, poderá ser necessário tatuar pequenos pontos de referência, alinhados com lasers de posicionamento, fixados nas paredes da sala de tratamento [17][18].

A Dosimetria clínica (planeamento do tratamento) constitui a terceira etapa do procedimento clínico. As imagens de TC adquiridas, possibilitam a determinação da localização e volume do tecido alvo (CTV, *clinical target volume* e PTV, *planning target volume*), assim como o seu posicionamento em relação aos órgãos de risco (OARs) adjacentes. A informação recolhida sobre a densidade dos tecidos é essencial para o cálculo preciso da dose de radiação a administrar. [19] [20] [21].



Figura 3. Equipamento de Tomografia Computorizada da clínica Júlio Teixeira, SA.

O planeamento em radioterapia é um processo iterativo no qual a incidência dos campos de tratamento é escolhida e, recorrendo a algoritmos de cálculo, é determinada a distribuição da dose prescrita no paciente sendo avaliada a dose recebida pelo tumor e OARs.

Na quarta etapa inicia-se o tratamento, de acordo com o planeamento. Em radioterapia são utilizados feixes de raio X constituídos por fótons de elevada energia. Os fótons são gerados em aceleradores lineares (LINACs), que possibilitam a focalização do feixe de radiação na área alvo, com recurso a colimação do feixe (colimadores primários e secundários e colimadores multi-folhas - MLC) [22][13].



Figura 4. Acelerador Linear da clínica Júlio Teixeira S.A.

## 2.12 Otimização do Plano de Tratamento

O objetivo fulcral do tratamento radioterapêutico é a morte celular ou inibição da divisão das células tumorais do paciente. Esta meta demonstra-se de difícil alcance, uma vez que, é impossível administrar uma elevada dose de radiação sem produzir efeitos colaterais em órgãos adjacentes (normais) [23]. A formulação de um plano de tratamento tem desta forma que balancear a probabilidade de controlo tumoral (*tumor control probability*, TCP) e a probabilidade de complicações de tecidos normais (*normal tissue complication probability*, NTCP), na tentativa de assegurar a destruição total das células sem desencadear reações adversas em tecidos normais [24]. A otimização do plano é feita segundo o princípio: maximizar a dose radiação nas células tumorais e minimizar a exposição de células normais à radiação, gerando um plano com um elevado TCP e um baixo NTCP, definido como o princípio do rácio terapêutico (Figura 5) [25] [26].

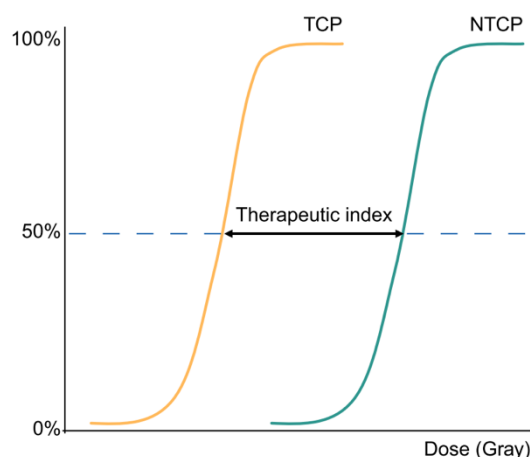


Figura 5. Rácio terapêutico, linha amarela corresponde à probabilidade de controlo tumoral, linha verde corresponde à probabilidade de complicações de tecidos normais; O índice terapêutico representa o intervalo de dose entre TCP e NTCP. Correntemente utiliza-se para um tratamento radioterapêutico,  $TCP \geq 0.5$  e  $NTCP \leq 0.05$  [27][26].

## 2.1.3 Fracionamento

O tratamento do cancro por radioterapia é baseado no conceito de que a capacidade de reparação do DNA é superior em células normais do que em células tumorais [28][29]. A divisão da dose total de radiação em frações, provoca na maioria dos casos, um melhor controlo tumoral (TCP) para um determinado nível de toxicidade nos tecidos adjacentes, em comparação com uma dosagem única, resultando num melhor rácio terapêutico [19] [26]. Vários tipos de fracionamento que representam várias abordagens clínicas são descritos abaixo.

### 2.1.3.1 Fracionamento Convencional

Convencionalmente, a radioterapia é administrada de forma diária (uma vez por dia), com a exclusão dos fins-de-semana, ao longo de várias semanas consecutivas, por norma entre 6 a 7 semanas. A dose por fração convencional é de com uma dose por 2Gy (Gray, Unidade SI de dose absorvida) (Figura 6) [4].

O intervalo de tempo entre administrações consecutivas permite aos OARs a reparação completa das lesões sub-letais induzidas pela radiação, processo que poderá demorar entre 6 a 8 horas [30][26][4].

A finalidade primordial de um fracionamento convencional é a diminuição da probabilidade de indução de efeitos tardios em tecidos normais, mantendo o mesmo

controlo tumoral e a mesma probabilidade (ou ligeiramente superior) de indução de efeitos agudos, que um tratamento de dosagem única [19][4].

O modelo de fracionamento acelerado, baseia-se no conceito do fracionamento convencional. As diferenças entre estes modelos registam-se ao nível da duração total do tratamento, uma vez que o modelo de fracionamento acelerado propõem o aumento do número de tratamentos por semana, passando de 5 (tratamento convencional) para 6 tratamentos semanais, diminuindo dessa forma a duração total do tratamento (Figura 6) [4].

### 2.1.3.2 Hiperfracionamento

O hiperfracionamento, segue a mesma linha de pensamento que o fracionamento convencional, ou seja, recorre à divisão da dose de radiação total num número elevado de doses parciais, na tentativa de alcançar os objetivos acima descritos. Este esquema de tratamento propõem, a administração de mais do que uma dose diária, com valores inferiores aos propostos pelo esquema convencional, durante o mesmo período de tratamento [30]. A múltipla irradiação diária, embora de dose inferior ao esquema convencional, infere ao volume tumoral irradiado a uma dosagem total de tratamento superior (Figura 6) [4].

O modelo de hiperfracionamento CHART (*Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy*) propõem a administração de três doses diárias ao longo de um período de 12 dias consecutivos [26][4].

Fractionation regimen	Conventional	Hyperfractionated	Accelerated
Aim	To control the tumour through redistribution and reoxygenation at the same time as sparing normal tissue through repair and repopulation	To exploit the differences in radiosensitivity of tumour and healthy cells	To overcome tumour repopulation during treatment
Dose/fraction	2 Gy	<2 Gy	≥2 Gy
Number of fractions/day	1	2-3	1
Days of treatment/week	5	5	6
Overall dose	70 Gy	≥70 Gy	<70 Gy
Overall treatment time	7 weeks	7 weeks	5 weeks

Figura 6. Características fundamentais dos esquemas de fracionamento: convencional, hiperfracionamento e acelerado, respetivamente [4].

### 2.1.3.3 Hipofracionamento

O tratamento radioterapêutico segundo o modelo de hipofracionamento, em comparação com o fracionamento convencional, recorre a uma dosagem maior por fração e promove uma diminuição do tempo total de tratamento (menor número de frações de tratamento). Tal como aos métodos acima descritos, este método tem como objetivo principal a extirpação do volume tumoral sem aumentar os efeitos agudos e tardios dos tecidos normais (órgãos adjacentes) [31]. Este método tem ainda como finalidade uma diminuição dos custos de tratamento (menor recurso a equipamentos clínicos) aliado a um melhoramento da qualidade de vida do paciente (menos dias de tratamento) [4][32].

### 2.1.3.4 Radioterapia estereotáxica

O modelo de radioterapia estereotáxica (corporal *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT ou cerebral – radiocirurgia) é um modelo complexo que consiste na administração de elevadas doses de radiação num pequeno número de frações de tratamento, entre 1 a 5 sessões. Esta técnica é dotada de uma elevada precisão na administração da dose, uma vez que o uso de doses elevadas de radiação acarreta um elevado risco para os OARs adjacentes ao tecido alvo. A radioterapia estereotáxica promove assim um aumento do controlo tumoral local mas só podendo ser administrado em volumes tumorais pequenos devido à elevada toxicidade [10] [22] [8].

## 2.2. Radiobiologia

A Radiobiologia é o ramo da ciência resultante da combinação dos campos da biologia e da física. Debruça-se sobre a interação da radiação ionizante com tecidos biológicos e suas consequências [31]. Os conceitos radiobiológicos contribuem para o desenvolvimento dos tratamentos radioterapêuticos, fornecendo bases conceituais relativas à interação entre radiação e tecidos (tumoriais e normais), desenvolvendo novas perspectivas de tratamento, orientando a escolha da abordagem terapêutica e fornecendo valores de dose limite para os OARs.[12]

### 2.2.2 Transferência Linear de Energia

A transferência linear de energia (*linear energy transfer*, LET) é a quantidade física que permite determinar a qualidade de um dado feixe de radiação.

Representa a taxa linear de energia depositada ou transferida para um meio por uma partícula carregada, por unidade de comprimento. A transferência linear de energia é expressa em KeV/ $\mu\text{m}$ . [26]

Os valores de LET vão desde 0,2 KeV/ $\mu\text{m}$  para fótons ou elétrons até valores entre 2 a 20 KeV/ $\mu\text{m}$  para prótons, alcançando valores como 100 KeV/ $\mu\text{m}$  ou superiores para partículas carregadas mais pesadas [33]. A intensidade do efeito gerado pela incidência da radiação depende do LET da própria radiação. As células apresentam uma maior sensibilidade a altos LET, pois estas partículas transferem mais energia por unidade de comprimento, o que corresponde a uma deposição mais densa de ionizações no DNA. Uma dada dose de alto LET é mais destrutiva que a mesma dose de radiação de baixo LET [34]. A radiação utilizada na Radioterapia convencional, são fótons de baixo LET [33].

O aumento da densidade de ionização das partículas, leva a uma formação mais densa de clusters de energia que interagem com as células, e em particular com o DNA nuclear. Os danos produzidos podem consistir em múltiplas lesões, quebras de uma só hélice do DNA, quebras de ambas as hélices e ligações cruzadas do DNA.

A quebra de ambas as hélices é dano é mais difícil de ser reparado, e com o aumento da LET mais quebras em ambas as hélices e ligações cruzadas não são reparadas, aumentando desta forma a probabilidade de morte celular. [35]

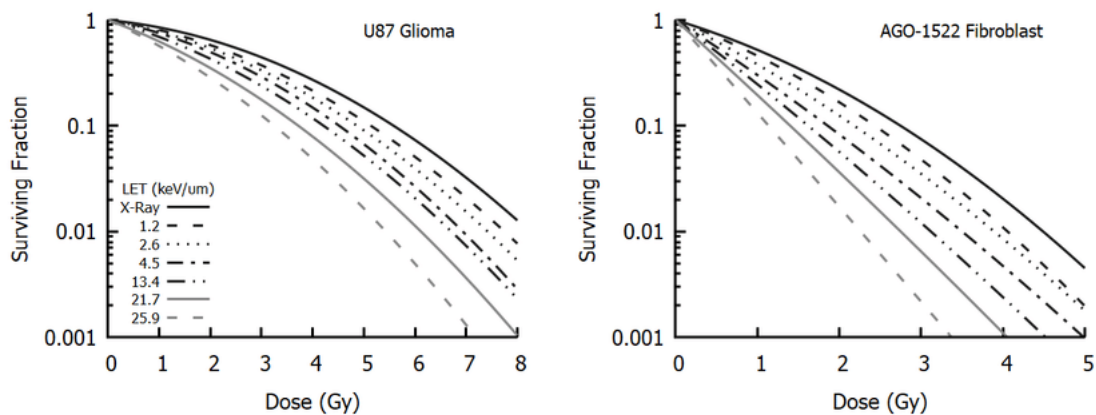


Figura 7. Variações de LET de prótons em diferentes posições da extensão do pico de Bragg, em comparação com o LET de fótons de um feixe de raio X [34].

## 2.3. Efeitos biológicos da radiação

Os efeitos biológicos provocados pela radiação ionizante dependem de características tanto da radiação em si (energia, intensidade, conteúdo), como do alvo irradiado (estrutura do tecido, idade, gênero, saúde do paciente) [31]. Estes efeitos biológicos, advêm por norma de danos na molécula de DNA, sendo este o alvo com maior importância para o funcionamento celular, porém, outras estruturas celulares podem levar à morte celular quando danificadas. Os danos celulares da absorção de radiação ionizante podem resultar por ação direta ou indireta.[26]

### 2.3.1. Efeitos da radiação por ação indireta

A ação indireta da radiação é responsável por cerca de dois terços dos danos biológicos causados por partículas de baixo LET. Os efeitos biológicos gerados por ação indireta da radiação, são induzidos pela ionização de outras moléculas presentes na célula para além do DNA. A ionização destas moléculas (na sua maioria moléculas de água) leva à formação de radicais livres de extrema reatividade, com capacidade de produzir alterações químicas e quebras de ligações moleculares aquando da interação com o DNA [26]. Estas interações têm a capacidade de provocar lesões, que podem ser divididas em dois principais tipos, danos ao nível das bases azotadas e quebras nas hélices do DNA.

Os danos nas bases azotadas geram mudanças estruturais nos pares das bases constituintes do código genético. Mudanças que podem ir da ligação de uma molécula de OH a uma base, à remoção completa de uma base [36]. As quebras na estrutura do DNA podem ir de ruturas menos significativas, que produzem dano apenas a uma das hélices (*single strand breaks*, SSB), até ruturas mais complexas ao nível de ambas as hélices (em zonas próximas)[36]. Os danos em bases azotadas e SSB representam um impacto biológico mínimo. Na maioria dos casos a estrutura do DNA permanece intacta. O que permite que a célula repare o dano com facilidade precisão, a partir da hélice oposta que não tendo sofrido nenhum tipo de dano, servirá como molde [37]. Ainda que raros as quebras de ambas as hélices (*double strand breaks*, DSB), estas são consideradas o ponto chave dos efeitos radiobiológicos. Este evento tem a possibilidade de levar à completa separação do DNA. A reparação destes efeitos torna-se mais difícil devido a não existir uma hélice complementar. Dessa forma, a sua reparação envolve processos mais complexos, que apresentam uma probabilidade elevada de introduzir alterações genéticas [34][36].

Observa-se que a exposição a 1Gy de raio X provoca por norma cerca de 1000 bases danificadas e SSB. Enquanto, para a mesma radiação são somente induzidos 30 a 40 DSB. Contudo mesmo em células muito radiosensíveis observa-se menos de um evento letal por Gray. O que demonstra que DSB embora sejam apresentados como o ponto chave para a morte celular, são na sua maioria reparados corretamente [34].

### 2.3.2 Efeitos da radiação por ação direta

Os efeitos por ação direta, produzidos na sua maioria por partículas de alto LET. São efeitos derivados ionização ou excitação de átomos constituintes do DNA, promovendo a formação de radicais livres, e desencadeando um conjunto de eventos físicos e químicos que resultam em danos e eventual morte celular [26]. Dependendo da energia de radiação os danos desta interação podem resultar em quebras nas hélices constituintes do DNA. Assim como nos efeitos por ação indireta os danos podem em uma ou em ambas as hélices constituintes. Como referido anteriormente quando apenas uma das hélices sofre rutura esse dano é reparado com facilidade sendo o impacto biológico mínimo, por outro lado quando ambas as hélices são afetadas o desfecho comum é a morte celular [31].

## 2.4 Classificação do dano

### 2.4.1 Danos letais, sub-letais e potencialmente letais

O conceito de morte celular é diferente para diferentes tipos de células. Para células diferenciadas, não proliferativas, como nervos e células musculares, a morte celular pode definir-se como a perda de uma determinada função. No caso de células proliferativas como células estaminais, de diversos órgãos, a morte celular define-se como a perda da integridade reprodutiva. Em radioterapia a finalidade é a erradicação tumoral, desta forma, o conceito morte celular centra-se apenas na de perda de capacidade reprodutiva [19].

Os danos celulares causados por radiação são repartidos em três categorias, letal, sub-letal e potencialmente letal.

O dano letal diz respeito a alterações irreversíveis e irreparáveis no DNA, resultando em morte celular. Observado principalmente em irradiações com partículas de alto LET, que resultam em DSB [31].

O dano sub-letal é o tipo de dano que de forma isolada não dá origem à morte celular, mas que combinado com posteriores irradiações pode produzir dano suficiente para tal, se não for reparado horas após a primeira exposição [26]. É induzido na sua maioria por efeitos indiretos da radiação, produzido por feixes de radiação de partículas de baixo LET [38].

O dano potencialmente letal refere-se aos vários tipos de danos que são letais em certos casos e em outros não [34]. Este tipo de dano é reparável dependendo das mudanças no ambiente celular após a exposição à radiação. Em condições normais este tipo de dano é letal para células em processo mitótico. Por outro lado, em condições subótimas após a irradiação a célula sinaliza que não reúne condições para entrar em processo mitótico, procedendo então à reparação do dano [20].

## 2.4.2 Tecidos Normais: Reações Agudas e Reações Tardias

Os efeitos da radiação em tecidos e órgãos normais pode ser classificada em dois grupos: reações agudas ou precoces e reações tardias ou crônicas.

Reações agudas são as que ocorrem por norma durante o curso do tratamento (com capacidade de afetar negativamente a sua execução), ou até três meses após conclusão deste [39]. Estas reações são tipicamente encontradas em tecidos com elevadas taxas de proliferação, como medula óssea, epiderme ou mucosa do trato gastrointestinal. Caracterizam-se por mudanças inflamatórias, dando também origem a sintomas como, vômitos, náuseas e cansaço [12].

Reações tardias são reações que se manifestam passados três ou mais meses do termino do tratamento, podendo levar anos até se manifestarem. Contrariamente às reações agudas, as reações tardias podem desenvolver-se em praticamente todos os órgãos [12]. Este tipo de reação pode ser causado pela absorção direta da radiação, ou como consequência da evolução de efeitos agudos. Caracteriza-se por efeitos de entre os quais a formação de fibroses, fistulas, aberrações cromossômicas, carcinogênese, mutações genéticas [31] [26].

## 2.4.3 Efeitos probabilísticos e Efeitos determinísticos

Os efeitos nocivos da radiação podem ser classificados em duas categorias: probabilístico e determinístico.

Define-se como efeito probabilístico aquele em que a probabilidade de ocorrência aumenta com o aumento da dose administrada, contudo a magnitude do efeito nos pacientes é independente do aumento da dose. Não assume uma relação direta entre dose e efeito. Não existe uma dose limite para este tipo de efeito, uma vez que, existe sempre probabilidade de o evento ocorrer mesmo em doses muito pequenas. As reações tardias ou crônicas são consideradas efeitos probabilísticos [26].

Define-se como efeito determinístico aquele em que a gravidade do efeito aumenta com o aumento da dose. Assume uma relação direta entre dose e efeito. Por

norma estes efeitos surgem acima de uma dose limite. As reações agudas ou precoces são consideradas efeitos determinísticos [26].

## 2.5 Curvas de sobrevivência celular

A irradiação de uma cultura celular pode implicar, baixas nas taxas de reprodução, perda completa do poder reprodutivo, ou mesmo morte celular. Contudo nem todas as células são afetadas pela exposição à radiação, uma parte das células conserva a sua capacidade reprodutiva [26].

Graficamente é possível analisar a relação existente entre a fração de células irradiadas que mantém a sua capacidade reprodutora intacta e dose de radiação absorvida (Figura 8) [26]. Para tal representa-se a fração de células sobreviventes em percentagem na escala logarítmica (eixo das ordenadas) e a dose em Gy na escala linear (eixo das abcissas), formando assim a curva de sobrevivência celular [26]. A escala logarítmica é usada por permitir uma visualização e comparação fácil de valores ínfimos de sobrevivência celular, importantes para que se torne possível a redução tumoral, ou controlo local do tumor [12].

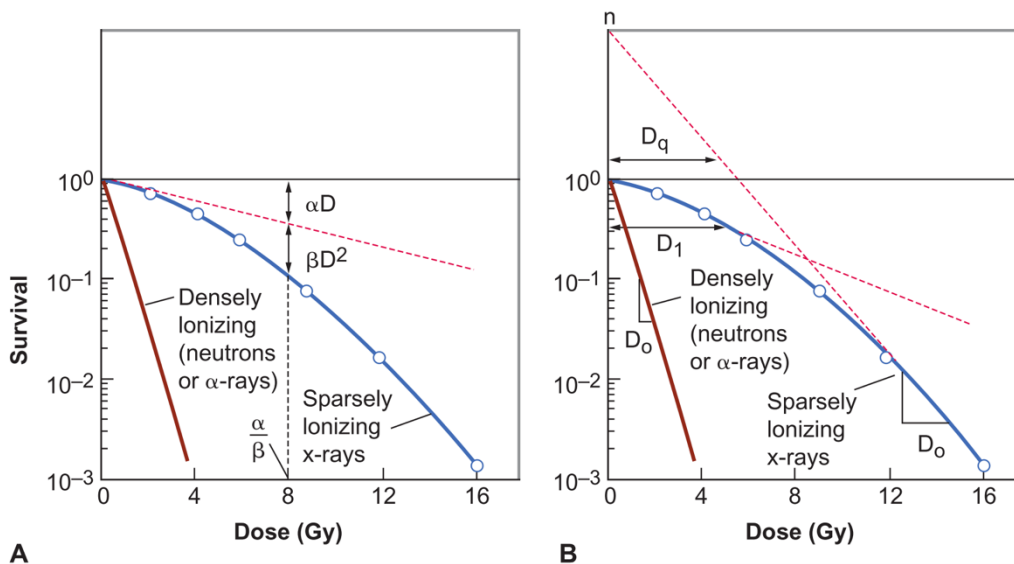


Figura 8. Curvas de sobrevivência celular, por exposição a radiação; (A) Dados experimentais segundo o modelo linear quadrático; (B) Dados experimentais segundo o modelo multi-alvo; [19]

O tipo de radiação incidente, dependendo se a radiação é de ionização densa ou escassa, tem influência na forma da curva de sobrevivência celular (Figura 8). A curva

de sobrevivência celular apresenta um crescimento exponencial praticamente reto em função da dose, perante uma ionização densa (alta LET), partículas  $\alpha$  ou neutrões de baixa energia. Enquanto para uma radiação de ionização escassa (baixa LET), como raio x, verifica-se um declive inicial seguido de uma região ombro (região curva) e por fim para doses elevadas uma região praticamente reta [26]. Por norma esta ultima região não acontece até doses superiores às utilizadas como frações diárias em radioterapia tenham sido atingidas [19].

## 2.5.2 Radiossensibilidade

Determinados fatores possuem a capacidade de modificar a radiossensibilidade celular. Estes fatores incluem, a dose e taxa de dose (dose administrada por unidade de tempo), a transferência linear de energia da radiação, os compostos químicos presentes na célula (radiossensibilizadores e radioprotetores) e a fase do ciclo celular [40].

### 2.5.2.1 Dose e Taxa de Dose

A doses e taxas de dose muito baixas os danos resultantes são na sua maioria SSB, com elevada probabilidade de reparação ao longo do tempo. Em contraste a doses e taxas de dose elevadas, existe uma maior formação de DSB e conseqüentemente menos probabilidade de reparação dos danos [40].

### 2.5.2.2 Transferência Linear de Energia

As radiações de elevada LET, são radiações de curto alcance e causam mais danos do que as radiações de baixa LET, devido a uma maior deposição de energia numa área localizada por parte das primeiras [40].

### 2.5.2.3 Radiossensibilizadores e radioprotetores: Oxigénio

Durante a exposição à radiação, certos compostos químicos presentes podem aumentar (radiossensibilizadores) ou diminuir (radioprotetores) o efeito da radiação. O oxigénio é um conhecido radiossensibilizador, células com elevados níveis de oxigenação são altamente radiossensíveis. Vários estudos *in vitro* mencionam a existência de uma maior viabilidade celular em culturas irradiadas em condições

anaeróbias. Hipoxia, condição segundo a qual o corpo ou região do corpo é privada de oxigénio suficiente, é um estado comum em muitos tumores, dado ao seu crescimento ultrapassar a capacidade vascular local. No entanto verifica-se que os tumores tornam-se menos hipóxicos durante tratamentos de radiação fracionada [40] [34] [31].

O aumento dos danos causados pela radiação após oxigenação é definido como dose-modificante (ou seja, a dose de radiação responsável por um determinado nível de sobrevivência celular é reduzida aproximadamente pelo mesmo fator em todos os níveis de sobrevivência). Dessa forma é possível calcular a taxa de aumento de oxigénio (*oxygen enhancement ratio*, OER), que representa o aumento do efeito da radiação após oxigenação [31][12]:

$$OER = \frac{\text{Dose da radiação em condições hipoxicas}}{\text{Dose da radiação em condições oxicas}} \quad (1)$$

A oxigenação tem a capacidade de alterar o efeito indireto da radiação, radicais livres, podendo alcançar um valor máximo de 3 para OER. Contudo a oxigenação não desempenha um papel relevante no efeito direto da radiação, para o qual o valor de OER é 1[31].

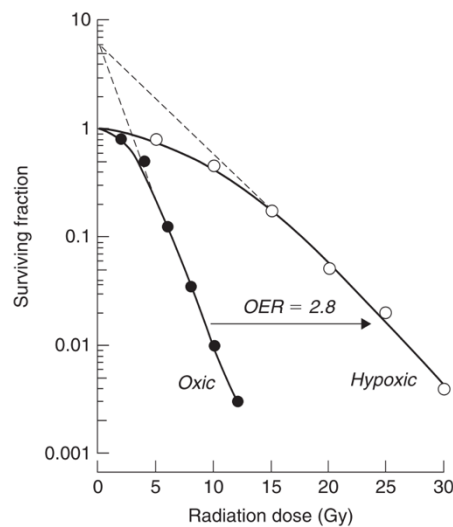


Figura 9. Curvas de sobrevivência de culturas celulares de mamíferos expostas a raios-x sob condições óxicas e hipóxicas, ilustrando o efeito dose-modificação da radiação do oxigénio [12].

### 2.5.2.4 Ciclo Celular

A radiosensibilidade celular varia consideravelmente ao longo do ciclo celular. O ciclo de proliferação celular caracteriza-se por duas fases bem definidas, uma fase de síntese de DNA (S) e uma fase de mitose (M), onde ocorre a divisão celular. As fases S e M são separadas por duas fases intercalares G1 e G2, durante as quais, o DNA não foi ainda sintetizado ou o DNA já foi sintetizado, mas encontra-se em curso outro processo metabólico, respetivamente. A fase G1 sucede-se no período entre M e S e a fase G2 sucede-se no período entre S e M (Figura 10) [12][26][40].

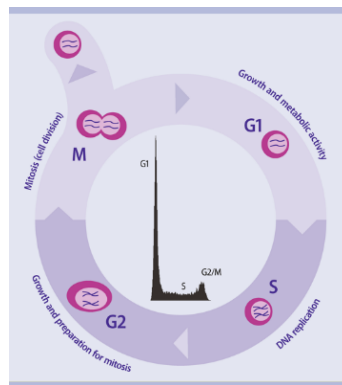


Figura 10. Ciclo celular [41].

Como referido anteriormente, a radiosensibilidade varia ao longo do ciclo celular (Figura 11). Verifica-se que durante a fase mitótica (M) a radiosensibilidade é quatro vezes maior que a radiosensibilidade durante os períodos interfásicos e de sintetização do DNA (S, G1 e G2). A radiorresistência é notavelmente superior na fase de síntese (S), dada a presença de uma grande quantidade de enzimas de síntese, com capacidade de reparar rapidamente o DNA danificado [31].

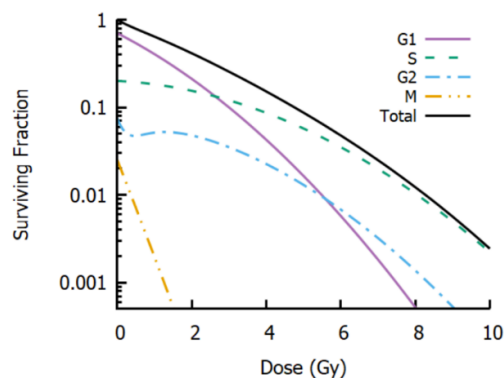


Figura 11. Curvas de sobrevivência celular de culturas celulares *in vitro*, em diferentes fases do ciclo celular [34].

## 2.6 Modelação da radiação

Em contraste com outras áreas da biologia, os campos de radiobiologia e radioterapia, foram desde o seu início relacionados com disciplinas do campo da física. Sustentados por modelos matemáticos, esta ligação desempenha um papel importante na compreensão e otimização da administração da radiação no tratamento do cancro [34][42].

Os modelos “*single target*” dominaram o início dos estudos radiobiológicos. Estes modelos sugerem que as células contem uma região sensível (*target*) que pode ser desativada por um evento de irradiação (*hit*). Esta hipótese considera que se ocorrer um destes eventos numa região sensível da célula, esta morrerá. Considera ainda, que a sua eficácia é proporcional à dose de radiação, seguindo uma distribuição de Poisson [43]. Dessa forma, os modelos “*single target*” apresentam uma sobrevivência celular segundo a fórmula:

$$S = P_{hit}(0, D) = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (2)$$

Onde,  $P_{hit}(0, D)$  representa a probabilidade de uma célula receber (n) eventos nocivos com uma exposição de dose D,  $D_0$  representa a dose que proporciona em média um evento nocivo por célula [34].

Os modelos “*multi target*”, surgem através do aprofundamento da investigação de modelos biológicos mais complexos. Foi verificado constantemente nestes modelos, curvas de sobrevivência celular com formato de ombro [44]. Por consequência os modelos “*multi target*” assumem que a célula não apresenta apenas uma região sensível, mas sim (m) regiões sensíveis e que cada uma dessas regiões deve ser inativada para se dar a morte celular. Considerando que o número de *hits* por região sensível é dado por  $D/D_0$ , então a probabilidade de uma única região sensível ser atingida é [45]:

$$1 - P_{hit}(0, D) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (3)$$

Dessa forma, a probabilidade de sobrevivência celular (nem todas as ( $m$ ) regiões sensíveis são atingidas) é:

$$S = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^m \quad (4)$$

O modelo “*multi target*” reproduz uma curva de sobrevivência celular em formato ombro, com um declive inicial igual a zero. A doses elevadas o declive apresenta um valor semelhante ao modelo “*single target*” [45]. O aprofundamento contínuo dos estudos de sistemas biológicos, destacou incoerências na relação entre os modelos matemáticos (“*multi target*”) e a resposta biológica à radiação [46].

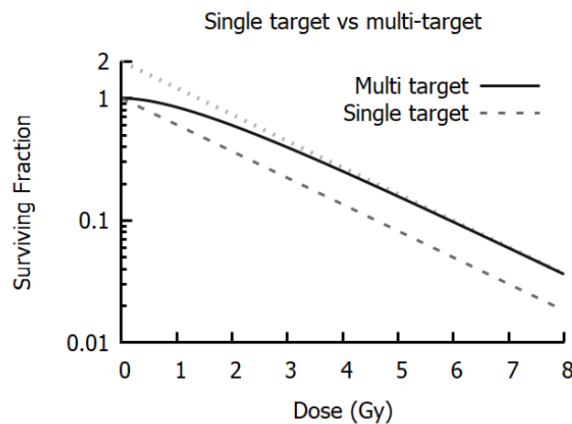


Figura 12. Curvas de sobrevivência celular com  $D_0=2$ , segundo os modelos “*single target*” e “*multi target*” ( $m=2$ ) [34].

## 2.7 Modelo Linear Quadrático

Inúmeros modelos matemáticos foram propostos com a finalidade de descreverem as curvas de sobrevivência celular. O modelo linear quadrático (MLQ), é até à data o modelo base em radiobiologia experimental e clínica, destacando-se pela sua simplicidade e robustez. Este modelo proporciona uma relação simples entre a fração celular sobrevivente e dose de radiação ionizante administrada [47].

O modelo linear quadrático, assume dois parâmetros que descrevem a radiosensibilidade intrínseca da célula. Um primeiro parâmetro linear,  $\alpha$ , diretamente proporcional à dose, correspondente à morte celular por danos não reparáveis após uma

única interação com a radiação. E um segundo parâmetro quadrático,  $\beta$ , diretamente proporcional ao quadrado da dose, que reflete a morte celular resultante da acumulação de múltiplos danos sub-letais induzidos pela radiação. [48]

Este modelo descreve a probabilidade de sobrevivência celular após a exposição a uma dose de radiação, segundo a fórmula:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (5)$$

Onde,

D: dose de radiação administrada

S(D): fração celular sobrevivente à dose D

$\alpha$ : coeficiente linear

$\beta$ : coeficiente quadrático

### 2.7.1 Rácio $\alpha/\beta$

O rácio  $\alpha/\beta$  define o ângulo da curva de sobrevivência celular, uma vez que, representa a dose à qual os componentes lineares e quadráticos contribuem de igual forma para a morte celular [19].

$$\alpha D = \beta D^2 \quad (6)$$

Ou

$$D = \alpha/\beta \quad (7)$$

Por conseguinte, células que apresentem  $\alpha/\beta$  elevados demonstram um aumento constante de morte celular em função do aumento da dose, dado que, componente linear  $\alpha$  é predominante. Contrariamente células com  $\alpha/\beta$  baixos apresentam curvaturas mais acentuadas pela prevalência da componente quadrática  $\beta$  [34].

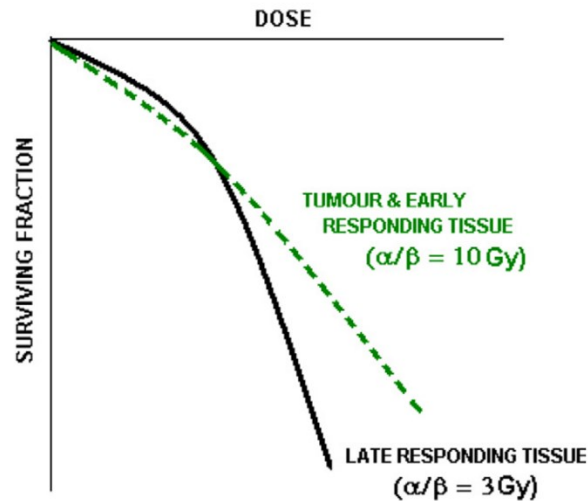


Figura 13. Curvas linear-quadráticas, resposta de culturas celulares com  $\alpha/\beta$  altos e baixos [4].

## 2.7.2 Fracionamento

A curva linear quadrática é particularmente importante para o fracionamento da dose, uma vez que, permite descrever a relação entre doses totais isoefetivas e dose por fração. Desse modo, pode ser utilizado para obter estimativas de eficácia/toxicidade após alterações na dose por fração e dose total [34][49].

A previsão de sobrevivência celular a uma exposição com (n) frações bem separadas de dose (d) será:

$$S = (e^{-\alpha d - \beta d^2})^n = e^{-D(\alpha + \beta d)} \quad (8)$$

Onde D representa a dose total de exposição e é dada por  $D=nd$ . Uma vez que  $dD < D^2$ , a contribuição quadrática na morte celular será menor, promovendo um aumento da sobrevivência celular (Figura 14). A administração de uma determinada dose total em pequenas frações aumenta a tolerância de um tecido, o que corresponde a um aumento da dose isoefetiva, ou a uma diminuição da toxicidade da dose total. Permitindo assim que a morte celular relativa de diferentes populações seja calculada através do ajuste do programa de fracionamento [34][49].

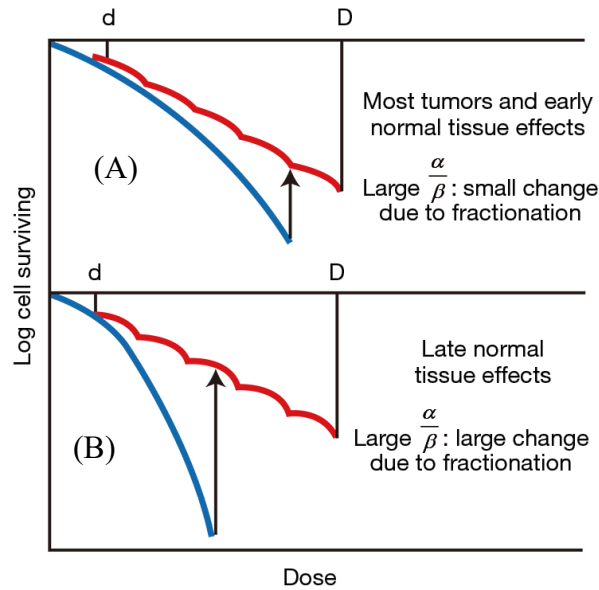


Figura 14. Curvas de sobrevivência celular, sem fracionamento (azul) e com fracionamento (vermelho), para tecidos de reação aguda e tumores (A) e para tecidos de reação tardia (B) [50].

De forma genérica, os tecidos de resposta tardia (caracterizados por baixas taxas de proliferação e baixo rácio  $\alpha/\beta$ ), apresentam uma elevada sensibilidade a alterações na dose por fração, o que reflete um aumento substancial da tolerância com a redução de dose por fração. Em contraste, os tecidos de resposta aguda e tecidos tumorais (caracterizados por elevadas taxas de proliferação e alto rácio  $\alpha/\beta$ ), apresentam uma sensibilidade reduzida ao efeito de fracionamento (Figura 14) [34][49].

### 2.7.3 Efeito Biológico

O efeito biológico (endpoint) de uma dada dose absorvida, depende de como essa dose é distribuída ao longo do tempo [12]. Assume-se que a magnitude do efeito (E) é exclusivamente dependente do número de células sobreviventes (S), em escala logarítmica [34]:

$$E = -\ln(S) \quad (9)$$

O efeito (E) para (n) frações bem separadas de dose (d) será:

$$E = -\ln(S) = n(\alpha d + \beta d^2) = D(\alpha + \beta d) \quad (10)$$

Embora o fracionamento minimize os danos em todos os tecidos de forma generalizada, a minimização dos mesmo para uma determinada população é sempre dependente do rácio  $\alpha/\beta$ , desta forma [34]:

$$E = \alpha D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (11)$$

$$E = \alpha * [Dose\ Total] * [Efetividade\ Relativa] \quad (12)$$

A efetividade relativa (*relative effectiveness*, RE) é um fator característico do tecido em análise ( $\alpha/\beta$ ) e do programa de fracionamento (dose por fração (d)) [51].

### 2.7.3.1 Fracionamentos Isoeficazes

A abordagem do Modelo Linear-Quadrático leva à conceção de numerosas formulas para o cálculo de relações isoefetivas para radioterapia, com a finalidade de descrever uma série de esquemas de fracionamentos isoeficazes [12]. Em consequência do amplo estudo científico e uso clínico da dose de referência 2 Gy por fração, os tratamentos são frequentemente comparados com base em doses equivalentes de 2 Gy por fração [34]. A dose equivalente efetiva, EQD2, para a qual um determinado tratamento com (n) frações de dose (d), produz o mesmo efeito biológico (que um tratamento de 2 Gy por fração) será:

$$\alpha D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) = \alpha EQD2 \left( 1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right) \quad (13)$$

Ou

$$EQD2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad (14)$$

### 2.7.3.2 BED – Dose Biológica Efetiva

A dose biológica efetiva (*biologically effective dose*, BED), surge a partir do modelo linear-quadrático, como a dose total que seria necessária para através de um dado esquema de fracionamento obter um determinado efeito biológico (se a dose for administrada em doses muito baixas ou em administração contínua com uma taxa de dose lenta) [51] [52]. Segundo a fórmula:

$$BED = \frac{E}{\alpha} = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (15)$$

Ou

$$BED = D * RE \quad (16)$$

Sendo BED o produto da dose total física pela efetividade relativa, este é dependente do rácio  $\alpha/\beta$ , e desta forma, específico para um determinado tecido. Contudo dada a falta de homogeneidade dos volumes irradiados, assim como a falta da mesma na distribuição da dose, é possível verificar a existência “hot spots” de doses superiores às prescritas em volumes alvo grandes/irregulares, podendo envolver tecidos normais. Para estas situações, é requerido um cuidado especial no calculo do BED e consideração do uso de mais do que um ponto de referência, para o calculo do mesmo [53][52].

### 2.7.3.3 BED e Repopulação

As células tumorais caracterizam-se por um crescimento exponencial, desse modo, a equação da dose biológica efetiva pode ser corrigida para efeitos temporais, através da inclusão de um fator (subtrativo de repopulação) compensatório da proliferação tumoral [54] [34][52].

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - KT \quad (17)$$

Conforme o acima referido, é adicionado à fórmula do BED, uma componente K (em unidades de Gy por dia), caracterizada como o equivalente diário do BED da

proliferação tumoral (e não a dose física por dia), necessário para compensar a repopulação. É também adicionado uma componente representativa do tempo total de tratamento, T [52] [54].

O valor de K é dependente do tipo de tumor e é definido como,  $\frac{0.693}{\alpha * T_{eff}}$ , mesmo para tumores com baixos valores  $\alpha$  (proliferação baixa), dado que podem apresentar valor de K significativos, considera-se de forma generalizada  $\alpha = 0.3 \pm 0.1 \text{ Gy}^{-1}$ .  $T_{eff}$ , é o tempo efetivo de duplicação das células em repopulação [53][55][56]. A fórmula pode então ser apresentada como:

$$Bed = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{0.693}{\alpha * T_{eff}} T \quad (18)$$

Para tumores de proliferação rápida em que o tempo total de tratamento é superior a 20 dias, é também necessário implementar uma componente temporal,  $T_k$  (*kick-off-time*) definida como tempo a partir do qual a repopulação se torna obvia (esta componente será subtraída ao tempo total de tratamento) [57][56][58].

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{0.693}{\alpha * T_{eff}} (T - T_k) \quad (19)$$

# Capítulo 3 – Interrupções de tratamento

Em radioterapia clínica, embora indesejáveis, as interrupções de tratamento de forma não programada são ocorrências inevitáveis. As suspensões de tratamento podem dever-se a diferentes motivos, falhas técnicas (p.e avarias), motivos pessoais, fatores logísticos (p.e transporte), ou até consequência dos efeitos colaterais do tratamento [5] [12].

## 3.1 Compensação de tratamento

Os cálculos de compensação de um tratamento interrompido de forma não programada, baseiam-se no BED total prescrito, para tumor e OARs. O BED total prescrito para um determinado esquema de fracionamento pode ser obtido de duas formas, através conclusão do tratamento sem interrupções, ou pelo somatório dos BEDs das diferentes fases do tratamento (pré-interrupção e pós-interrupção) [52].

A compensação de um tratamento suspenso de forma não programada é diferente de caso para caso, não existindo um método standardizado de compensação de um tratamento [5]. Dada a singularidade de cada tratamento a interrupção do mesmo requer a análise e validação, por parte do corpo clínico, das várias possibilidades de colmatar a suspensão de forma a não aumentar as reações adversas para o paciente.

Os métodos mais utilizados na clínica Júlio Teixeira S.A. para a compensação de um tratamento interrompido são:

- Método 1: Preservar o tempo global de tratamento, ou seja, preservar o esquema de fracionamento prescrito; preservar a dose total de tratamento, desta forma preservando também a dose por fração;
- Método 2: Preservar o tempo global de tratamento, ou seja, preservar o esquema de fracionamento prescrito; aumentar a dose por fração administrada;
- Método 3: Administrar frações de tratamento extra; preservar a dose por fração prescrita;

Como referido anteriormente cada tratamento deve ser tratado de forma exclusiva uma vez que não existe um método universal para a compensação de um tratamento interrompido. A escolha do método a utilizar é feita pelo corpo clínico. Preferencialmente, se for seguro para o doente, é escolhido o método de compensação que permite acabar o tratamento de acordo com o esquema de fracionamento previamente prescrito.

Alguns métodos sugerem a administração de frações bi-diárias ou administração de frações durante o fim-de-semana, contudo, estes métodos de compensação não são aplicados na Júlio Teixeira S.A.

# Capítulo 4 – Metodologia

Em primeiro lugar foi selecionado o modelo matemático e formulas complementares, assim como a compilação de dados essenciais à realização do projeto, de acordo com a literatura mais atual.

Após a recolha bibliográfica, foi então desenvolvido, em *Matlab®*, uma aplicação que permitisse a médicos radioncologistas e físicos médicos agilizar o processo de cálculo e análise da compensação de tratamentos interrompidos de forma não programada.

Foi depois realizada uma comparação com o método de compensação de tratamento em vigor na clínica. Esta comparação foi feita recorrendo a 15 casos de pacientes com interrupções de tratamento de forma não programada com tomada de decisão de dose equivalente. A aplicação desenvolvida foi também comparada com 5 aplicações disponíveis online.

## 4.1. Modelo Matemático

O modelo matemático selecionado para elaboração do projeto foi o Modelo Linear Quadrático (MLQ) que, de acordo com a bibliografia, proporciona a descrição da probabilidade de sobrevivência celular após uma exposição a uma dose de radiação, através de uma relação simples entre a dose de radiação administrada e a fração celular sobrevivente [47].

## 4.2. Equações

De acordo com o exposto no Capítulo 2, a partir do MLQ surge uma panóplia de equações em resposta a inúmeras questões radioterapêuticas.

As equações utilizadas na elaboração de um plano de tratamento e de um novo plano de tratamento após interrupção não programada foram:

- BED - Equação basilar na construção do plano de tratamento, permite ao clínico determinar a dose total necessária para obter um determinado

efeito biológico, segundo a dose diária e esquema de fracionamento selecionados. Na elaboração do plano de tratamento recorre-se à equação do BED para a determinação da dose total que será administrada ao tecido tumoral e tecidos adjacentes.

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (20)$$

- EQD2 – Equação que permite a comparação entre o plano de tratamento escolhido pelo clínico ((n) frações de dose (d)) e o mesmo esquema de fracionamento a uma dose de referência de 2Gy.

$$EQD2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad (21)$$

- BED+Repopulação – Equação utilizada para a determinação do BED após interrupção. Esta equação inclui um fator de compensação da proliferação do tumor durante o intervalo de tempo em que o tratamento foi interrompido.

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - K(T - T_{delay}) \quad (22)$$

O processo de estruturação do esquema de um fracionamento de tratamento e reestruturação do mesmo após paragem não planeada é feito de acordo com o seguinte diagrama de fluxo:

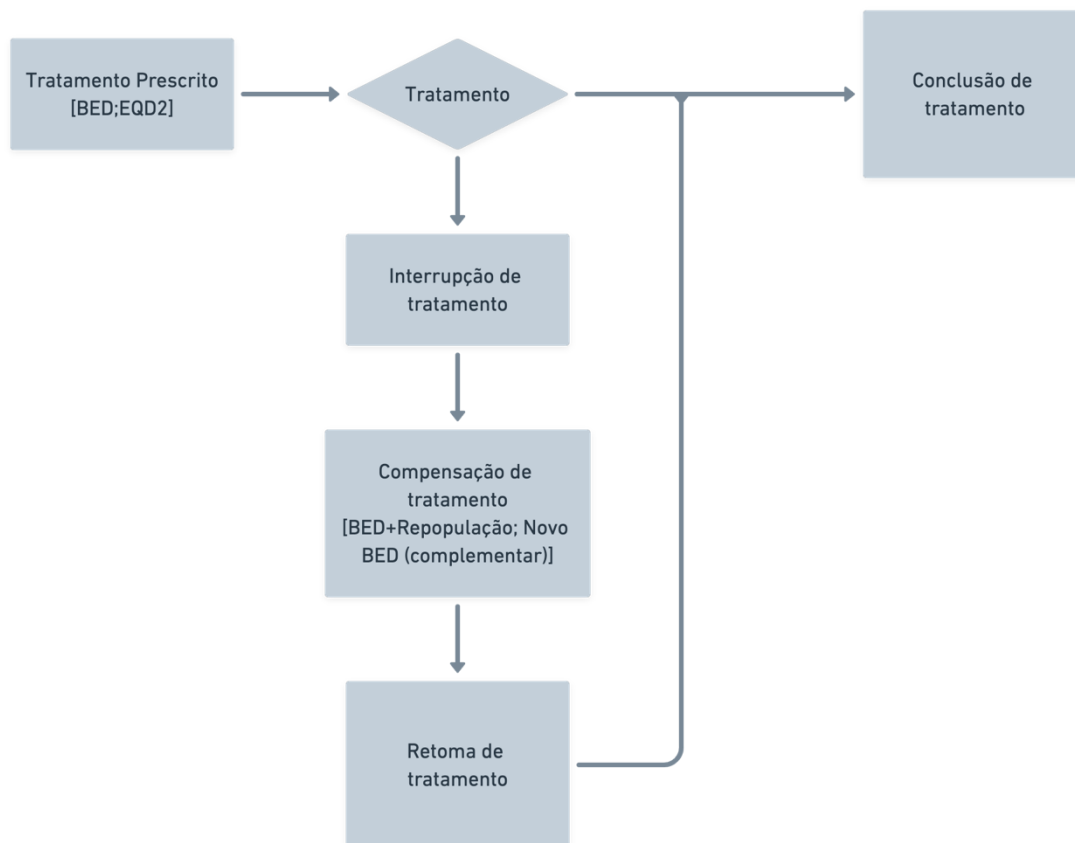


Figura 15. Diagrama de processo de estruturação de um esquema de fracionamento de um tratamento e reestruturação do mesmo após interrupção não programada.

## 4.3. Rácios $\alpha/\beta$

Os rácios  $\alpha/\beta$  não são valores tabelados, variando entre estudos clínicos e sujeitos a alterações ao longo do tempo.

### 4.3.1 Base de dados $\alpha/\beta$

Os rácios  $\alpha/\beta$  são aplicados de acordo com a validação do corpo clínico. Posto isto, neste projeto foi desenvolvida uma base de dados em *Microsoft® Office Excel*, de acordo com estudos recentes, que compila valores  $\alpha/\beta$  para inúmeros tecidos, a ser sujeitos a validação para atualização dos rácios  $\alpha/\beta$  em uso no instituto.

### 4.3.2 Rácios $\alpha/\beta$ utilizados

No decorrer do projeto os valores  $\alpha/\beta$  utilizados foram os valores até à data em uso na clínica. As tabelas abaixo expõem os valores de  $\alpha/\beta$  usados para os diferentes tipos de tecidos:

*Tabela 1. Rácios  $\alpha/\beta$ , Tumor, em uso na clínica.*

<b>Tumor</b>	<b><math>\alpha/\beta</math></b>
Amígdala	7,2
Cordas vocais	13,0
Laringe	14,5
Melanoma	0,6
Mucosa oral	6,6
Nasofaringe	16,0
Orofaringe	16,0
Pele	8,5
Próstata	2
Liposarcoma	0,4
Mama	4,6
Esófago	4,9
Cabeça e pescoço (genérico)	10,5
<b>Outros Tumores</b>	10,0

Tabela 2. Rácios  $\alpha/\beta$ , Órgãos de risco, em uso na clínica.

Órgão de Risco	$\alpha/\beta$
Bexiga [efeitos agudos]	3,9
Bexiga [efeitos tardios vários]	4,3
Córnea/Olho	2,9
Cristalino	3,0
Nervo ótico/quiasma	1,6
Pele [reações agudas]	10,6
Pele [reações tardias-fibrose]	2,3
Pulmão [pneumonia]	4,0
Pulmão [fibrose]	3,1
Mama [alterações cosméticas]	3,4
Mama [fibrose]	3,1
Fémur	3,0
Cérebro	2,0
Coração	3,0
Fígado	3,0
Medula	2,0
Rim	3,0
Reto	4,0
Tronco Cerebral	2,0
<b>Outros OAR</b>	3,0

## 4.4. Repopulação $k$ e $T_{delay}$

Os valores associados à compensação de proliferação tumoral,  $k$  (constante de repopulação) e  $T_{delay}$  (tempo a partir do qual a repopulação se torna obvia), foram escolhidos de acordo com a literatura analisada e com os valores em uso na clínica. As tabelas abaixo expõem os valores de  $k$  e  $T_{delay}$  selecionados:

Tabela 3. Valores de constante de repopulação,  $k$ , em uso na clínica.

Órgão	$K$ [Gy/dia]
Tumor de cabeça e pescoço	0.5 a 0.74
Tumor de cabeça e pescoço*	0,1
Mama	0.3
Tumor Cérvix	0.5
Reto	0.6
Outros Tumores	0.3
Outros Tumores (proliferação lenta)	0.1
Outros Tumores (proliferação rápida)	0.5

\*para um tempo total inferior a 28 dias.

Tabela 4. Tempo a partir do qual a repopulação se torna obvia,  $T_{delay}$ , em uso na clínica.

Órgão	$T_{delay}$ [dias]
Tumor de cabeça e pescoço	17 a 31 dias
Tumor de cabeça e pescoço*	0
Mama	0
Próstata	27
Tumor Cérvix	27
Reto	7

\*para um tempo total inferior a 28 dias.

## 4.5. Software

O software para este projeto foi inicialmente desenvolvido em *Matlab®2015b*, neste foi estruturada toda a parte lógica do programa, incluindo parâmetros do plano de tratamento, valores dos tecidos a tratar ( $\alpha/\beta$ ,  $k$  e  $T_{delay}$ ) e equações.

Numa subseqüente fase foi concebida a interface do programa a partir da ferramenta GUIDE (*Graphical User Interface Development Environment*). Esta ferramenta incorporada no *Matlab®2015b* permitiu tornar intuitivo todo o processo de planejamento e compensação de tratamento radioterapêutico. No entanto, detetou-se no decorrer do projeto que a ferramenta em uso, ia ser descontinuada como ferramenta do *Matlab®*. Surgiu dessa forma a necessidade de atualização para o *Matlab®2021a*, que apresenta como ferramenta de construção de interface a ferramenta APPDesigner. A conversão do software previamente desenvolvido em GUIDE para App Designer é possível através da ferramenta Guide to App Designer Tool. Esta ferramenta permite que um código escrito em versões mais antigas do *Matlab®* seja utilizado na ferramenta App Designer, a ferramenta mais atual para desenvolvimento de aplicações. Contudo, algumas funcionalidades da aplicação na versão *Matlab®2015b* são incompatíveis na versão *Matlab®2021a* (p.e. calendário), assim sendo foi necessária a reestruturação de algumas componentes de modo que o programa operasse de igual forma.

### 4.3.1 Estrutura do software

O software desenvolvido, subdivide-se em duas fases: Uma primeira fase de cálculo da dose biológica antes da interrupção de tratamento e uma segunda fase de determinação da melhor forma de compensar a dose, pós-interrupção em caso de tratamentos interrompidos de forma não programada.

- 1ª Fase - De acordo com o diagrama de fluxo acima apresentado, é calculado o BED e EQD2 para o tumor a tratar (Figura 16-retângulo vermelho), assim como para o(s) órgão(s) de risco adjacente(s) (Figura 16-retângulo azul).

The screenshot shows a software interface for the first phase of calculation. It is divided into two main sections: a top section for tumor parameters and a bottom section for risk organ parameters. The top section is highlighted with a red border and includes fields for 'Data de Início' (mm/dd/yyyy), 'Número de Frações', 'Dose diária [Gy]', 'Alfa/Beta [Gy]' (with a dropdown menu set to 'Tumor'), 'BED [Gy]', and 'Dose Equivalente [Gy]'. The bottom section is highlighted with a blue border and is titled '- Órgão de Risco -'. It contains two identical blocks for each organ, with the first block checked. Each block includes 'Alfa/Beta [Gy]' (dropdown), 'Dose TPS1 [Gy]', 'BED OAR [Gy]', and 'Dose Equivalente OAR [Gy]'. A 'Calcular' button is located at the bottom right of the blue-bordered section. A checkbox for 'Tratamento Interrompido' is located at the top right of the interface.

Figura 16. Interface gráfica da primeira fase do software.

- 2ª Fase – A esquematização de fracionamento pós-interrupção não programada: A segunda fase do software é dedicada ao cálculo de compensação de tratamento após uma interrupção não programada. Este cálculo é feito com recurso às equações do BED+Repopulação e BED (Figura 17 – Retângulo vermelho).

The screenshot displays a complex software interface for treatment planning. It is divided into several sections:

- Left Panel:** Contains input fields for 'Data de Início' (mm/dd/yyyy), 'Número de Frações', 'Dose diária [Gy]', 'Alfa/Beta [Gy]' (with a 'Tumor' dropdown and 'Valor Opcional' checkbox), 'BED [Gy]', 'Dose Equivalente [Gy]', and 'Orgão de Risco' (with 'Orgãos de Risco' dropdown and 'Valor Opcional' checkbox). Below this are fields for 'Dose TPS1 [Gy]', 'BED OAR [Gy]', and 'Dose Equivalente OAR [Gy]'. A checked checkbox 'Orgão de Risco [2]' is followed by 'Alfa/Beta [Gy]' (dropdown), 'Dose TPS2 [Gy]', 'BED OAR2 [Gy]', and 'Dose Equivalente OAR2 [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.
- Top Center Panel:** Starts with a checked checkbox 'Tratamento interrompido'. It includes 'Data de Início da Interrupção' and 'Data de Reinício' (mm/dd/yyyy), 'Tempo Total até Interrupção [Dias]' and 'Tempo Total de Tratamento [Dias]' (with 'Calcular' buttons), 'Número de Frações Feitas', 'Constante de Repopulação [Gy/dia]' (dropdown), and 'Tempo de Delay [Dias]' (dropdown). A 'Calcular' button is at the bottom.
- Right Panel:** Contains 'BED Reinício [Gy]', 'Tratamento em Falta' (with 'BED em Falta [Gy]' and 'Número de Frações em Falta'), 'Nova Dose Opcional' (with 'Nova Dose Diária [Gy]', 'Número de Frações', and 'BED [Gy]'), and 'Novo Plano Orgãos de Risco' (with 'Nova Dose TPS OAR1 [Gy]', 'BED OAR1 [Gy]', 'Nova Dose TPS OAR2 [Gy]', and 'BED OAR1 [Gy]'). A 'Calcular' button is at the bottom.
- Bottom Center Panel:** Contains 'Novo Número de Frações Opcional' (with 'Novo Número de Frações', 'Dose Diária [Gy]', and 'BED [Gy]') and a 'Calcular' button.

Figura 17. Interface gráfica da segunda fase do software.

Em comparação com a primeira fase do software, a segunda fase do software apresenta uma maior complexidade. As suas subdivisões expõem o estado do tratamento no momento de retoma, sugerem esquemas de fracionamento de compensação de tratamento (automático), apresentam secções de estruturação opcional de esquemas de compensação em caso de o corpo clínico não concordar com nenhum dos esquemas gerados automaticamente.

O modo como o novo esquema de fracionamento de compensação vai afetar os OARs utiliza a informação da dose recebida pelos OARs proveniente do sistema de planeamento (TPS, *treatment planning system*) *Eclipse™ Varian Medical System*, dessa forma, foi criada uma secção interativa para esse cálculo específico. O cálculo do BED para os órgãos de risco tem de ser feito tanto para esquemas de fracionamento opcionais como para esquemas de fracionamento automáticos.

A figura abaixo exhibe as várias subdivisões da segunda fase do software:

The screenshot displays a complex software interface for treatment planning. It is divided into several sections:

- Left Panel:** Contains input fields for 'Data de Início' (mm/dd/yyyy), 'Numero de Frações', 'Dose diária [Gy]', 'Alfa/Beta [Gy]' (with a dropdown menu set to 'Tumor'), 'BED [Gy]', 'Dose Equivalente [Gy]', and 'Orgão de Risco' (with a dropdown menu set to 'Orgãos de Risco'). Below these are fields for 'Dose TPS1 [Gy]', 'BED OAR [Gy]', and 'Dose Equivalente OAR [Gy]'. A checked checkbox 'Orgão de Risco [2]' is followed by 'Alfa/Beta [Gy]' (dropdown set to 'Orgãos de Risco') and 'Valor Opcional'. Further down are fields for 'Dose TPS2 [Gy]', 'BED OAR2 [Gy]', and 'Dose Equivalente OAR2 [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.
- Top Right Panel (Orange border):** Titled 'Tratamento Interrompido' (checked). It includes 'Data de Início da Interrupção' (mm/dd/yyyy), 'Data de Reinício' (mm/dd/yyyy), 'Tempo Total até Interrupção [Dias]' (with a 'Calcular' button), 'Tempo Total de Tratamento [Dias]' (with a 'Calcular' button), 'Numero de Frações Feitas', 'Constante de Repopulação [Gy/dia]' (dropdown set to 'Tumor'), and 'Tempo de Delay [Dias]' (dropdown set to 'Tumor'). It also has a 'Calcular' button. To the right are fields for 'BED Reinício [Gy]' and 'Tratamento em Falta' (with 'BED em Falta [Gy]' and 'Numero de Frações em Falta').
- Middle Left Panel (Green border):** Titled 'Novos Planos Automáticos'. It contains two rows of fields: 'BED-PosGap +Dose [Gy] (Mesmo N°Frações)' with 'Nova Dose [Gy]' and 'Novo BED [Gy]'; and 'BED-PosGap +Frações (Mesma Dose Diária [Gy])' with 'Novo N°Frações' and 'Novo BED [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.
- Middle Right Panel (Blue border):** Titled 'Nova Dose Opcional'. It includes 'Nova Dose Diária [Gy]', 'Numero de Frações', and 'BED [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.
- Bottom Left Panel (Yellow border):** Titled 'Novo Plano Orgãos de Risco'. It includes 'Nova Dose TPS OAR1 [Gy]', 'BED OAR1 [Gy]', 'Nova Dose TPS OAR2 [Gy]', and 'BED OAR2 [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.
- Bottom Right Panel (Blue border):** Titled 'Novo Numero de Frações Opcional'. It includes 'Novo Numero de Frações', 'Dose Diária [Gy]', and 'BED [Gy]'. A 'Calcular' button is at the bottom.

Figura 18. Interface gráfica da segunda fase do software.

- **Secção Laranja:** Nesta secção da segunda fase do software são à esquerda introduzidos todos os dados necessários para o cálculo do estado do tratamento no momento de retoma ( $T$ ,  $k$  e  $T_{delay}$ ) e tratamento que ficou em falta (número de frações feitas). O estado do tratamento no momento de retoma é calculado a partir da equação de BED+Repopulação, a componente  $T$  (Tempo Total de Tratamento) é calculada através da diferença entre data e de reinício e a data de início do tratamento, na interface gráfica este parâmetro é designado de BED Reinício. O tratamento em falta é calculado por subtrações, para determinar o BED em falta é subtraído o BED de Reinício ao BED do esquema de fracionamento prescrito, e para determinação do número de frações em falta é subtraído o número de frações feitas ao número de frações do esquema de fracionamento inicial.
- **Secção Verde:** São gerados dois esquemas de fracionamento automáticos de compensação de tratamento, um esquema de fracionamento mantendo o mesmo número de frações alterando a dose diária administrada, e um segundo esquema de fracionamento mantendo a dose diária administrada alterando o número de frações do tratamento em falta. Estes esquemas

são calculados a partir de equações deduzidas a partir da equação do BED. A equação que permite calcular a nova dose diária, para o cálculo do BED-PosGap+Dose é:

$$novadose = \frac{-\alpha/\beta + \sqrt{\alpha/\beta^2 - 4\left(-\frac{BEDfalta * \alpha/\beta}{fraçõesfalta}\right)}}{2} \quad (23)$$

Onde,

$\alpha/\beta$ : rácio  $\alpha/\beta$  do tumor

BEDfalta: BED de tratamento em falta (calculado na secção vermelha)

fraçõesfalta: frações de tratamento em falta (calculado na secção vermelha)

A equação que permite calcular o BED-PosGap+Dose é:

$$BED - PosGap + Dose = fraçõesfalta * novadose \left(1 + \frac{novadose}{\alpha/\beta}\right) \quad (24)$$

O cálculo do novo número de frações, para conclusão do tratamento é feito a partir da equação:

$$novonfrações = \frac{BEDfalta}{d} * \left(1 + \left(\frac{d}{\alpha/\beta}\right)\right) \quad (25)$$

Onde,

d: dose de radiação por fração

$\alpha/\beta$ : rácio  $\alpha/\beta$  do tumor

BEDfalta: BED de tratamento em falta (calculado na secção vermelha)

A equação que permite calcular o BED-PosGap+Frações é:

$$BED - PosGap + Frações = novonfrações * d \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (26)$$

- Secção Azul: A secção azul da segunda fase do software possibilita o cálculo de dois esquemas de fracionamento de forma interativa. À semelhança da secção verde os esquemas calculados nesta secção recorrem as equações acima descritas (secção verde). Contudo esta secção é composta por dois calculadores manuais. Um primeiro calculador que permite ao médico decidir a dose por fração a administrar para a conclusão do tratamento. Este primeiro calculador irá determinar o número restante de frações de tratamento através de Equação 25 e irá também determinar o BED do novo esquema de fracionamento através da Equação 26. O segundo calculador permite ao médico decidir o número de frações de tratamento restantes. Este segundo calculador irá determinar a dose por fração administrar nas restantes frações de tratamento a partir da Equação 23 e irá também determinar o BED do novo esquema de fracionamento através da Equação 24.
- Secção Amarela: Nesta secção é calculado de forma interativa o BED para os órgãos de risco em concordância com as alterações do esquema de fracionamento. Como referido anteriormente este cálculo não pode ser automatizado uma vez que estes valores são obtidos a partir de um programa externo, assim sendo, o valor da dose TPS tem de ser introduzido de forma manual. A equação utilizada para este cálculo é a equação do BED para órgãos de risco.

## 4.6. Grupo de pacientes estudado

Neste estudo foi analisado um grupo de pacientes da Júlio Teixeira S.A. com interrupções não programadas no decorrer do tratamento. Foram tidos apenas em consideração tratamentos finalizados até à data. Foram escolhidos um total de catorze pacientes, que iniciaram tratamento entre 2017 e 2021.

## **4.7. Análise e comparação com o sistema em uso até à data**

Juntamente com a física médica foi revisto o procedimento utilizado para a compensação dos tratamentos interrompidos de forma não programada, de modo a se estruturar um método mais eficiente. Para tal, avaliou-se quais os parâmetros a ter em consideração do procedimento em vigor de forma a transpor para o novo método, assim como propostas para o melhoramento do mesmo.



# Capítulo 5 – Resultados e Discussão

Os dados de tratamento relativos ao grupo de pacientes selecionado para o estudo encontram-se compilados na tabela abaixo (Tabela 5). Nesta tabela, encontram-se os dados referentes ao tipo de tumor e área irradiada de cada paciente, assim como o esquema de fracionamento prescrito para cada tratamento.

Tabela 5. Dados de tratamento prescritos pelo corpo clínico para os casos selecionados (grupo de pacientes).

Dados Tratamento Prescrito								
Caso	Tumor	Área Irradiada	Nº Frações 1ªFase	Dose Diária [Gy] 1ªFase	Nº Frações 2ªFase	Nº Frações 2ªFase	Nº Frações Boost	Dose Diária [Gy] Boost
1	Mama	Mama Esquerda + Supraclavicular e Axial	25	2	-	-	5	2
2	Pulmão	Holocraniano	10	3	-	-	-	-
3	Pulmão	Mediastino	30	2	-	-	-	-
4	Próstata	Pélvico + Próstata	22	2	-	-	18	2
5	Pulmão	Pulmão Direito	30	2	-	-	-	-
6	Próstata	Pélvico + Próstata	23	2	-	-	-	-
7	Mama	Bacia + Sacro/D12-L2	10	3	10	3	-	-
8	Endométrio	Pélvico + Lomboaortico (Após Braquiterapia)	25	1.8	-	-	-	-
9	Mama	Mama Direita	16	2.656	-	-	-	-
10	Seio Periforme	Faciocervical	23	2	5	2	7	2
11	Pulmão	Pulmão	30	2	-	-	-	-
12	Sarcoma Abdominal	Dorsal (Cutâneo)	38	2	-	-	-	-
13	Pulmão	Pulmão Direito	30	2	-	-	-	-
14	Canal Anal	Pélvico + Inguinal	10	2	-	-	10	2

Na Tabela 6 encontram-se os dados referentes à suspensão de tratamento, datas referentes ao início, suspensão e retoma de tratamento, frações de tratamento feitas até à suspensão, número de frações que faltam ser administradas de acordo com o esquema prescrito e intervalo de tempo desde o momento em que o tratamento foi iniciado até à sua retoma.

Tabela 6. Dados de suspensão de tratamento (grupo de pacientes).

Dados de Interrupção							
Caso	Data de Início	Data de Suspensão	Data de Retoma	Fase de Interrupção	Frações Feitas (na fase interrompida)	Frações em Falta	$\Delta T$ (início até retoma) [Dias]
1	19/01/2021	01/02/2021	17/02/2021	1ª Fase	10	15	29
2	10/02/2021	18/02/2021	01/03/2021	1ª Fase	7	3	19
3	04/01/2021	15/01/2021	27/01/2021	1ª Fase	10	20	23
4	31/08/2020	09/10/2020	17/11/2020	Boost	30	10	78
5	30/07/2020	12/08/2020	19/08/2020	1ª Fase	10	20	20
6	04/05/2020	18/05/2020	15/06/2020	1ª Fase	11	12	42
7	03/10/2019	25/10/2019	04/11/2019	2ª Fase	17	3	32
8	03/06/2019	28/06/2019	08/07/2019	1ª Fase	20	5	35
9	17/06/2019	27/06/2019	01/07/2019	1ª Fase	9	7	14
10	06/05/2019	15/06/2019	25/06/2019	Boost	30	5	50
11	06/11/2017	07/12/2017	20/12/2017	1ª Fase	24	6	44
12	12/09/2017	13/10/2017	23/10/2017	1ª Fase	24	14	41
13	15/05/2017	19/05/2017	05/06/2017	1ª Fase	5	25	21
14	03/04/2017	18/04/2017	08/05/2017	Boost	10	10	35

Na Tabela 7 encontram-se os esquemas de fracionamento de compensação de tratamento sugeridos de forma automática pela aplicação desenvolvida. Encontram-se também o número de frações que não foram administradas e os BEDs (tumor) relativos

a cada caso estudado, BED prescrito inicialmente pela equipa médica e BED em falta dada a suspensão de tratamento. Estes valores servem como *guidelines* para o corpo clínico na escolha do esquema de fracionamento a seleccionar.

Tabela 7. Dados Tumor, suspensão (grupo de pacientes).

Dados Tumor (Interrupção)				
Caso	BED prescrito	BED em Falta	Frações em Falta	Esquemas de Compensação (Dois esquemas Automáticos)
1	71.7	51.7	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.3Gy; nf=15; Novo BED=51.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=19; Novo BED=54.5Gy</li> </ul>
2	39	13.6	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=3.4Gy; nf=3; Novo BED=13.7Gy</li> <li>d=3y; nf=4; Novo BED=15.6Gy</li> </ul>
3	72	50.3	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=15; Novo BED=50.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=21; Novo BED=50.4Gy</li> </ul>
4	160	55.9	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.5Gy; nf=10; Novo BED=56.3Gy</li> <li>d=2Gy; nf=14; Novo BED=56Gy</li> </ul>
5	72	50	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=15; Novo BED=50.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=21; Novo BED=50.4Gy</li> </ul>
6	92	49.7	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2Gy; nf=12; Novo BED=48Gy</li> <li>d=2Gy; nf=13; Novo BED=52Gy</li> </ul>
7	99.1	24.4	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=4.2Gy; nf=3; Novo BED=24.1Gy</li> <li>d=3Gy; nf=5; Novo BED=24.8Gy</li> </ul>
8	53.1	14.1	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.3Gy; nf=5; Novo BED=14.1Gy</li> <li>d=1.8Gy; nf=7; Novo BED=14.9Gy</li> </ul>
9	67	33.5	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.9Gy; nf=7; Novo BED=33.1Gy</li> <li>d=2.656Gy; nf=8; Novo BED=33.5Gy</li> </ul>
10	83.3	14.5	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.4Gy; nf=4; Novo BED=14.7Gy</li> <li>d=2Gy; nf=7; Novo BED=16.7Gy</li> </ul>
11	72	18.8	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.5Gy; nf=6; Novo BED=18.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=8; Novo BED=19.2Gy</li> </ul>
12	91.2	37.7	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.2Gy; nf=14; Novo BED=37.6Gy</li> <li>d=2Gy; nf=16; Novo BED=38.4Gy</li> </ul>
13	72	62.1	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=25; Novo BED=63.5Gy</li> <li>d=2Gy; nf=26; Novo BED=62.4Gy</li> </ul>
14	48	27.5	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.2Gy; nf=10; Novo BED=26.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=12; Novo BED=28.8Gy</li> </ul>

Na Tabela 8 encontram-se compilados as EQD2 dos OARs de cada caso estudado, as EQD2 de acordo com o esquema de fracionamento inicial, prescrito pela equipa médica, e as alterações nas EQD2 de acordo esquemas de fracionamento sugeridos pela aplicação desenvolvida. A comparação destes valores com valores

tabelados de EQD2(limite) para os OARs contribui para a decisão clínica, escolha do novo esquema de fracionamento.

Tabela 8. Dados OARs, suspensão de tratamento (grupo de pacientes).

Dados OARs (Interrupção)					
Caso	OAR 1	EQD2 OAR1 [Gy]	OAR 2	EQD2 OAR2 [Gy]	Esquemas de Compensação (Dois esquemas Automáticos)
1	Pulmão	51.8	Coração	19.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.3Gy; nf=15; Novo BED=51.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=19; Novo BED=54.5Gy; <u>Novo EQD2 OAR1= 60.1Gy; Novo EQD2 OAR2= 22.7Gy;</u></li> </ul>
2	Cristalino (Esquerdo)	1.4	Cristalino (Direito)	1.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=3.4Gy; nf=3; Novo BED=13.7Gy</li> <li>d=3y; nf=4; Novo BED=15.6Gy <u>Novo EQD2 OAR1=1.4Gy; Novo EQD2 OAR2= 1.8Gy;</u></li> </ul>
3	Medula	15.6	Traqueia	63.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=15; Novo BED=50.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=21; Novo BED=50.4Gy <u>Novo EQD2 OAR1=16.1Gy; Novo EQD2 OAR2= 65.4Gy;</u></li> </ul>
4	Reto	73.1	Bexiga	75.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.5Gy; nf=10; Novo BED=56.3Gy</li> <li>d=2Gy; nf=14; Novo BED=56Gy <u>Novo EQD2 OAR1=82.1Gy; Novo EQD2 OAR2= 80.1Gy;</u></li> </ul>
5	Medula	11.9	Coração	47.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=15; Novo BED=50.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=21; Novo BED=50.4Gy <u>Novo EQD2 OAR1=12.3Gy; Novo EQD2 OAR2= 49Gy;</u></li> </ul>
6	Reto	44.5	Bexiga	46.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2Gy; nf=12; Novo BED=48Gy</li> <li>d=2Gy; nf=13; Novo BED=52Gy <u>Novo EQD2 OAR1=46.4Gy; Novo EQD2 OAR2= 48.8Gy;</u></li> </ul>
7	Medula	30	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=4.2Gy; nf=3; Novo BED=24.1Gy</li> <li>d=3Gy; nf=5; Novo BED=24.8Gy <u>Novo EQD2 OAR1=33Gy;</u></li> </ul>
8	Reto	45.9	Bexiga	46.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.3Gy; nf=5; Novo BED=14.1Gy</li> <li>d=1.8Gy; nf=7; Novo BED=14.9Gy <u>Novo EQD2 OAR1=47.4Gy; Novo EQD2 OAR2= 47.7Gy;</u></li> </ul>
9	Pulmão (Direito)	51.8	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.9Gy; nf=7; Novo BED=33.1Gy</li> <li>d=2.656Gy; nf=8; Novo BED=33.5Gy <u>Novo EQD2 OAR1=55Gy;</u></li> </ul>
10	Medula	26.6	Esófago	44.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.4Gy; nf=4; Novo BED=14.7Gy</li> <li>d=2Gy; nf=7; Novo BED=16.7Gy <u>Novo EQD2 OAR1=29.3Gy; Novo EQD2 OAR2= 48.5Gy;</u></li> </ul>
11	Medula	29.1	Esófago	61.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.5Gy; nf=6; Novo BED=18.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=8; Novo BED=19.2Gy <u>Novo EQD2 OAR1=29.9Gy; Novo EQD2 OAR2= 62.9Gy;</u></li> </ul>
12	Medula	17.4	Rim (Direito)	32.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.2Gy; nf=14; Novo BED=37.6Gy</li> <li>d=2Gy; nf=16; Novo BED=38.4Gy <u>Novo EQD2 OAR1=17.8Gy; Novo EQD2 OAR2= 33Gy;</u></li> </ul>
13	Medula	43.3	Coração	61	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.1Gy; nf=25; Novo BED=63.5Gy</li> <li>d=2Gy; nf=26; Novo BED=62.4Gy <u>Novo EQD2 OAR1=44.7Gy; Novo EQD2 OAR2= 63Gy;</u></li> </ul>
14	Bexiga	71.7	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>d=2.2Gy; nf=10; Novo BED=26.8Gy</li> <li>d=2Gy; nf=12; Novo BED=28.8Gy <u>Novo EQD2 OAR1=78.9Gy;</u></li> </ul>

Na Tabela 9 compilou-se as características de cada programa analisado.

Tabela 9. Características dos programas analisados.

	Esquema Prescrito					Esquema Pós-Interrupção		
	BED	EQD2	BED OAR	EQD2 OAR	$\alpha/\beta$ Tabelado	Esquema de compensação	Esquemas de compensação alternativos	Sugestões automáticas de esquemas de compensação
Júlio Teixeira S.A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Aplicação desenvolvida	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aplicação Online 1[59]	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Aplicação Online 2[60]	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Aplicação Online 3 [61]	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Aplicação Online 4[62]	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗
Aplicação Online 5[63]	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗

Constata-se através da análise da Tabela 9 que as aplicações online 1, 2 e 3 somente permitem a elaboração de um esquema de fracionamento, ou seja, estas aplicações não possibilitam o desenvolvimento de um esquema de compensação de tratamento em caso de suspensão do mesmo. Verifica-se também que, as aplicações online 1, 2, 3 e 4 não tem em consideração, para a elaboração dos esquemas de fracionamento, os órgãos de risco adjacentes, o que se destaca pela negativa uma vez que invalida o esquema de fracionamento. De acordo com o a Tabela 9 constata-se que as aplicações 1 e 2 e 5 não apresentam bases dados de valores  $\alpha/\beta$ , expondo-se desta forma a um maior número de erros e aumentando a complexidade do seu uso, o que pode comprometer a veracidade dos resultados.

Os programas que permitem a elaboração de esquemas de fracionamento de compensação de tratamentos interrompidos são: sistema em uso na clínica (Júlio Teixeira S.A), a aplicação desenvolvida neste projeto, as aplicações online 4 e 5. Contudo como referido anteriormente tanto a aplicações online 4 e 5 apresentam obstáculos à sua utilização e implementação clínica. A aplicação desenvolvida neste projeto é em comparação com todos os programas analisados a mais completa, diferenciando-se do sistema de compensação da clínica pela elaboração automática de

dois esquemas de compensação de tratamento interrompido, para além dos dois esquemas alternativos que podem ser gerados de forma manual.

As Tabelas 10 e 11 resumem a comparação dos esquemas de compensação de tratamento resultantes da aplicação desenvolvida no projeto e no sistema de compensação de tratamento utilizado até à data na clínica Júlio Teixeira S.A. Nestas tabelas encontram-se descritos os esquemas de fracionamento pré-interrupção e pós-interrupção, de dois pacientes do grupo de pacientes em estudo, Paciente 1 e Paciente 13.

Os dados relativos a ambos os casos encontram-se nas Tabelas 5, 6, 7 e 8. O Paciente 1 teve um tumor localizado na Mama esquerda, o esquema de fracionamento prescrito para o tratamento deste paciente foi 25 frações de 2Gy/fração mais um boost de 5 frações de 2Gy, os órgãos de risco afetados no decorrer do tratamento foram o pulmão e o coração com doses TPS de 51.3Gy e 24.6Gy, respetivamente. Este paciente interrompeu o tratamento na 10<sup>a</sup> fração da primeira fase de tratamento durante um período de 16 dias. O paciente 13 teve um tumor localizado no Pulmão Direito, o esquema de fracionamento prescrito para o tratamento deste paciente foi 30 frações de 2Gy/fração, os órgãos de risco afetados no decorrer do tratamento foram a medula e o coração com doses TPS de 48.1Gy e 60.7Gy, respetivamente. Este paciente interrompeu o tratamento na 5<sup>a</sup> fração durante um período de 17 dias.

Tabela 10. Comparação entre sistema em uso na clínica e software desenvolvido no projeto, caso prático.

		Esquema Pós-Interrupção
Caso	Software	Esquema de compensação
1	Júlio Teixeira	Após a suspensão do tratamento, foi elaborado um esquema de compensação que consistiu no aumento da dose diária para 2.3Gy administrada nas 15 frações restantes, previamente prescritas.
	Aplicação desenvolvida	<p>A aplicação sugere dois possíveis esquemas de compensação de tratamento pós-interruptivo, de forma automática:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumentar a dose diária administrada para 2.3Gy mantendo o número de frações restantes de acordo com o prescrito (15). Gerando um novo BED complementar de 51.8Gy;</li> <li>-Manter a mesma dose diária de acordo com o prescrito (2Gy), aumentar o número de frações restantes para 19. Gerando um novo BED complementar de 54.5Gy;</li> </ul> <p>*A aplicação permite ainda a elaboração de dois esquemas opcionais que podem ser gerados de forma manual, se o clínico não concordar com os esquemas gerados de forma automática;</p>

Tabela 11. Comparação entre sistema em uso na clínica e software desenvolvido no projeto, caso prático.

		Esquema Pós-Interrupção
Caso	Software	Esquema de compensação
13	Júlio Teixeira	Após a suspensão do tratamento, foi elaborado um esquema de compensação que consistiu na administração da mesma dose diária para 2Gy, em 27 frações mais 2 que o inicialmente prescrito.
	Aplicação desenvolvida	<p>A aplicação sugere dois possíveis esquemas de compensação de tratamento pós-interruptivo, de forma automática:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumentar a dose diária administrada para 2.1Gy mantendo o número de frações restantes de acordo com o prescrito (25). Gerando um novo BED complementar de 63.5Gy;</li> <li>-Manter a mesma dose diária de acordo com o prescrito (2Gy), aumentar o número de frações restantes para 26. Gerando um novo BED complementar de 62.4Gy;</li> </ul> <p>*A aplicação permite ainda a elaboração de dois esquemas opcionais que podem ser gerados de forma manual, se o clínico não concordar com os esquemas gerados de forma automática;</p>

O corpo clínico abordou a suspensão dos tratamentos dos pacientes 1 e 13 de formas diferentes.

No caso do paciente 1 é possível verificar que o esquema de compensação escolhido pelo corpo clínico (15 frações de 2.3Gy/fração) vai de encontro a uma das sugestões automáticas de compensação de tratamento proposta pela aplicação desenvolvida.

No caso do paciente 13 é possível verificar que o esquema de compensação escolhido pelo corpo clínico (27 frações de 2Gy/fração) não vai de encontro a nenhuma das sugestões automáticas de compensação de tratamento proposta pela aplicação desenvolvida. Contudo é possível identificar que a decisão clínica de compensação de tratamento escolhida para este paciente segue a mesma linha de pensamento que uma das sugestões geradas pela aplicação, manter a dose diária prescrita inicialmente e aumentar o número de frações. A diferença entre o acréscimo de duas frações ao esquema de fracionamento (esquema escolhido na clínica) e o acréscimo de uma fração ao esquema de fracionamento (sugestão automática da aplicação desenvolvida) deve-se à validação médica. Todos os esquemas de compensação calculados devem passar por uma avaliação clínica antes de serem administrados, se o médico responsável pelo tratamento discordar com o esquema de fracionamento proposto este tem de ser alterado. Neste caso específico, o corpo clínico determinou que o acréscimo de uma

fração de tratamento não seria suficiente para assegurar a completa destruição tumoral, foram então administradas duas frações extra. Embora os esquemas sugeridos de forma automática pela aplicação desenvolvida não irem de encontro à decisão do corpo clínico, o cálculo da compensação de tratamento pode também ser feito de forma manual (na aplicação). Nesta secção é introduzido o acréscimo de duas frações decidido pelo corpo clínico, gerando um esquema de fracionamento de compensação de tratamento de acordo com o valor escolhido.

No decorrer do projeto o sistema utilizado pela clínica e o software desenvolvido foram também comparados de forma qualitativa. Esta ferramentas foram comparadas ao nível da facilidade de utilização e facilidade de compreensão de resultados. A aplicação desenvolvida foi superior em ambos os campos de comparação, uma vez que a sua interface gráfica limita-se à dimensão do ecrã do dispositivo utilizado (computador) e os componentes calculadores da aplicação limitam-se a calendários, listas e campos numéricos restritos.

## 5.1. Utilização prática no serviço

A recente suspensão de um tratamento por parte de um paciente com tumor na Laringe, possibilitou pela primeira vez o uso do software criado, na clínica. Os dados de tratamento e suspensão do mesmo encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 12. Dados de tratamento e suspensão de tratamento, caso prático (implementação).

Dados Tratamento Prescrito								
Caso	Tumor	Área Irradiada	Nº Frações 1ªFase	Dose Diária [Gy] 1ªFase	Nº Frações 2ªFase	Nº Frações 2ªFase	Nº Frações Boost	Dose Diária [Gy] Boost
1	Laringe	Faciocervical	23	2	-	-	12	2
Dados Interrupção								
Caso	Data de Início	Data de Suspensão	Data de Retoma	Fase de Interrupção	Frações Feitas (na fase interrompida)	Frações em Falta	$\Delta T$ (início até retoma) [Dias]	
1	01/09/2021	24/09/2021	7/10/2021	1ªFase	18	5	36	

Para este caso específico a decisão médica passou por manter a dose diária prescrita. Os esquemas sugeridos pela aplicação encontram-se na Tabela 13.

Tabela 13. Esquemas de compensação sugeridos pela aplicação desenvolvida, caso prático (implementação).

Software	Esquema de compensação
Aplicação desenvolvida	A aplicação sugere dois possíveis esquemas de compensação de tratamento pós-interruptivo, de forma automática:  -Aumentar a dose diária administrada para 2.2 Gy mantendo o número de frações restantes de acordo com o prescrito (5). Gerando um novo BED complementar de 12.7Gy;  -Manter a mesma dose diária de acordo com o prescrito (2Gy), aumentar o número de frações restantes para 6. Gerando um novo BED complementar de 13.7Gy;

De acordo com a validação médica foi então selecionado o esquema de fracionamento de compensação, que mantém a dose diária de acordo com o inicialmente prescrito (2Gy/fração) e aumenta o número de frações para 6 frações de tratamento.



# Capítulo 6 – Conclusão

O desenvolvimento contínuo de novas ferramentas auxiliares ao tratamento de pacientes oncológicos é essencial. O aumento de tratamentos radioterapêuticos interrompidos de forma não programada, especialmente em 2020 com o aparecimento do vírus SARS-CoV-2, elevou a necessidade de desenvolvimento de ferramentas auxiliares ao processo radioterapêutico.

A ferramenta criada neste trabalho possibilita ao corpo clínico a automatização da criação de esquemas de fracionamento de compensação de tratamento interrompido, de uma forma simples e intuitiva.

A ferramenta criada revelou ser a mais completa de todo o conjunto de ferramentas de compensação de tratamento analisadas. A comparação de casos práticos com o sistema de compensação de tratamento em uso na clínica Júlio Teixeira S.A validou a robustez da construção de esquemas de compensação e versatilidade da aplicação criada.

Concluiu-se com a implementação da aplicação na clínica Júlio Teixeira S.A., que foi possível agilizar o processo de construção de esquemas de fracionamento de compensação para tratamentos que tenham sido interrompidos de forma não programada.

O futuro desenvolvimento do software apresentado, deve passar pelos seguintes pontos:

- Gerar a ficha clínica do paciente;
- Registo de utilização, de forma a registar o clínico que estruturou e aprovou o esquema de fracionamento;
- Simplificação da atualização da base de dados  $\alpha/\beta$  e ampliação da mesma;



# Referências:

- [1] “Cancer Today.” [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. [Accessed: 25-Aug-2019].
- [2] S. K. Vinod and E. Hau, “Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions,” 2020, doi: 10.1111/resp.13870.
- [3] P. Hoskin, *External Beam Therapy*. Oxford University Press, 2019.
- [4] L. G. Marcu, “Altered fractionation in radiotherapy: From radiobiological rationale to therapeutic gain,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 36, no. 8, pp. 606–614, 2010, doi: 10.1016/j.ctrv.2010.04.004.
- [5] N. S. Bese, J. Hendry, and B. Jeremic, “Effects of Prolongation of Overall Treatment Time Due To Unplanned Interruptions During Radiotherapy of Different Tumor Sites and Practical Methods for Compensation,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 68, no. 3, pp. 654–661, 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.010.
- [6] D. Yu, W. Hu, L. Chen, Z. Fu, Q. Song, and X. Li, “Effect of radiotherapy interruption due to COVID-19 outbreak,” *Radiother. Oncol.*, vol. 155, p. 1, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.RADONC.2020.09.055.
- [7] C. Allen, S. Her, and D. A. Jaffray, “Radiotherapy for Cancer: Present and Future,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 109, pp. 1–2, 2017, doi: 10.1016/j.addr.2017.01.004.
- [8] B. R, L. KA, Y. R, and Y. KW, “Cancer and radiation therapy: current advances and future directions,” *Int. J. Med. Sci.*, vol. 9, no. 3, pp. 193–199, Feb. 2012, doi: 10.7150/IJMS.3635.
- [9] G. Delaney, S. Jacob, C. Featherstone, M. B. B. Ch, and M. Barton, “The Role of Radiotherapy in Cancer Treatment Estimating Optimal Utilization from a Review of Evidence-Based Clinical Guidelines,” 2005, doi: 10.1002/cncr.21324.
- [10] N. Miranda, P. Alves, Â. Oliveira, M. Roldão, and A. Matias, “Segunda Revisão: Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência de Radioterapia,” pp. 1–74, 2014.
- [11] “Portugal: Perfil de Saúde do País 2019,” 2019.
- [12] J. Williams, “Basic clinical radiobiology,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 95, no. 6, pp. 797–797, 2009, doi: 10.1080/09553002.2019.1569781.

- [13] E. Lamanna, B. Cataldo, G. Marvaso, and M. D. and L. Strigari, “Quality Control of Ionizing Radiation in Radiotherapy,” *Evol. Ioniz. Radiat. Res.*, Sep. 2015, doi: 10.5772/60421.
- [14] T. Steinmeier, S. Schulze Schleithoff, and B. Timmermann, “Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology,” *Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 3, pp. 142–150, 2019, doi: 10.1016/j.clon.2018.12.005.
- [15] “Radioncologia | Lenitudes.” [Online]. Available: <https://lenitudesmedicalcenter.pt/diagnostico-e-tratamento/radioncologia-2/>. [Accessed: 08-Sep-2019].
- [16] “Radioterapia • SPEDM.” [Online]. Available: <https://www.spedm.pt/grupo-de-estudo-da-hipofise/radioterapia/>. [Accessed: 08-Sep-2019].
- [17] “Radioncologia | CUF.” [Online]. Available: <https://www.cuf.pt/cuf-oncologia/oseu-tratamento/radioncologia>. [Accessed: 08-Sep-2019].
- [18] P. G. Sripes and R. Yaparalvi, “Technical Aspects of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiotherapy Treatment Planning,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 5, pp. 283–288, Sep. 2012, doi: 10.1053/J.SEMNUCLMED.2012.04.006.
- [19] E. J. Hall and G. J. Amato, *Radiology for the Radiobiologist*, 7th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2012.
- [20] E. Podgorsak, *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, vol. 5, no. 3. 2004.
- [21] S. E, “Computed Tomography: A Technical Review,” *Radiol. Technol.*, vol. 89, no. 3, pp. 279CT-302CT, Jan. 2018.
- [22] C. Garibaldi *et al.*, “Recent advances in radiation oncology,” *Rays*, doi: 10.3332/ecancer.2017.785.
- [23] R. Nuraini and R. Widita, “Tumor Control Probability (TCP) and Normal Tissue Complication Probability (NTCP) with Consideration of Cell Biological Effect,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1245, no. 1, 2019, doi: 10.1088/1742-6596/1245/1/012092.
- [24] A. Chaikh *et al.*, “Construction of radiobiological models as TCP (tumor control probability) and NTCP (normal tissue complication probability): from dose to clinical effects prediction,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 24, no. 3, pp. 247–257, 2020, doi: 10.1016/j.canrad.2019.12.004.

- [25] M. Baumann and C. Petersen, “TCP and NTCP: a basic introduction.,” *Rays*, 2005.
- [26] N.Suntharalingam, E.B.Podgorsak, and J.H.Henry, *Basic Radiobiology Chapter 14*. 2006.
- [27] A. Bang and L. A. Dawson, “Radiotherapy for HCC: Ready for prime time?,” *JHEP Reports*, vol. 1, no. 2, pp. 131–137, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.JHEPR.2019.05.004.
- [28] J. R. Hubenak, Q. Zhang, C. D. Branch, and S. J. Kronowitz, “Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review,” doi: 10.1097/01.prs.0000440818.23647.0b.
- [29] A. C. Begg, F. A. Stewart, and C. Vens, “Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 239–253, 2011, doi: 10.1038/nrc3007.
- [30] *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students*, vol. 55, no. 9 S. 2010.
- [31] M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, and C. Ebruli, *Basic radiation oncology*. 2010.
- [32] L. O, L. E, L. J, and S.-B. ML, “Radiotherapy of glioblastoma multiforme. Feasibility of increased fraction size and shortened overall treatment,” *Strahlenther. Onkol.*, vol. 174, no. 12, pp. 629–632, 1998, doi: 10.1007/BF03038511.
- [33] F. Tommasino and M. Durante, “Proton radiobiology,” *Cancers (Basel)*., vol. 7, no. 1, pp. 353–381, 2015, doi: 10.3390/cancers7010353.
- [34] S. J. McMahon, “The linear quadratic model: Usage, interpretation and challenges,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 1, p. aaf26a, 2019, doi: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [35] S. L. Gulliford and K. M. Prise, “Relative Biological Effect/Linear Energy Transfer in Proton Beam Therapy: A Primer,” *Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 12, pp. 809–812, 2019, doi: 10.1016/j.clon.2019.06.009.
- [36] J. F. Ward, “DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells: Identities, Mechanisms of Formation, and Reparability,” *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, vol. 35, no. C, pp. 95–125, 1988, doi: 10.1016/S0079-6603(08)60611-X.
- [37] J. F. Ward, W. F. Blakely, and E. I. Joner, “Mammalian cells are not killed by DNA single-strand breaks caused by hydroxyl radicals from hydrogen peroxide,”

- Radiat. Res.*, vol. 103, no. 3, pp. 383–392, 1985, doi: 10.2307/3576760.
- [38] M. Goitein, “Radiation Oncology: A Physicist’s Eye View. Edited by Michael Goitein. pp. 330, 2008 (). {pound}77.00 ISBN: 978-0-387-72644-1,” *Br J Radiol*, vol. 82, no. 974, pp. 175–, 2009.
- [39] P. Strojjan *et al.*, “Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 59, pp. 79–92, 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
- [40] G. B. Saha, *Radiation Safety in Nuclear Medicine: A Practical, Consise Guide*. Springer, 2019.
- [41] “Cell cycle analysis by Flow Cytometry.” [Online]. Available: <https://www.miltenyibiotec.com/ES-en/applications/flow-cytometry-applications/cell-cycle-analysis.html#gref>. [Accessed: 08-Sep-2019].
- [42] S. J. McMahon and K. M. Prise, “Mechanistic Modelling of Radiation Responses,” 2019, doi: 10.3390/cancers11020205.
- [43] J. A. Crowther, “Some considerations relative to the action of X-rays on tissue cells,” *Proc. R. Soc. London. Ser. B, Contain. Pap. a Biol. Character*, vol. 96, no. 674, pp. 207–211, Apr. 1924, doi: 10.1098/RSPB.1924.0022.
- [44] T. Alper, N. E. Gillies, and M. M. Elkind, “The Sigmoid Survival Curve in Radiobiology,” *Nat. 1960 1864730*, vol. 186, no. 4730, pp. 1062–1063, 1960, doi: 10.1038/1861062a0.
- [45] J. F. Fowler, “Differences in Survival Curve Shapes for Formal Multi-target and Multi-hit Models,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 9, no. 2, p. 177, Apr. 1964, doi: 10.1088/0031-9155/9/2/305.
- [46] G. W. Barendsen, T. L. Beusker, A. J. Vergroesen, and L. Budke, “Effects of different radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments,” *Radiat. Res.*, vol. 13, pp. 841–849, Dec. 1960, doi: 10.2307/3570859.
- [47] L. Bodgi, A. Canet, L. Pujo-Menjouet, A. Lesne, J. M. Victor, and N. Foray, “Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review,” *J. Theor. Biol.*, vol. 394, pp. 93–101, 2016, doi: 10.1016/j.jtbi.2016.01.018.
- [48] T. J. Whelan, D. H. Kim, and J. Sussman, “Clinical Experience Using Hypofractionated Radiation Schedules in Breast Cancer,” *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 4, pp. 257–264, 2008, doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.008.

- [49] W. Dörr and M. Schmidt, “Normal Tissue Radiobiology,” *Compr. Biomed. Phys.*, vol. 7, pp. 75–95, 2014, doi: 10.1016/B978-0-444-53632-7.00805-4.
- [50] D. J. Brenner and E. J. Hall, “Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy,” *Transl. Cancer Res.*, vol. 7, no. 6, 2018, doi: 10.21037/20445.
- [51] J. F. Fowler, “21 Years of biologically effective dose,” *Br. J. Radiol.*, vol. 83, no. 991, pp. 554–568, 2010, doi: 10.1259/bjr/31372149.
- [52] B. Jones, R. G. Dale, C. Deehan, K. I. Hopkins, and D. A. L. Morgan, “The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology,” *Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 2, pp. 71–81, 2001, doi: 10.1007/s001740170083.
- [53] J. B and D. RG, “The evolution of practical radiobiological modelling,” *Br. J. Radiol.*, vol. 92, no. 1093, 2019, doi: 10.1259/BJR.20180097.
- [54] B. Jones and J. W. Hopewell, “Alternative models for estimating the radiotherapy retreatment dose for the spinal cord,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 90, no. 9, pp. 731–741, 2014, doi: 10.3109/09553002.2014.925151.
- [55] A. Gasinska, J. F. Fowler, B. K. Lind, and K. Urbanski, “Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone,” *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 43, no. 7, pp. 657–666, 2004, doi: 10.1080/02841860410018511.
- [56] P. Jacobs, A. Nelson, and I. Liu, “Biological Effective Dose and Tumor Control Probability Modeling using the MIM® Software Suite,” *Mimsoftware.Com*, vol. 693, pp. 3–5, 2012.
- [57] H. Hospital and C. C. Hospital, “Application of Biological Effective Dose (Bed) To Estimate the Duration of Symptomatic Relief and Repopulation Dose,” vol. 55, no. 3, pp. 736–742, 2003.
- [58] Y. Yang and L. Xing, “Optimization of radiotherapy dose-time fractionation with consideration of tumor specific biology,” *Med. Phys.*, vol. 32, no. 12, pp. 3666–3677, 2005, doi: 10.1118/1.2126167.
- [59] “Radiation Biologically Effective Dose (BED) Calculator - MDCalc.” [Online]. Available: <https://www.mdcalc.com/radiation-biologically-effective-dose-bed-calculator>. [Accessed: 04-Oct-2021].
- [60] “3197-Biologically effective dose (BED) and equivalent dose (EQD2) calculators | eviQ.” [Online]. Available: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/eviq-calculators/3197-biologically-effective-dose-bed-and-equival>. [Accessed: 04-Oct-2021].

- [61] “eLQ - Radiation Therapy Equivalent Dose Calculator.” [Online]. Available: <https://www.sfjro.fr/ilq/en/>. [Accessed: 04-Oct-2021].
- [62] “Radiobiology Calculations: Radiation Dose for a given Biological Equivalent Dose (BED).” [Online]. Available: <http://www.radiobiology.org/bed1b.asp>. [Accessed: 04-Oct-2021].
- [63] “Prof.T. Ganesh.” [Online]. Available: <https://www.oncorace.org/resources/2f3cfb21-5248-4742-a518-a05e2f130e23>. [Accessed: 04-Oct-2021].